



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-45191609-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-45191609-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KOMBIGLIZE XR / SAXAGLIPTINA – CLORHIDRATO DE METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5,58 mg de Clorhidrato de Saxagliptina Anhidro (equivalente a 5 mg de Saxagliptina) – 500 mg de Metformina Clorhidrato; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5,58 mg de Clorhidrato de Saxagliptina Anhidro (equivalente a 5 mg de Saxagliptina) – 1000 mg de Metformina Clorhidrato; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 2,79 mg de Clorhidrato de Saxagliptina Anhidro (equivalente a 2,5 mg de Saxagliptina) – 1000 mg de Metformina Clorhidrato; aprobada por Certificado N° 56.293.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada KOMBIGLIZE XR / SAXAGLIPTINA – CLORHIDRATO DE METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5,58 mg de Clorhidrato de Saxagliptina Anhidro (equivalente a 5 mg de Saxagliptina) – 500 mg de Metformina Clorhidrato; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5,58 mg de Clorhidrato de Saxagliptina Anhidro (equivalente a 5 mg de Saxagliptina) – 1000 mg de Metformina Clorhidrato; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 2,79 mg de Clorhidrato de Saxagliptina Anhidro (equivalente a 2,5 mg de Saxagliptina) – 1000 mg de Metformina Clorhidrato, el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2019-78553183-APN-DERM#ANMAT, la nueva información para el paciente obrante en el documento IF-2019-78553328-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.293, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-45191609-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.09.26 09:34:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.26 09:34:43 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO

(Prospecto para prescribir)

Kombiglyze® XR

Saxagliptina 5 mg / Metformina HCl 500 mg
Saxagliptina 5 mg / Metformina HCl 1000 mg
Saxagliptina 2,5 mg / Metformina HCl 1000 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA

Casos post-comercialización de acidosis láctica asociada a metformina resultaron en muerte, hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes. El comienzo de la acidosis láctica es a menudo imperceptible pues sólo se acompaña de síntomas inespecíficos como malestar, mialgias, dificultad para respirar, aumento de la somnolencia y molestias abdominales inespecíficas. La acidosis láctica asociada con metformina estuvo caracterizada por un aumento en los niveles de lactato en sangre (> 5 mmol/litro) acidosis de brecha aniónica (sin evidencia de cetonuria o cetonemia), una mayor relación lactato/piruvato; y niveles plasmáticos de metformina generalmente >5 mcg/ml. (Ver *Advertencias y precauciones*).

Los factores de riesgo para la acidosis láctica asociada con metformina incluyen insuficiencia renal, uso concomitante de ciertos medicamentos (ej. inhibidores de anhidrasa carbónica tales como topiramato), de 65 años o más, con estudios radiológicos con contraste, cirugía y otros procedimientos, estados hipóxicos (ej. insuficiencia cardíaca congestiva), ingesta excesiva de alcohol e insuficiencia hepática.

Los pasos para reducir el riesgo y el tratamiento de la acidosis láctica asociada a metformina en estos grupos de alto riesgo se detallan en la Información Completa de Prescripción. (Ver Posología y Administración; Contraindicaciones; Advertencias y Precauciones; Interacciones medicamentosas; y Uso en Poblaciones Específicas).

Si se sospecha de acidosis, se debe interrumpir el tratamiento con Kombiglyze® XR y hospitalizar al paciente de inmediato. Se recomienda hemodiálisis inmediata (Ver *Advertencias y precauciones*)

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de **Kombiglyze® XR 5 mg / 500 mg** contiene: 5,58 mg de clorhidrato de saxagliptina anhidro (equivalentes a 5 mg de saxagliptina) y 500 mg de metformina clorhidrato. Excipientes: carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, hipromelosa 2910, Opadry II Blanco^a, Opadry II Caramelo^b y Opacode^c.

Cada comprimido recubierto de **Kombiglyze® XR 5 mg / 1000 mg** contiene: 5,58 mg de clorhidrato de saxagliptina anhidro (equivalentes a 5 mg de saxagliptina) y 1000 mg de metformina clorhidrato. Excipientes: carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208, estearato de magnesio, Opadry II Blanco^a, Opadry II Rosa^d y Opacode^c.

Cada comprimido recubierto de **Kombiglyze® XR 2,5 mg / 1000 mg** contiene: 2,79 mg de clorhidrato de saxagliptina anhidro (equivalentes a 2,5 mg de saxagliptina) y 1000 mg de metformina clorhidrato. Excipientes: carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208, estearato de magnesio, Opadry II Blanco^a, Opadry II Amarillo^e y Opacode^c.

^a alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio y talco.

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aloise

Co-Directora Técnica

N.º 16.757

AstraZeneca S.A.

Página 1 de 39

Página 39 de 483

^b alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo.

^c laca aluminica azul FD&C #2 (indigo carmín) y esmalte de goma laqueada como sólidos, y etanol, propilenglicol, alcohol n-butyl, hidróxido de amonio y alcohol isopropílico como solventes. Los solventes se eliminan durante el secado.

^d alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio, talco y óxido de hierro rojo.

^e alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio, talco y óxido de hierro amarillo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Hipoglucemiante oral.

Código ATC: A10BD

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Kombiglyze® XR está indicado en complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes tipo 2, cuando resulta apropiado el tratamiento con la combinación de saxagliptina y metformina (ver *Estudios clínicos*).

Limitaciones de uso

Kombiglyze® XR no está indicado para el tratamiento de la diabetes tipo 1 ni de la cetoacidosis diabética.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción

Kombiglyze® XR

Kombiglyze® XR es una combinación de dos antihiperoglucemiantes con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes tipo 2: la saxagliptina, un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP4), y el clorhidrato de metformina, una biguanida.

Saxagliptina

En respuesta a las comidas, se produce un aumento de las concentraciones de hormonas incretinas como el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) que son liberados en el torrente sanguíneo desde el intestino delgado. Estas hormonas provocan la liberación de insulina por parte de las células beta pancreáticas en forma dependiente de la glucosa, pero son inactivadas por la enzima DPP4 en cuestión de minutos. El GLP-1 también reduce la secreción de glucagón por parte de las células alfa pancreáticas, lo cual disminuye la producción hepática de glucosa. En los pacientes con diabetes tipo 2 son reducidas las concentraciones de GLP-1, pero se mantiene la respuesta de la insulina al GLP-1. La saxagliptina es un inhibidor competitivo de la DPP4 que retrasa la inactivación de las hormonas incretinas y, en consecuencia, aumenta sus concentraciones en el torrente sanguíneo y reduce la glucemia en ayunas y posprandial en forma dependiente de la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2.

Clorhidrato de metformina

La metformina mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, ya que disminuye tanto la glucemia basal como la posprandial. La metformina disminuye la producción hepática de glucosa y la absorción intestinal de glucosa, y mejora la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de la captación y utilización periférica de la glucosa. A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no produce hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 ni en sujetos sanos, salvo en circunstancias excepcionales (ver *Advertencias y precauciones*) y tampoco provoca hiperinsulinemia. El tratamiento con la metformina no altera la secreción de insulina, aunque de hecho pueden disminuir las concentraciones de insulina en ayunas y la respuesta de la insulina plasmática a lo largo del día.

Propiedades farmacodinámicas:

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. Maria Mercedes Aloise
Página 2 de 39
Página 40 de 483

AstraZeneca S.A.

Saxagliptina

En los pacientes con diabetes tipo 2, la administración de saxagliptina inhibe la actividad de la enzima DPP4 durante un período de 24 horas. Tras una carga de glucosa por vía oral o una comida, esta inhibición de la DPP4 provocó un incremento de 2 a 3 veces de las concentraciones circulantes de GLP-1 y GIP activos, disminuyó las concentraciones de glucagón y aumentó la secreción de insulina dependiente de la glucosa por parte de las células beta pancreáticas. La elevación de las concentraciones de insulina y la reducción de las de glucagón se asociaron con una disminución de la glucemia en ayunas y con una menor fluctuación de la glucemia tras una carga de glucosa por vía oral o una comida.

Electrofisiología cardíaca:

Saxagliptina

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado de 4 períodos, que utilizó la moxifloxacina como fármaco de referencia y en el que participaron 40 voluntarios sanos, la saxagliptina no se asoció con una prolongación de importancia clínica del intervalo QTc ni de la frecuencia cardíaca con dosis diarias de hasta 40 mg (8 veces la DMRH).

Propiedades farmacocinéticas:

Kombiglyze® XR

La bioequivalencia de **Kombiglyze® XR** y los efectos de los alimentos se caracterizaron usando una dieta hipocalórica de 324 kcal compuesta por un 11.1% de proteínas, un 10.5% de lípidos y un 78.4% de hidratos de carbono. Los resultados de los estudios de bioequivalencia en sujetos sanos demostraron que los comprimidos de la combinación **Kombiglyze® XR** son bioequivalentes a la coadministración, en estado posprandial, de las dosis correspondientes de saxagliptina (**Onglyza®**) y clorhidrato de metformina de liberación prolongada en comprimidos individuales.

Saxagliptina

La farmacocinética de la saxagliptina y de su metabolito activo, 5-hidroxisaxagliptina, fue similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Los valores de C_{max} (concentración plasmática máxima) y ABC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) de la saxagliptina y de su metabolito activo, aumentaron proporcionalmente a la dosis entre 2.5 y 400 mg. Después de la administración de una dosis oral única de 5 mg de saxagliptina a sujetos sanos, la media de los valores del ABC de la saxagliptina y de su metabolito activo fue de 78 ng·h/ml y 214 ng·h/ml, respectivamente, mientras que la C_{max} correspondiente fue de 24 ng/ml y 47 ng/ml, respectivamente. La variabilidad media (CV [%]) de los valores de ABC y C_{max} de la saxagliptina y su metabolito activo fue inferior al 25%.

No se observó una acumulación apreciable de la saxagliptina o de su metabolito activo con la administración repetida de una dosis diaria, con ninguna dosis. La depuración de la saxagliptina y de su metabolito activo no dependió ni de la dosis ni del tiempo durante 14 días de administración de una dosis diaria de saxagliptina de 2.5 mg a 400 mg.

Clorhidrato de metformina

La mediana del tiempo para alcanzar la C_{max} de la metformina de liberación prolongada es de 7 horas, pudiendo variar de 4 a 8 horas. En el estado de equilibrio, el ABC y la C_{max} aumentan de manera menos que proporcional a la dosis de metformina de liberación prolongada entre 500 y 2000 mg. Tras la administración repetida de metformina de liberación prolongada, la metformina no se acumuló en el plasma. La metformina se excreta en forma intacta en la orina y no se metaboliza en el hígado. Las concentraciones plasmáticas máximas de metformina tras la administración de los comprimidos de liberación prolongada son aproximadamente un 20% más bajas que las que se obtienen tras la administración de la misma dosis en comprimidos de liberación inmediata, mientras que el grado de absorción (determinado por el ABC) es similar entre los comprimidos de liberación inmediata y los de liberación prolongada.

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. Maria Mercedes Aloise

C. Director Técnico

Página 3 de 39

M.N. 16.736
AstraZeneca S.A.

Página 41 de 483

Absorción

Saxagliptina

La mediana del tiempo para alcanzar la concentración máxima (T_{max}) tras la administración de la dosis de 5 mg una vez al día fue de 2 horas en el caso de la saxagliptina y de 4 horas en el caso de su metabolito activo. La administración junto con una comida rica en grasas provocó un aumento del T_{max} de la saxagliptina de aproximadamente 20 minutos, frente a la administración en ayunas. Se observó un aumento del 27% del ABC de la saxagliptina al tomarla con una comida, en comparación con la administración en ayunas. La saxagliptina puede tomarse con alimentos o sin ellos. Los alimentos no ejercen un efecto significativo en la farmacocinética de la saxagliptina cuando se administra en forma de comprimidos **Kombiglyze® XR**.

Clorhidrato de metformina

Tras una dosis oral única de metformina de liberación prolongada, la mediana del tiempo para alcanzar la C_{max} es de 7 horas, pudiendo variar entre 4 y 8 horas. Si bien el grado de absorción de la metformina (medido por el ABC) aumentó aproximadamente un 50% tras la administración del comprimido de liberación prolongada junto con los alimentos, éstos no tuvieron ningún efecto en la C_{max} ni el T_{max} de la metformina. Las comidas tanto ricas como pobres en grasas tuvieron el mismo efecto en la farmacocinética de la metformina de liberación prolongada. Los alimentos no ejercen un efecto significativo en la farmacocinética de la metformina cuando se administra en forma de comprimidos combinados de **Kombiglyze® XR**.

Distribución

Saxagliptina

In vitro, la saxagliptina y su metabolito activo se unen a las proteínas séricas humanas de manera insignificante. Por lo tanto, las variaciones de las concentraciones de proteínas sanguíneas que se observan en distintas enfermedades (como en la disfunción renal o hepática) normalmente no alterarán la farmacocinética de la saxagliptina.

Clorhidrato de metformina

No se han realizado estudios de distribución con la metformina de liberación prolongada; sin embargo, el volumen de distribución aparente (V/F) tras dosis orales únicas de 850 mg de metformina de liberación inmediata fue en promedio de 654 ± 358 litros. La metformina se une en un grado insignificante a las proteínas plasmáticas, a diferencia de las sulfonilureas, cuya unión a las proteínas sobrepasa el 90%. La metformina se distribuye en los eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. Dado que es insignificante la unión de la metformina a las proteínas del plasma, la probabilidad de que produzca interacciones con medicamentos que se unen considerablemente a las proteínas, como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid, es menor que con las sulfonilureas, que se unen considerablemente a las proteínas del suero.

Metabolismo

Saxagliptina

El metabolismo de la saxagliptina es mediado principalmente por las formas 3A4/5 del citocromo P450 (CYP3A4/5). El principal metabolito de la saxagliptina también es un inhibidor de la DPP4, pero con la mitad de la potencia de la saxagliptina. Por lo tanto, los inhibidores e inductores potentes de las formas CYP3A4/5 alterarán la farmacocinética de la saxagliptina y de su metabolito activo (Ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Clorhidrato de metformina

Los estudios sobre la administración de dosis intravenosas únicas a sujetos sanos demuestran que la metformina se excreta en forma intacta en la orina y no es objeto de metabolismo en el hígado (no se identificaron metabolitos en seres humanos) ni de excreción biliar.

No se han realizado estudios de metabolismo con comprimidos de metformina de liberación prolongada.

Excreción

Saxagliptina

La saxagliptina se elimina tanto por vía renal como por vía hepática. Tras una dosis única de 50 mg de ¹⁴C-saxagliptina, el 24%, el 36% y el 75% de la dosis se excretó en la orina en forma de saxagliptina, de su metabolito activo, y de radiactividad total, respectivamente. La media de la depuración renal de la saxagliptina (~230 ml/min) fue mayor que la media de la velocidad de filtración glomerular estimada (~120 ml/min), lo que indica un cierto grado de excreción renal activa. El 22% de la radiactividad administrada se recuperó en las heces y representó la fracción de la dosis de saxagliptina excretada en la bilis y/o del fármaco que no se absorbió en el tracto gastrointestinal. Tras la administración de una dosis oral única de 5 mg de saxagliptina a sujetos sanos, la vida media terminal plasmática ($t_{1/2}$) de la saxagliptina y de su metabolito activo fue en promedio de 2.5 y 3.1 horas, respectivamente.

Clorhidrato de metformina

La depuración renal es aproximadamente 3.5 veces mayor que la depuración de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de la metformina. Tras la administración oral, aproximadamente el 90% del fármaco absorbido se elimina por la vía renal en las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación del plasma de alrededor de 6.2 horas. En la sangre, la vida media de eliminación es de aproximadamente 17.6 horas, lo que indica que la masa de eritrocitos puede ser un compartimento de distribución.

Poblaciones específicas

Disfunción renal

Kombiglyze® XR

En pacientes con deterioro de la función renal (según la medición de la depuración de creatinina), la vida media plasmática y sanguínea de la metformina se prolonga y la depuración renal disminuye proporcionalmente a la reducción de la depuración de creatinina. El uso de la metformina en pacientes con disfunción renal aumenta el riesgo de acidosis láctica. Dado que **Kombiglyze® XR** contiene metformina, está contraindicado en pacientes con disfunción renal (ver *Contraindicaciones y Advertencias y precauciones*).

Disfunción hepática

No se han realizado estudios sobre la farmacocinética de la metformina en pacientes con disfunción hepática. El uso de la metformina en estos pacientes se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica. Dado que **Kombiglyze® XR** contiene metformina, no se recomienda en pacientes con disfunción hepática (ver *Advertencias y precauciones*).

Índice de masa corporal

Saxagliptina

No es necesario ajustar la dosis en función del índice de masa corporal (IMC) puesto que, en el análisis de farmacocinética poblacional, el IMC no se identificó como una covariable con efectos significativos en la depuración aparente de la saxagliptina o de su metabolito activo.

Sexo

Saxagliptina

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo. No se observaron diferencias de farmacocinética de la saxagliptina entre varones y mujeres. La exposición al metabolito activo fue aproximadamente un 25% mayor en las mujeres que en los varones, pero es poco probable que esta diferencia sea de importancia clínica. En el análisis de farmacocinética poblacional, el sexo no se identificó como una covariable con efectos significativos en la depuración aparente de la saxagliptina y de su metabolito activo.

Clorhidrato de metformina

Los parámetros farmacocinéticos de la metformina no difirieron de manera significativa entre sujetos sanos y pacientes con diabetes tipo 2 cuando se analizaron en función del sexo (varones=19, mujeres=16). En forma similar, en los estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucemiante de la metformina fue comparable entre varones y mujeres.

Pacientes geriátricos

Saxagliptina

No se recomienda ajustar la dosis basándose únicamente en la edad. Los sujetos de edad avanzada (65-80 años) tuvieron medias geométricas de los valores de C_{max} y ABC de la saxagliptina un 23% y un 59% más elevadas, respectivamente, que los sujetos jóvenes (18-40 años). Las diferencias de farmacocinética del metabolito activo entre los sujetos de edad avanzada y los jóvenes reflejaron en general las diferencias observadas en la farmacocinética de la saxagliptina. Las diferencias de farmacocinética de la saxagliptina y del metabolito activo entre sujetos jóvenes y sujetos de edad avanzada se deben probablemente a varios factores, entre ellos la disminución de la función renal y de la capacidad metabólica a medida que aumenta la edad. En el análisis de farmacocinética poblacional, la edad no se identificó como una covariable con efectos significativos en la depuración aparente de la saxagliptina o de su metabolito activo.

Clorhidrato de metformina

Los resultados limitados de estudios controlados sobre la farmacocinética de la metformina en sujetos sanos de edad avanzada indican que, en comparación con sujetos jóvenes sanos, disminuye la depuración plasmática total de la metformina, se prolonga la vida media y aumenta la C_{max} . A partir de estos datos, se deduce que las variaciones farmacocinéticas de la metformina con el avance de la edad se deben principalmente a un cambio de la función renal.

El tratamiento con **Kombiglyze® XR** no debe iniciarse en ningún paciente, cualquiera que sea su edad, sin antes comprobar que tiene una función renal normal midiendo la depuración de creatinina (ver *Advertencias y precauciones*).

Raza y origen étnico

Saxagliptina

No es necesario ajustar la dosis en función de la raza. El análisis de farmacocinética poblacional comparó la farmacocinética de la saxagliptina y de su metabolito activo entre 309 sujetos de raza blanca y 105 sujetos de otras razas (seis grupos raciales). No se detectaron diferencias significativas en la farmacocinética de la saxagliptina y de su metabolito activo entre estas dos poblaciones.

Clorhidrato de metformina

No se han estudiado los parámetros farmacocinéticos de la metformina en función de la raza. En estudios clínicos controlados de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucemiante fue comparable entre los pacientes de raza blanca (n=249), de raza negra (n=51) y los hispanos (n=24).

Estudios de Interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios específicos sobre interacciones medicamentosas farmacocinéticas con **Kombiglyze® XR**, pero sí existen tales estudios con los componentes individuales, saxagliptina y metformina.

Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas

En los estudios *in vitro*, la saxagliptina y su metabolito activo no inhibieron las formas CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4, ni indujeron las formas CYP1A2, 2B6, 2C9 o 3A4. Por lo tanto, la saxagliptina normalmente no alterará la depuración metabólica de los fármacos coadministrados que son metabolizados por estas enzimas. La saxagliptina es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp), pero no es un inhibidor ni un inductor significativo de la P-gp.

Evaluación in vivo de las interacciones medicamentosas

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aloise

Co-Inspector Técnico

Página 6 de 39

Página 44 de 483

16.753
AstraZeneca S.A.

Tabla 1: Efecto de fármacos coadministrados en la exposición sistémica a la saxagliptina y a su metabolito activo, 5-hidroxi-saxagliptina

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de saxagliptina*	Relación de medias geométricas (con / sin el fármaco coadministrado) Ningún efecto = 1.00		
				ABC [†]	C _{max}
No es necesario ajustar la dosis en los siguientes casos:					
Metformina	1000 mg	100 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	0.98 0.99	0.79 0.88
Gliburida	5 mg	10 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	0.98 ND	1.08 ND
Pioglitazona [‡]	45 mg una vez al día durante 10 días	10 mg 1 v/d durante 5 días	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	1.11 ND	1.11 ND
Digoxina	0.25 mg cada 6 h el primer día, luego cada 12 h el segundo día, luego una vez al día durante 5 días	10 mg 1 v/d durante 7 días	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	1.05 1.06	0.99 1.02
Simvastatina	40 mg una vez al día durante 8 días	10 mg 1 v/d durante 4 días	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	1.12 1.02	1.21 1.08
Diltiazem	360 mg (acción prolongada) una vez al día durante 9 días	10 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	2.09 0.66	1.63 0.57
Rifampicina [§]	600 mg una vez al día durante 6 días	5 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	0.24 1.03	0.47 1.39
Omeprazol	40 mg una vez al día durante 5 días	10 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	1.13 ND	0.98 ND
Hidróxido de aluminio + hidróxido de magnesio + simeticona	hidróxido de aluminio: 2400 mg hidróxido de magnesio: 2400 mg simeticona: 240 mg	10 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	0.97 ND	0.74 ND
Famotidina	40 mg	10 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	1.03 ND	1.14 ND
Limitar la dosis de Kombiglyze® XR a 2.5 mg/1000 mg una vez al día en caso de coadministración con potentes inhibidores de las formas CYP3A4/5 (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Posología y modo de administración):					
Ketoconazol	200 mg dos veces al día durante 9 días	100 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	2.45 0.12	1.62 0.05

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de saxagliptina*	Relación de medias geométricas (con / sin el fármaco coadministrado) Ningún efecto = 1.00		
				ABC†	C _{max}
Ketoconazol	200 mg dos veces al día durante 7 días	20 mg	saxagliptina 5-hidroxi- saxagliptina	3.67 ND	2.44 ND

* Dosis única, salvo indicación contraria. La dosis de 10 mg de saxagliptina no es una dosis aprobada.

† ABC = ABC_∞ en el caso de los fármacos administrados en una dosis única y ABC = ABC_r en el caso de los fármacos administrados en dosis múltiples.

‡ Se excluyeron los resultados de un sujeto.

§ La rifampicina no alteró la inhibición de la actividad de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP4) en un intervalo de administración de 24 horas.

ND = no se determinó; 1 v/d = una vez al día; h = horas.

Tabla 2: Efecto de la saxagliptina en la exposición sistémica a los fármacos coadministrados

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de saxagliptina*	Relación de medias geométricas (con / sin la saxagliptina) Ningún efecto = 1.00		
				ABC†	C _{max}
No es necesario ajustar la dosis en los siguientes casos:					
Metformina	1000 mg	100 mg	metformina	1.20	1.09
Gliburida	5 mg	10 mg	gliburida	1.06	1.16
Pioglitazona‡	45 mg una vez al día durante 10 días	10 mg 1 v/d durante 5 días	pioglitazona hidroxi- pioglitazona	1.08 ND	1.14 ND
Digoxina	0.25 mg cada 6 h el primer día, luego cada 12 h el segundo día, luego una vez al día durante 5 días	10 mg 1 v/d durante 7 días	digoxina	1.06	1.09
Simvastatina	40 mg una vez al día durante 8 días	10 mg 1 v/d durante 4 días	simvastatina metabolito ácido de la simvastatina	1.04 1.16	0.88 1.00
Diltiazem	360 mg (acción prolongada) una vez al día durante 9 días	10 mg	diltiazem	1.10	1.16
Ketoconazol	200 mg dos veces al día durante 9 días	100 mg	ketoconazol	0.87	0.84
Etinilestradiol y norgestimato	0.035 mg de etinilestradiol y 0.250 mg de norgestimato durante 21 días	5 mg una vez al día durante 21 días	etinilestradiol norelgestromin a norgestrel	1.07 1.10 1.13	0.98 1.09 1.17

* Dosis única, salvo indicación contraria. La dosis de 10 mg de saxagliptina no es una dosis aprobada.

† ABC = ABC_∞ en el caso de los fármacos administrados en una dosis única y ABC = ABC_r en el caso de los fármacos administrados en dosis múltiples.

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aloise
Co-Directora Técnica

Página 8 de 39

Página 46 de 483

AsinaZeneca S.A.

‡ Los resultados incluyen a todos los sujetos.
 ND = no se determinó; 1 v/d = una vez al día; h = horas

Tabla 3: Efecto de fármacos coadministrados en la exposición sistémica a la metformina en plasma

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de metformina*	Relación de medias geométricas (con / sin el fármaco coadministrado) Ningún efecto = 1.00		
				ABC†	C _{max}
No es necesario ajustar la dosis en los siguientes casos:					
Gliburida	5 mg	850 mg	metformina	0.91‡	0.93‡
Furosemida	40 mg	850 mg	metformina	1.09‡	1.22‡
Nifedipino	10 mg	850 mg	metformina	1.16	1.21
Propranolol	40 mg	850 mg	metformina	0.90	0.94
Ibuprofeno	400 mg	850 mg	metformina	1.05‡	1.07‡
Los fármacos catiónicos eliminados por secreción tubular renal pueden reducir la eliminación de la metformina: usarlos con precaución (Ver Advertencias y precauciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción)					
Cimetidina	400 mg	850 mg	metformina	1.40	1.61

* La metformina y todos los demás fármacos se administraron en dosis únicas.

† ABC = ABC₀

‡ Relación de medias aritméticas

Tabla 4: Efecto de la metformina en la exposición sistémica a los fármacos coadministrados

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de metformina*	Relación de medias geométricas (con / sin la metformina) Ningún efecto = 1.00		
				AUC†	C _{max}
No es necesario ajustar la dosis en los siguientes casos:					
Gliburida	5 mg	850 mg	gliburida	0.78‡	0.63‡
Furosemida	40 mg	850 mg	furosemida	0.87‡	0.69‡
Nifedipino	10 mg	850 mg	nifedipino	1.10§	1.08
Propranolol	40 mg	850 mg	propranolol	1.01§	1.02
Ibuprofeno	400 mg	850 mg	ibuprofeno	0.97¶	1.01¶
Cimetidina	400 mg	850 mg	cimetidina	0.95§	1.01

* La metformina y todos los demás fármacos se administraron en dosis únicas.

† ABC = ABC₀ salvo indicación contraria

‡ Relación de medias aritméticas, valor de p de la diferencia < 0.05

§ ABC = ABC_(0-24 h)

¶ Relación de medias aritméticas

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Vía de administración: oral.

Dosis recomendada

La posología de **Kombiglyze® XR** debe individualizarse en función del régimen actual del paciente, de la eficacia y de la tolerabilidad. En general, **Kombiglyze® XR** debe administrarse una vez al día con la cena, ajustando progresivamente la dosis para reducir los efectos secundarios gastrointestinales asociados con la metformina. Existen las siguientes formas farmacéuticas:

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aloise

Co-Directora Técnica

M.N. 121733

AstraZeneca S.A

- Comprimidos recubiertos **Kombiglyze® XR** (saxagliptina y HCl de metformina de liberación prolongada) de 5 mg/500 mg
- Comprimidos recubiertos **Kombiglyze® XR** (saxagliptina y HCl de metformina de liberación prolongada) de 5 mg/1000 mg
- Comprimidos recubiertos **Kombiglyze® XR** (saxagliptina y HCl de metformina de liberación prolongada) de 2.5 mg/1000 mg

En los pacientes que necesitan 5 mg de saxagliptina y que no están recibiendo un tratamiento con la metformina, la dosis inicial recomendada de **Kombiglyze® XR** es de 5 mg de saxagliptina / 500 mg de metformina de liberación prolongada una vez al día, aumentando la dosis progresivamente para reducir los efectos secundarios gastrointestinales causados por la metformina.

En los pacientes ya tratados con la metformina, la dosis de **Kombiglyze® XR** debe suministrar la misma dosis de metformina que tomaba el paciente anteriormente o la dosis más cercana que sea adecuada desde el punto de vista terapéutico. Al cambiar de la metformina de liberación inmediata a la metformina de liberación prolongada, el control glucémico debe vigilarse de cerca efectuando los ajustes de la dosis que correspondan.

Los pacientes que necesitan 2.5 mg de saxagliptina en combinación con la metformina de liberación prolongada pueden tomar comprimidos **Kombiglyze® XR** de 2.5 mg/1000 mg. Los pacientes que necesitan 2.5 mg de saxagliptina y que no tomaban metformina anteriormente o que necesitan una dosis de metformina superior a 1000 mg, deben tomar cada fármaco individualmente.

Las dosis diarias máximas recomendadas son 5 mg de saxagliptina y 2000 mg de metformina de liberación prolongada.

No se han realizado estudios para examinar específicamente la seguridad y la eficacia de **Kombiglyze® XR** en pacientes que antes tomaban otros antihiperoglucemiantes y que los han reemplazado por **Kombiglyze® XR**. Cualquier modificación del tratamiento de la diabetes tipo 2 debe hacerse con cuidado y con una supervisión adecuada ya que pueden producirse cambios en el control glucémico.

Se debe informar a los pacientes que los comprimidos **Kombiglyze® XR** deben tomarse enteros y que nunca deben triturarse, dividirse ni masticarse. Ocasionalmente, los ingredientes inactivos de **Kombiglyze® XR** se eliminan en las heces en forma de una masa blanda e hidratada que puede parecerse al comprimido original.

Ajuste de dosis con el uso concomitante de inhibidores potentes de las formas CYP3A4/5

La dosis máxima recomendada de saxagliptina es de 2.5 mg una vez al día cuando se coadministra con inhibidores potentes de las formas 3A4/5 del citocromo P450 (CYP3A4/5) (p. ej., ketoconazol, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina). En estos pacientes, la dosis de **Kombiglyze® XR** debe limitarse a 2.5 mg/1000 mg una vez al día (ver *Posología y modo de administración, Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Características farmacológicas*).

Uso concomitante con un secretagogo de insulina inhibidores potentes de CYP3A4/5 (por ejemplo una sulfonilurea) o con insulina

La dosis máxima recomendada de saxagliptina es de 2,5 mg una vez al día cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4/ 5(CYP3A4/5) (p. ej., ketoconazol, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina). En estos pacientes, la dosis de **KOMBIGLYZE XR** debe limitarse a 2,5 mg/1000 mg una vez al día. (Ver *Posología y Administración; Interacciones Farmacológicas y Farmacología Clínica*).

Recomendaciones de posología y administración en pacientes con insuficiencia renal

Se debe evaluar la función renal antes de comenzar el tratamiento con **KOMBIGLYZE XR** y periódicamente en lo sucesivo.

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aloise
Co-Directora Técnica
N.º 16.797
AstraZeneca S.A.

Página 10 de 39

Página 48 de 483

KOMBIGLYZE XR está contraindicado en pacientes con una tasa de filtración glomerular (eGFR) inferior a 30 ml/minuto/1,73 m².

No se recomienda iniciar el tratamiento con KOMBIGLYZE XR en pacientes con una eGFR entre 30 y 45 ml/minuto/1,73 m².

En aquellos pacientes que toman KOMBIGLYZE XR y cuya GFR es inferior a 45 ml/minuto/1,73 m² se debe evaluar el riesgo/beneficio de continuar con la terapia y limitar la dosis del componente de saxagliptina a 2,5 mg una vez al día.

Se debe discontinuar KOMBIGLYZE XR si la eGFR del paciente es inferior a 30ml/minuto/1,73 m² (ver Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones)

Discontinuación para procedimientos de imágenes con contraste yodado

Se debe discontinuar KOMBIGLYZE XR al momento de realizar un procedimiento de imágenes con contraste yodado, o antes del mismo, en pacientes con una eGFR entre 30 y 60 ml/min/1,73 m²; antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en cualquier paciente que recibirá un contraste yodado por vía intraarterial. Se debe reevaluar la eGFR 48 horas después del procedimiento por imágenes; reanudar KOMBIGLYZE XR si la función renal se encuentra estable (ver Advertencias y Precauciones).

CONTRAINDICACIONES:

Kombiglyze® XR está contraindicado en pacientes con:

- Insuficiencia renal severa (eGFR menor a 30 ml/min/1,73 m²)
- Hipersensibilidad al clorhidrato de metformina.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.
- Antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a **Kombiglyze® XR** o a la saxagliptina (p.ej. anafilaxia, angiodema o afecciones cutáneas exfoliativas) (ver *Advertencias y precauciones y Reacciones adversas*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Acidosis láctica

Han ocurrido casos post-comercialización de acidosis láctica asociada a metformina, incluso casos fatales. Estos casos se manifestaron de forma sutil y estuvieron acompañados por síntomas no específicos tales como malestar general, mialgias, dolor abdominal, trastornos respiratorios o incremento de somnolencia; sin embargo, hubo casos de hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes con acidosis severa.

La acidosis láctica asociada con la metformina estuvo caracterizada por un aumento en las concentraciones de lactato en sangre (>5 mmol/L), acidosis de brecha aniónica (sin evidencia de cetonuria o cetonemia) y un aumento de la relación lactato/piruvato; concentraciones plasmáticas de metformina generalmente >5 µg/litro. La metformina disminuye la absorción del lactato y aumenta los niveles de lactato en sangre, y esto puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, especialmente en pacientes de riesgo. En caso de sospecha de acidosis láctica asociada a metformina, se deben instituir medidas paliativas de inmediato en un ambiente hospitalario, junto con la discontinuación inmediata de **Kombiglyze® XR**.

En pacientes tratados con **Kombiglyze® XR** con diagnóstico o sospecha fuerte de acidosis láctica, se recomienda una pronta hemodiálisis para corregir la acidosis y eliminar la acumulación de metformina (el clorhidrato de metformina es dializable, con una depuración de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas). A menudo, la hemodiálisis ha revertido los síntomas y permitido la recuperación. Eduque a los pacientes y a las familias sobre los síntomas de la acidosis láctica y si estos síntomas ocurren, indíqueles que deben discontinuar **Kombiglyze® XR** e informar estos síntomas a su proveedor de salud. Para cada uno de los factores de riesgo posibles y conocidos para la acidosis láctica asociada con metformina, a continuación,

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aloise

Cs. Directora Técnica

Página 11 de 39

Página 49 de 483

AstraZeneca S.A.

se detallan las recomendaciones para reducir el riesgo y tratar la acidosis láctica asociada con metformina:

Insuficiencia renal: Los casos de acidosis láctica post-comercialización asociados con metformina ocurrieron principalmente en pacientes con insuficiencia renal significativa. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica asociada con metformina aumenta con la gravedad de la insuficiencia renal debido a que la metformina se excreta sustancialmente por el riñón. Las recomendaciones clínicas basadas en la función renal del paciente incluyen (ver Farmacocinética).

- Antes de iniciar el tratamiento con **Kombiglyze® XR** se debe obtener la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR).
- **Kombiglyze® XR** está contraindicado en pacientes con una eGFR menor a 30 ml/minuto/1,73 m² (ver Contraindicaciones)
- No se recomienda iniciar el tratamiento con **Kombiglyze® XR** en pacientes con eGFR entre 30 y 45 ml/minuto/1,73 m².
- Se debe obtener al menos una eGFR anual en los pacientes que toman **Kombiglyze® XR**. En aquellos pacientes que presentan un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal (por ejemplo, ancianos), se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia.
- En pacientes que toman **Kombiglyze® XR** y cuyas eGFR disminuyen a menos de 45 ml/minuto/1,73 m², evaluar los riesgos y beneficios de continuar con el tratamiento.

Interacciones medicamentosas

El uso concomitante de **Kombiglyze® XR** con medicamentos específicos puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada con metformina: aquellos que afectan la función renal, resultan en un cambio hemodinámico significativo, interfieren con el equilibrio ácido-base o aumentan la acumulación de metformina (ver Interacciones con otros Medicamentos). Por lo tanto, se debe considerar un monitoreo más frecuente de los pacientes.

Pacientes con 65 años o más

El riesgo de acidosis láctica asociada con metformina aumenta con la edad del paciente debido a que los pacientes ancianos son más proclives a insuficiencias hepáticas, renales o cardíacas que los pacientes más jóvenes. En estos pacientes, la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia (ver Uso en Poblaciones Específicas).

Estudios radiológicos con contraste

La administración intravascular de agentes de contraste yodado en pacientes tratados con metformina ha ocasionado una disminución aguda de la función renal y de la ocurrencia de acidosis láctica. Interrumpa el tratamiento con **Kombiglyze® XR** al momento de someterse a un procedimiento de imágenes con contraste yodado, o previamente, en pacientes con una eGFR entre 30 y 60 ml/minuto/1,73 m²; en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes que recibirán contraste yodado por vía intraarterial. Reevaluar la eGFR 48 horas después del procedimiento con imágenes, y reanudar la administración de **Kombiglyze® XR** si la función renal se encuentra estable.

Cirugía y otros procedimientos: El retiro de alimentos y líquidos durante una cirugía o algún otro procedimiento puede aumentar el riesgo de depleción de volumen, hipotensión e insuficiencia renal. **Kombiglyze® XR** debe discontinuarse temporariamente mientras que los pacientes tengan una dieta restringida en alimentos y líquidos.

Estados hipóxicos

Muchos de los casos post-comercialización de acidosis láctica asociada con metformina ocurrieron en escenarios de insuficiencia cardíaca congestiva (especialmente cuando estuvo acompañada de hipoperfusión e hipoxemia). El colapso cardiovascular (shock), el infarto de miocardio agudo, la asepsia, y otras condiciones asociadas con hipoxemia han estado asociados con la acidosis láctica y pueden

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

ocasionar azotemia prerrenal. Ante la ocurrencia de estos eventos, discontinuar **Kombiglyze® XR**.

Ingesta excesiva de alcohol

El alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato y esto puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada con metformina. Se debe advertir a los pacientes frente a la ingesta excesiva de alcohol durante el tratamiento con **Kombiglyze® XR**.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática han desarrollado casos de acidosis láctica asociada con metformina. Esto puede deberse a una disfunción de la depuración del lactato que resulta en mayores concentraciones de lactato en sangre. Por lo tanto, se debe evitar el uso de **Kombiglyze® XR** en pacientes con evidencias clínicas o de laboratorio de enfermedad hepática.

Pancreatitis

Desde la comercialización del producto se han notificado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con la saxagliptina. En un ensayo de resultados cardiovasculares que incluyó participantes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (ASCVD) o múltiples factores de riesgo para ASCVD (ensayo SAVOR), se confirmaron casos de pancreatitis aguda definitiva en 17 de 8240 (0,2%) de pacientes tratados con saxagliptina en comparación con 9 de 8173 (0,1%) tratados con placebo. Se identificaron factores de riesgo preexistentes para pancreatitis en 88% (15/17) en los pacientes tratados con saxagliptina y 100% (9/9) en aquellos pacientes tratados con placebo.

Tras el inicio con **Kombiglyze® XR**, se debe observar a los pacientes para detectar síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis, discontinuar **Kombiglyze® XR** de inmediato e iniciar un tratamiento apropiado. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis presentan un mayor riesgo para desarrollar pancreatitis durante el tratamiento con **Kombiglyze®**.

Después de empezar el tratamiento con **Kombiglyze® XR** se requiere una supervisión cuidadosa de los pacientes en cuanto a signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha pancreatitis, **KOMBIGLYZE XR** debe discontinuarse inmediatamente e iniciar un tratamiento adecuado. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis presentan un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis durante el tratamiento con **Kombiglyze® XR**.

Insuficiencia cardíaca

En un ensayo de resultados cardiovasculares que incluyó participantes con ASCVD establecido o factores de riesgo múltiples para ASCVD (ensayo SAVOR), más pacientes randomizados a saxagliptina (298/8280, 3,5%) fueron hospitalizados por insuficiencia cardíaca en comparación con los pacientes randomizados a placebo (228/8212, 2,8%). En un análisis del tiempo hasta el primer evento, el riesgo de hospitalización para la insuficiencia cardíaca fue mayor en el grupo tratado con saxagliptina (Razón de Riesgo estimada: 1,27; IC 95%: 1,07, 1,51). Los sujetos con antecedentes de insuficiencia cardíaca y los sujetos con insuficiencia renal presentaron un mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, independientemente de la asignación del tratamiento.

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Mercedes Aloise
Co-Directora Técnica
M.N. 16.751

Página 13 de 39

Página 51 de 483

Considerar los riesgos y beneficios de **Kombiglyze® XR** antes de iniciar el tratamiento en pacientes con mayor riesgo de insuficiencia cardíaca. Observar a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento. Aconsejar a los pacientes sobre las características de los síntomas de la insuficiencia cardíaca, y que deben reportar dichos síntomas de inmediato. Si se desarrolla una insuficiencia cardíaca, evaluar y tratar de acuerdo a las normas vigentes de cuidado y considerar la discontinuación de **Kombiglyze® XR**.

Evaluación de la función renal

Como la metformina se excreta considerablemente por la vía renal, el riesgo de acumulación y de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Por lo tanto, **Kombiglyze® XR** está contraindicado en pacientes con disfunción renal (ver *Contraindicaciones*).

Antes de comenzar el tratamiento con **Kombiglyze® XR**, y luego por lo menos una vez al año, se debe comprobar que la función renal sea normal. Cuando sea previsible el desarrollo de disfunción renal (por ejemplo, en pacientes de edad avanzada), se debe evaluar la función renal con más frecuencia y suspender el tratamiento con **Kombiglyze® XR** si se observan signos de disfunción renal.

Disfunción hepática

Dado que el tratamiento con metformina en pacientes con disfunción hepática se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica, no se recomienda usar **Kombiglyze® XR** en tales pacientes.

Concentraciones de vitamina B₁₂

En ensayos clínicos controlados de 29 semanas de duración sobre la metformina, las concentraciones séricas de vitamina B₁₂ disminuyeron con respecto a los niveles normales en aproximadamente el 7% de los pacientes, sin que se observaran manifestaciones clínicas. No obstante, tal disminución, posiblemente debida a una interferencia entre el complejo vitamina B₁₂ - factor intrínseco y la absorción de vitamina B₁₂, muy rara vez se asocia con anemia y parece ser rápidamente reversible tras la retirada de la metformina o la administración de suplementos de vitamina B₁₂. Se aconseja medir cada año los parámetros hematológicos en los pacientes que reciben **Kombiglyze® XR**, investigando y tratando adecuadamente cualquier anomalía aparente (ver *Reacciones adversas*).

Ciertas personas (aquellas con un consumo o absorción insuficientes de vitamina B₁₂ o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar concentraciones de vitamina B₁₂ por debajo de los valores normales. En estos pacientes, pueden ser útiles mediciones regulares de las concentraciones séricas de vitamina B₁₂ cada 2 a 3 años.

Consumo de alcohol

El alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Se debe advertir a los pacientes que no consuman alcohol en exceso durante el tratamiento con **Kombiglyze® XR**.

Procedimientos quirúrgicos

El uso de **Kombiglyze® XR** deberá suspenderse temporalmente antes de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto en procedimientos menores que no requieren restricciones del consumo de alimentos y líquidos) y no deberá reanudarse hasta que el paciente vuelva a alimentarse por vía oral y que se haya determinado que su función renal es normal.

Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada

Si un paciente cuya diabetes tipo 2 estaba bien controlada previamente con **Kombiglyze® XR** desarrolla alteraciones de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente un cuadro clínico impreciso y mal definido), deberá ser evaluado sin demora a fin de detectar posibles signos de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, pH y concentraciones de lactato, piruvato y metformina en la sangre. Si el paciente

presenta alguna de las dos formas de acidosis, se deberá interrumpir de inmediato el tratamiento con **Kombiglyze® XR** e instaurar otras medidas correctivas apropiadas.

Hipoglucemia con el uso concomitante de Sulfonilurea o Insulina

Saxagliptina

Al coadministrar la saxagliptina con una sulfonilurea o con insulina (sustancias con efectos hipoglucemiantes conocidos), se observó un aumento de la incidencia de hipoglucemia confirmada frente a la coadministración de un placebo con una sulfonilurea o con insulina (ver *Reacciones adversas*). En consecuencia, en caso de coadministración con **Kombiglyze® XR**, puede ser necesario disminuir la dosis del secretagogo de insulina o de la insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia (ver *Posología y modo de administración*).

Clorhidrato de metformina

En circunstancias normales de uso, no se produce hipoglucemia en pacientes que reciben la metformina sola, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es insuficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un aumento de la ingesta calórica o en caso de coadministración con otros hipoglucemiantes (como sulfonilureas e insulina) o con etanol. Los pacientes de edad avanzada, los pacientes debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o intoxicación por alcohol son particularmente vulnerables a los efectos hipoglucemiantes. Puede ser difícil reconocer la hipoglucemia en personas de edad avanzada y en personas que toman bloqueantes betaadrenérgicos.

Medicamentos concomitantes que afectan la función renal o la farmacocinética de la metformina

Se deben usar con precaución los medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir en la farmacocinética de la metformina, como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (ver *Interacciones medicamentosas*).

Estudios radiológicos con medios de contraste intravasculares yodados

Los estudios con medios de contraste intravasculares yodados pueden provocar una alteración aguda de la función renal y se han asociado con acidosis láctica en pacientes tratados con la metformina. Por lo tanto, en los pacientes en los que esté previsto realizar un estudio de ese tipo, el tratamiento con **Kombiglyze® XR** debe interrumpirse temporalmente al momento del procedimiento o antes, no debe usarse durante las 48 horas posteriores al mismo y no debe reanudarse hasta que se haya comprobado que la función renal ha vuelto a la normalidad.

Estados hipóxicos

El colapso (shock) cardiovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, IAM y otras afecciones caracterizadas por hipoxemia se han asociado con acidosis láctica y también pueden provocar azotemia prerrenal. Cuando dichos acontecimientos ocurren en pacientes tratados con **Kombiglyze® XR**, éste debe interrumpirse inmediatamente.

Reacciones de hipersensibilidad

Desde la comercialización del producto se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con la saxagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y afecciones cutáneas exfoliativas. Estas reacciones se presentaron en los 3 primeros meses de tratamiento con la saxagliptina, y algunas después de la primera dosis. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad grave, suspender **Kombiglyze® XR**, investigar otras causas posibles e iniciar un tratamiento antidiabético alternativo (ver *Reacciones adversas*).

Se requiere precaución en los pacientes con antecedentes de angioedema con otro inhibidor de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP4) porque no se sabe si presentarán una predisposición al angioedema con **Kombiglyze® XR**.

Artralgia grave e incapacitante

Ha habido informes de artralgia grave e incapacitante posteriores a la comercialización en pacientes que toman inhibidores de la Dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). El tiempo hasta la aparición de los síntomas una vez iniciado el tratamiento fue variable, desde

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aloise

Co-Directora Técnica

Página 15 de 39

AstraZeneca S.A.

un día hasta años. Los pacientes experimentaron un alivio de los síntomas tras la interrupción de la medicación. Un subgrupo de los pacientes experimentó una recurrencia a los síntomas al reiniciar el tratamiento con el mismo medicamento o con otro inhibidor de la DDP-4. Se debe considerar a los inhibidores de la DDP-4 como una posible causa para el dolor intenso en las articulaciones y suspender el medicamento cuando sea necesario.

Penfigoide ampolloso

Se han informado casos post-comercialización de penfigoide ampolloso con el uso de un inhibidor DPP4 que requirieron hospitalización. En los casos informados, los pacientes normalmente se recuperaron con un tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuaron el inhibidor DPP4. Se debe aconsejar a los pacientes a informar el desarrollo de ampollas o erosiones durante el tratamiento con **Kombiglyze® XR**. En caso de sospecha de penfigoide ampolloso, se debe discontinuar el uso de **Kombiglyze® XR** y considerar la consulta con un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Hallazgos macrovasculares

No hay estudios clínicos que hayan demostrado de manera concluyente una reducción del riesgo macrovascular con **Kombiglyze® XR**.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Potentes inhibidores de las enzimas CYP3A4/5

Saxagliptina

El ketoconazol aumentó significativamente la exposición a la saxagliptina. Se prevén aumentos significativos similares de las concentraciones plasmáticas de saxagliptina con otros inhibidores potentes de las formas CYP3A4/5 (p. ej., atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina). La dosis de saxagliptina debe limitarse a 2.5 mg cuando se coadministre con un inhibidor potente de las formas CYP3A4/5 (ver *Posología y modo de administración y Características farmacológicas*).

Inhibidores de anhidrasa carbónica

Topiramato u otros inhibidores de anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida) frecuentemente ocasionan una disminución del bicarbonato sérico e inducen la acidosis metabólica hiperclorémica de brecha no aniónica. El uso concomitante de estos fármacos con **KOMBIGLYZE XR** puede aumentar el riesgo de acidosis láctica.

Fármacos que reducen la depuración de metformina

El uso concomitante de fármacos que interfieren con los sistemas de transporte tubular renal comunes implicados en la eliminación de metformina por vía renal (p. ej., transportador 2 de cationes orgánicos (OCT2) / inhibidor multifármaco y extrusión de toxina (MATE) tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) pueden aumentar la exposición sistémica a la metformina y pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica (ver *Farmacocinética*). Considerar los riesgos y beneficios de uso concomitante.

Alcohol

Es sabido que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Se debe advertir a los pacientes acerca del consumo excesivo de alcohol durante el tratamiento con **Kombiglyze® XR**.

Secretagogos de insulina o insulina

En los ensayos de saxagliptina combinada con sulfonilurea, combinada con insulina y combinada con metformina más sulfonilurea, se informaron casos confirmados de hipoglucemia más frecuentemente en pacientes tratados con saxagliptina comparado con placebo. Cuando se utiliza con un secretagogo de insulina (por ej., sulfonilurea) o insulina, es posible que se requiera una dosis menor del secretagogo de insulina o de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

Uso con otros fármacos

Clorhidrato de metformina

Ciertos fármacos pueden predisponer a la hiperglucemia y provocar una pérdida del control glucémico. Estos fármacos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticoesteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores de los canales de calcio e isoniazida. Cuando se administran estos fármacos a un paciente tratado con **Kombiglyze® XR**, éste debe mantenerse bajo estricta observación para detectar una posible pérdida del control glucémico. Cuando se interrumpe la administración de dichos fármacos a un paciente tratado con **Kombiglyze® XR**, éste debe mantenerse bajo estricta observación para detectar una posible hipoglucemia.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Categoría B de riesgo durante el embarazo.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con **Kombiglyze® XR** o sus componentes individuales. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre permiten prever la respuesta en seres humanos, **Kombiglyze® XR**, al igual que otros antidiabéticos, debe usarse durante el embarazo sólo en caso de necesidad absoluta.

La coadministración de saxagliptina y metformina a ratas y conejas gestantes durante el período de organogénesis no fue mortal para los embriones ni teratógena en ninguna de las dos especies al examinar dosis que arrojaron exposiciones sistémicas (ABC) de hasta 100 y 10 veces la exposición correspondiente a las dosis máximas recomendadas en seres humanos (DMRH: 5 mg de saxagliptina y 2000 mg de metformina), respectivamente, en ratas, y de hasta 249 y 1.1 veces las DMRH en conejos. En las ratas, los efectos tóxicos en el desarrollo se limitaron a un aumento de la incidencia de costillas onduladas; la toxicidad materna asociada se limitó a disminuciones del peso del 11% al 17% durante el estudio y a reducciones relacionadas del consumo materno de alimentos. En las conejas, la coadministración fue mal tolerada en un subgrupo de madres (12 de 30), provocando muerte, agonía o aborto. Sin embargo, entre las madres que sobrevivieron con camadas evaluables, la toxicidad materna se limitó a reducciones mínimas del peso corporal del día 21 al día 29 de gestación; y los efectos tóxicos en el desarrollo de esas camadas se limitaron a disminuciones del 7% del peso corporal de los fetos y a una baja incidencia de retraso de la osificación del hioides en los fetos.

Los datos disponibles acerca del uso de **Kombiglyze® XR** o saxagliptina en mujeres embarazadas no son suficientes para determinar el riesgo asociado al fármaco de defectos fetales significativos y abortos espontáneos. Los estudios publicados acerca del uso de metformina durante el embarazo no informaron una asociación clara de la metformina con el riesgo de defectos fetales significativos o abortos espontáneos (ver Datos).

No se observaron efectos sobre el desarrollo independientes de la toxicidad materna con la administración de saxagliptina y metformina por separado o en combinación en ratas y conejos preñados durante el período de organogénesis (ver Datos).

El riesgo estimado de defectos fetales significativos es del 6 al 10% en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c mayor a 7 y se ha informado como 20 a 25% en mujeres con una HbA1c mayor a 10. Se desconocen los riesgos estimados de aborto espontáneo para la población objetivo. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de defectos fetales y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrio/fetal asociado con la enfermedad

La diabetes mal controlada durante el embarazo aumenta el riesgo materno de cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, partos prematuros, muerte

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. Maria Mercedes Aloise

Co-Directora Técnica

tel: 6753

farmacias A

Página 17 de 39

Página 55 de 483

fetal y complicaciones durante el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal de defectos de nacimiento, muerte fetal y morbilidad relacionada con macrosomía.

Saxagliptina

Ninguna de las dosis de saxagliptina analizadas fue teratogena en ratas y conejas gestantes durante los períodos de organogénesis. Se observó osificación incompleta de la pelvis, que es una forma de retraso del desarrollo, en ratas tratadas con 240 mg/kg, es decir, una exposición aproximadamente 1503 y 66 veces mayor que la exposición humana a la saxagliptina y al metabolito activo, respectivamente, con la DMRH de 5 mg. Se observaron toxicidad materna y disminución del peso corporal fetal con 7986 y 328 veces la exposición humana a la DMRH de saxagliptina y del metabolito activo, respectivamente. Se produjeron cambios mínimos en el esqueleto de los conejos con una dosis maternotóxica de 200 mg/kg, o aproximadamente 1432 y 992 veces la DMRH.

La administración de saxagliptina a ratas hembras entre el día 6 de la gestación y el día 20 de la lactancia provocó disminuciones del peso corporal de las crías machos y hembras sólo con dosis maternotóxicas (exposiciones \geq 1629 y 53 veces la exposición correspondiente a la DMRH de saxagliptina y de su metabolito activo). No se observó ninguna toxicidad funcional ni del comportamiento en las crías de ratas que recibieron la saxagliptina, cualquiera que fuese la dosis.

La saxagliptina atraviesa la barrera placentaria y llega al feto tras su administración a ratas gestantes.

Datos en animales

En los estudios de desarrollo embrio/fetal, se administró saxagliptina en ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis, correspondiente al primer trimestre del embarazo en humanos. No se observaron efectos sobre el desarrollo en ninguna de las especies con exposiciones 1503 y 152 veces la dosis clínica de 5 mg en ratas y conejos, respectivamente, con base en AUC. La saxagliptina atraviesa la placenta hasta el feto después de la dosis en ratas preñadas.

En un estudio prenatal y postnatal, no se observaron efectos adversos de desarrollo en las ratas maternas que recibieron saxagliptina desde el día 6 de la gestación hasta el día 21 de lactancia con exposiciones hasta 470 veces la dosis clínica de 5 mg, con base en AUC.

Clorhidrato de metformina

La metformina no fue teratogena en ratas y conejas con dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esto representa aproximadamente 2 y 6 veces, en ratas y conejas respectivamente, la exposición alcanzada tras la administración de la dosis máxima diaria recomendada en seres humanos, que es de 2000 mg, basándose en la superficie corporal. La determinación de las concentraciones fetales demostró que existe una barrera placentaria parcial a la metformina.

Saxagliptina y metformina

Saxagliptina y metformina coadministrados en ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis no produjeron efectos adversos en el desarrollo considerados clínicamente relevantes en ninguna de las especies. Las dosis evaluadas en ratas proporcionaron una exposición de hasta 100 y 10 veces la exposición clínica, y las dosis analizadas en conejas proporcionaron una exposición hasta 249 y 1 vez la exposición clínica relacionada con la dosis de 5 mg de saxagliptina y 2000 mg de metformina. Se observaron anomalías esqueléticas menores asociadas con la toxicidad materna en ratas. En las conejas, la coadministración fue mal tolerada en un subgrupo de madres (12 de 30), lo que resultó en la muerte, estado moribundo o aborto. Sin embargo, entre las madres sobrevivientes con camadas evaluables, la toxicidad materna estuvo limitada a reducciones marginales en del peso corporal durante los días 21 a 29 de la gestación, asociada con pérdidas de peso corporal fetal del 7%, y una baja incidencia de osificación retrasada del hueso hioides fetal.

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aloise
Co-Directora Técnica

Página 18 de 39

Página 56 de 483

Asimétrica S.A.

Lactancia

No se realizaron estudios en animales con los componentes combinados de **Kombiglyze® XR** durante la lactancia. En estudios sobre los componentes individuales, tanto la saxagliptina como la metformina se secretaron en la leche de ratas. Se desconoce si la saxagliptina o la metformina se secretan en la leche humana. Dado que muchos fármacos se secretan en la leche humana, debe tenerse precaución al administrar **Kombiglyze® XR** a mujeres que amamantan.

No existe información con respecto a la presencia de KOMBIGLYZE XR o saxagliptina en la leche humana, los efectos en el niño lactante, o los efectos en la producción de la leche. Unos pocos estudios limitados informan que la metformina está presente en la leche humana [ver Datos]. Sin embargo, no existe suficiente información sobre los efectos de la metformina en el niño lactante y no existe información disponible sobre los efectos de la metformina sobre la producción de leche. La saxagliptina está presente en la leche de las ratas lactantes (ver Datos).

Se deben considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de los lactantes junto con la necesidad clínica de la madre de **Kombiglyze® XR** y cualquier efecto adverso de **Kombiglyze® XR** o de la condición subyacente de la madre sobre el niño lactante.

Datos en Humanos

Los estudios clínicos publicados de lactancia informan que la metformina está presente en la leche humana y esto resulta en dosis en niños de aproximadamente 0,11% a 1% de la dosis materna ajustada por el peso y una relación leche/plasma entre 0,13 y 1. Sin embargo, los estudios no estuvieron diseñados para establecer de forma definitiva el riesgo del uso de metformina durante la lactancia debido al pequeño tamaño de la muestra y a los datos limitados de eventos adversos obtenidos en niños.

Datos en Animales

No se realizaron estudios en animales lactantes con los componentes combinados de **Kombiglyze® XR** durante la lactancia. En estudios realizados con los componentes individuales, tanto la saxagliptina como la metformina se secretaron en la leche de las ratas lactantes. La saxagliptina se secreta en la leche de ratas lactantes en una relación aproximada de 1:1 con concentraciones plasmáticas del fármaco

Uso pediátrico

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de **Kombiglyze® XR** en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. Adicionalmente, no se llevaron a cabo estudios caracterizando la farmacocinética de **Kombiglyze® XR** en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Kombiglyze® XR

La probabilidad de una disminución de la función renal es mayor en los pacientes de edad avanzada. Dado que la metformina está contraindicada en los pacientes con disfunción renal, la función renal debe vigilarse de cerca en pacientes de edad avanzada y **Kombiglyze® XR** debe usarse con precaución a medida que aumente la edad (Ver *Advertencias y precauciones y Características farmacológicas*).

Saxagliptina

En los siete ensayos clínicos controlados con diseño doble ciego sobre la seguridad y la eficacia de la saxagliptina, un total de 4751 (42%) de los 11301 pacientes aleatorizados a saxagliptina tenían 65 años de edad o más, y 1210 (10.7%) 75 años o más. En términos generales, no se observaron diferencias en cuanto a seguridad o eficacia entre los sujetos ≥ 65 años y sujetos más jóvenes. Si bien esta experiencia clínica no ha revelado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, no puede descartarse la posibilidad de que la sensibilidad sea mayor en algunos ancianos.

Clorhidrato de metformina

Los estudios clínicos controlados sobre la metformina no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de edad avanzada para determinar si su respuesta era diferente de la de pacientes más jóvenes, aunque otros informes de experiencias

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. Maria Mercedes Aloise

Co-Directora Técnica

Página 19 de 39

Página 57 de 483

Pharmacia S.A.

clínicas no revelaron diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los jóvenes. Se sabe que la metformina se excreta principalmente por la vía renal, y dado que el riesgo de acidosis láctica es mayor en pacientes con disfunción renal, **Kombiglyze® XR** debe usarse solamente en pacientes que tienen una función renal normal. La dosis inicial y de mantenimiento de metformina deben determinarse con prudencia en pacientes de edad avanzada debido a la posible disminución de la función renal en esta población. Todo ajuste de la dosis debe basarse en una evaluación minuciosa de la función renal (Ver *Contraindicaciones, Advertencias y precauciones y Características farmacológicas*).

Insuficiencia renal

En un estudio randomizado, controlado con placebo de 12 semanas de duración, se administró saxagliptina 2,5 mg a 85 sujetos con insuficiencia renal moderada (n=48) o severa (n=18) o enfermedad renal terminal (ERT) (n=19) (ver *Estudios Clínicos*). La incidencia de eventos adversos, incluyendo eventos adversos graves y discontinuaciones debido a eventos adversos, fue similar entre saxagliptina y placebo. La incidencia general de hipoglucemia reportada fue de 20% entre sujetos tratados con saxagliptina 2,5 mg y 22% entre sujetos tratados con placebo. Cuatro sujetos tratados con saxagliptina (4,7%) y tres sujetos tratados con placebo (3,5%) reportaron por lo menos un episodio de hipoglucemia sintomática confirmada (acompañada de un valor de glucosa en sangre de ≤ 50 mg/dl por punción digital).

Insuficiencia hepática

El uso de metformina en pacientes con insuficiencia hepática ha estado asociado con algunos casos de acidosis láctica. No se recomienda el uso de KOMBIGLYZE XR en pacientes con insuficiencia hepática (ver *Advertencias y Precauciones*)

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas se describen a continuación o en algún otro lugar de la información de prescripción:

- Pancreatitis (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Insuficiencia cardíaca (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Hipoglucemia con el uso concomitante de sulfonilurea o insulina (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Reacciones de hipersensibilidad (ver *Advertencias y Precauciones*)

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, la frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de un fármaco no puede compararse directamente con la frecuencia registrada en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no concuerde con la frecuencia observada en la práctica.

Reacciones adversas en ensayos de eficacia

Clorhidrato de metformina

En los ensayos controlados con placebo sobre la monoterapia con la metformina de liberación prolongada, se notificaron diarrea y náuseas/vómitos en más del 5% de los pacientes tratados con la metformina, y la frecuencia fue mayor que en los pacientes que recibieron un placebo (9.6% frente al 2.6% en el caso de la diarrea y 6.5% frente al 1.5% en el caso de las náuseas/vómitos). La diarrea provocó la suspensión del medicamento en investigación en el 0.6% de los pacientes tratados con la metformina de liberación prolongada.

Saxagliptina

Los datos en la Tabla 5 provienen de un grupo de 5 ensayos clínicos controlados con placebo (ver *Estudios Clínicos*). Estos datos expuestos en la tabla reflejan la exposición de 882 pacientes a saxagliptina y una duración media de exposición a saxagliptina de 21 semanas. La edad promedio de estos pacientes fue de 55 años, 1,4% de 75 años o más y 48,4% eran varones. La población era de 67,5% de raza blanca, 4,6% de raza negra o afroamericanos, 17,4% asiáticos, otros 10,5% y 9,8%

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aloise
Co-Directora Técnica

Página 20 de 39

Página 58 de 483

35.75
AstraZeneca S.A.

era hispánicos o latinos. En estado basal, la población presentó diabetes durante un promedio de 5,2 años y HbA1c de 8,2%. La función renal estimada en estado basal fue normal o levemente deteriorada (eGFR \geq 60ml/min/1,73 m²) en el 91% de estos pacientes.

La Tabla 5 muestra las reacciones adversas frecuentes, excluyendo hipoglucemia, asociadas con el uso de saxagliptina. Estas reacciones adversas se observaron más frecuentemente con saxagliptina que con placebo y se presentaron en por lo menos 5% de los pacientes tratados con saxagliptina.

Tabla 5: Reacciones adversas notificadas * en \geq 5% de los pacientes tratados con 5 mg de saxagliptina en los ensayos controlados con placebo y que fueron más frecuentes que en los pacientes tratados con el placebo

	% de pacientes	
	5 mg de saxagliptina N = 882	Placebo N = 799
Infección de las vías respiratorias superiores	7.7	7.6
Infección urinaria	6.8	6.1
Cefalea	6.5	5.9

* Los cinco ensayos controlados con placebo incluyen dos ensayos sobre la monoterapia y uno sobre la adición de la saxagliptina a cada uno de los siguientes fármacos: metformina, tiazolidinediona o gliburida. La tabla muestra los datos de las 24 semanas independientemente del rescate glucémico.

En los pacientes tratados con 2.5 mg de saxagliptina, la cefalea (6.5%) fue la única reacción adversa notificada con una frecuencia \geq 5% y más frecuente que en el grupo placebo.

En el estudio de tratamiento adicional a la TZD, la incidencia de edema periférico fue mayor para saxagliptina 5 mg en comparación con placebo (8,1% y 4,3%, respectivamente). La incidencia de edema periférico para saxagliptina 2,5 mg fue de 3,1%. Ninguna de las reacciones adversas reportadas de edema periférico resultó en la discontinuación del fármaco. Las tasas de edema periférico para saxagliptina 2,5 mg y saxagliptina 5 mg en comparación con placebo fueron de 3,6% y 2% comparado con 3% administrados como monoterapia, 2,1% y 2,1% en comparación con 2,2% administrados como terapia de adición a la metformina y 2,4% y 1,2% en comparación con 2,2% administrados como terapia de adición a la gliburida.

La incidencia de fracturas fue de 1.0 y 0.6 por cada 100 años-paciente, respectivamente, con la saxagliptina (análisis combinado de las dosis de 2.5 mg, 5 mg y 10 mg) y con el placebo. La dosis de 10 mg de saxagliptina no es una dosis aprobada. La incidencia de fracturas no aumentó con el tiempo en los pacientes que recibieron la saxagliptina. No se ha establecido la relación causal y los estudios preclínicos no han revelado efectos adversos de la saxagliptina en los huesos.

Durante el programa clínico se observó un caso de trombocitopenia compatible con un diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática. Se desconoce la relación de este evento con la saxagliptina.

La discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas en 2,2%, 3,3% y 1,8% de los sujetos que recibieron saxagliptina 2,5 mg, saxagliptina 5 mg y placebo, respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en por lo menos 2 sujetos tratados con saxagliptina 2,5 mg o en por lo menos 2 sujetos tratados con saxagliptina 5 mg) asociadas con la discontinuación temprana del tratamiento incluían linfopenia (0,1% y 0,5% en comparación con 0%, respectivamente, erupción (0,2% y 0,3% en comparación con 0,3%), aumento de creatinina en sangre (0,3% y 0% en comparación con 0%) y aumento de creatinina fosfoquinasa en sangre (0,1% y 0,2% en comparación con 0%).

Reacciones adversas con el uso concomitante con insulina

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aloise

Co-Directora Técnica

M.N. 16753

Pharma S.A.

Página 21 de 39

Página 59 de 483

En el estudio sobre la adición de la saxagliptina al tratamiento con insulina, la incidencia de reacciones adversas, incluidas las graves y las suspensiones del tratamiento debido a reacciones adversas, fue similar entre la saxagliptina y el placebo, excepto por la hipoglucemia confirmada (ver más adelante el apartado **Hipoglucemia**).

Reacciones adversas asociadas con la saxagliptina al coadministrarla con la metformina de liberación inmediata en pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo

La Tabla 6 presenta las reacciones adversas notificadas (independientemente de la evaluación de la relación causal por parte del investigador) en $\geq 5\%$ de los pacientes que participaron en un ensayo adicional controlado con un fármaco de referencia de 24 semanas de duración, sobre la coadministración de saxagliptina y metformina en pacientes sin tratamiento previo.

Tabla 6: Coadministración de la saxagliptina y la metformina de liberación inmediata en pacientes sin tratamiento previo: reacciones adversas notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes que recibieron la combinación de 5 mg de saxagliptina y metformina de liberación inmediata (y que fueron más frecuentes que en los pacientes tratados con la metformina de liberación inmediata sola)

	Número (%) de pacientes	
	5 mg de saxagliptina + metformina* N = 320	Placebo + metformina* N = 328
Cefalea	24 (7.5)	17 (5.2)
Rinofaringitis	22 (6.9)	13 (4.0)

* La dosis inicial de metformina de liberación inmediata fue de 500 mg al día y luego se aumentó progresivamente hasta llegar a un máximo de 2000 mg al día.

En los pacientes tratados con la combinación de saxagliptina y metformina de liberación inmediata, ya sea añadiendo la saxagliptina al tratamiento con la metformina de liberación inmediata o coadministrando los dos medicamentos en los pacientes sin tratamiento previo, la diarrea fue la única reacción adversa gastrointestinal que se registró en $\geq 5\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento de los dos estudios. En el ensayo sobre la adición de la saxagliptina al tratamiento con metformina de liberación inmediata, la incidencia de diarrea fue del 9.9%, 5.8% y 11.2% en los grupos que recibieron 2.5 mg de saxagliptina, 5 mg de saxagliptina y el placebo, respectivamente. Cuando se coadministraron la saxagliptina y la metformina de liberación inmediata a pacientes sin tratamiento previo, la incidencia de diarrea fue del 6.9% en el grupo tratado con 5 mg de saxagliptina + metformina de liberación inmediata y del 7.3% en el grupo que recibió un placebo + metformina de liberación inmediata.

Hipoglucemia

En los ensayos clínicos de la saxagliptina, las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los casos notificados de hipoglucemia. No se exigió la medición paralela de la glucosa o ésta fue normal en algunos pacientes. En consecuencia, es imposible concluir que todos estos informes indicaban una verdadera hipoglucemia.

La incidencia de hipoglucemia notificada en los grupos tratados con 2.5 mg y 5 mg de saxagliptina fueron del 4% y 5.6%, respectivamente, frente al 4.1% con el placebo, cuando se administraron en monoterapia, y del 7.8% y 5.8% frente a 5% cuando la saxagliptina se añadió al tratamiento con la metformina de liberación inmediata. Al coadministrar la saxagliptina y la metformina de liberación inmediata a pacientes sin tratamiento previo, la incidencia de hipoglucemia fue del 3.4% en los pacientes tratados con 5 mg de saxagliptina + metformina de liberación inmediata y del 4% en los pacientes que recibieron un placebo + metformina de liberación inmediata.

En el estudio controlado con un fármaco de referencia que comparó la adición de 5 mg de saxagliptina o de glipizida a pacientes que no lograban un control adecuado con la metformina sola, la incidencia de hipoglucemia fue del 3% (19 episodios en 13 pacientes) con 5 mg de saxagliptina frente al 36.3% (750 episodios en 156 pacientes) con la glipizida. No se notificó ningún caso de hipoglucemia sintomática confirmada (acompañada de un valor de glucosa \leq 50 mg/dl por punción digital) con la saxagliptina, pero sí en 35 pacientes tratados con la glipizida (8.1%) ($p < 0.0001$).

En el estudio sobre la adición de la saxagliptina a la insulina, la incidencia total de hipoglucemia fue del 18.4% con 5 mg de saxagliptina y del 19.9% con el placebo. Sin embargo, la incidencia de hipoglucemia sintomática confirmada (acompañada de un valor de glucemia \leq 50 mg/dl por punción digital) fue mayor con 5 mg de saxagliptina (5.3%) que con el placebo (3.3%). Entre los pacientes tratados con la combinación de insulina y metformina, la incidencia de hipoglucemia sintomática confirmada fue del 4.8% con la saxagliptina y del 1.9% con el placebo.

En el estudio sobre la adición de la saxagliptina a la combinación de metformina + sulfonilurea, la incidencia total de hipoglucemia fue del 10.1% con 5 mg de saxagliptina y del 6.3% con el placebo. La incidencia de hipoglucemia confirmada fue del 1.6% en los pacientes tratados con la saxagliptina, mientras que no se notificó ningún caso en el grupo placebo (ver *Advertencias y precauciones*).

Reacciones de hipersensibilidad

Saxagliptina

Según el análisis combinado de 5 estudios hasta la semana 24, se notificaron reacciones adversas relacionadas con hipersensibilidad, tales como urticaria y edema facial, en el 1.5%, 1.5% y 0.4% de los pacientes que recibieron 2.5 mg de saxagliptina, 5 mg de saxagliptina y un placebo, respectivamente. En los pacientes que recibieron la saxagliptina, ninguna de estas reacciones adversas requirió hospitalización ni fue notificada por los investigadores como potencialmente mortal. En este análisis combinado, un paciente tratado con la saxagliptina interrumpió el tratamiento debido a urticaria generalizada y edema facial.

Insuficiencia renal

En el ensayo SAVOR, las reacciones adversas relacionadas con la insuficiencia renal, incluyendo cambios de laboratorio (es decir, duplicación de creatinina sérica comparada con el valor inicial y creatinina sérica > 6 mg/dl), se reportaron en 5,8% (483/8280) de sujetos tratados con saxagliptina y 5,1% (422/8212) de sujetos tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas incluían insuficiencia renal (2,1% frente a 1,9%), insuficiencia renal aguda (1,4% frente a 1,2%) e insuficiencia renal (0,8% frente a 0,9%) en el grupo de saxagliptina frente al grupo de placebo, respectivamente. Desde el estado basal hasta el final de tratamiento, se observó una disminución media en eGFR de 2,5 ml/min/1,73 m² para pacientes tratados con saxagliptina y una disminución media de 2,4 ml/min/1,73 m² para pacientes tratados con placebo. Más pacientes randomizados a saxagliptina (421/5227, 8,1%) comparado con pacientes randomizados a placebo (344/5073, 6,8%) presentaron cambios decrecientes en eGFR de > 50 ml/min (es decir, insuficiencia renal normal a leve) a ≤ 50 ml/min (es decir, insuficiencia renal moderada a severa). Las proporciones de los sujetos con reacciones adversas renales aumentaron con el empeoramiento de la función renal desde el estado basal y edad avanzada, independientemente de la asignación del tratamiento.

Infecciones

Saxagliptina

Hasta la fecha, la base de datos de ensayos clínicos controlados desenmascarados sobre la saxagliptina incluye 6 casos (0.12%) de tuberculosis entre los 4959 pacientes tratados con la saxagliptina (1.1 por cada 1000 años-paciente), frente a ninguno entre los 2868 pacientes tratados con un fármaco de referencia. Dos de estos seis casos fueron confirmados por análisis de laboratorio. Los casos restantes incluían información limitada o un diagnóstico provisional de tuberculosis. Ninguno de los seis

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aloise
Página 23 de 39
M.N. 16.753
AstraZeneca S.A.

Página 61 de 483

casos ocurrió en Estados Unidos o en Europa occidental. Uno de ellos tuvo lugar en Canadá, en un paciente originario de Indonesia que había visitado recientemente ese país. La duración del tratamiento con la saxagliptina hasta que se notificara la tuberculosis varió de 144 a 929 días. Los recuentos de linfocitos determinados después del tratamiento se situaron sistemáticamente dentro de los límites de referencia en cuatro casos. Un paciente padecía linfopenia antes de comenzar el tratamiento con la saxagliptina, y su estado se mantuvo estable durante todo el tratamiento. El último paciente presentó un recuento de linfocitos aislado inferior al valor normal aproximadamente cuatro meses antes de que se notificara la tuberculosis. No ha habido informes espontáneos de tuberculosis asociada con el uso de la saxagliptina. No se ha establecido la relación causal, y hasta ahora el número de casos es insuficiente para determinar si la tuberculosis se relaciona con el uso de la saxagliptina.

Hasta la fecha, la base de datos de los ensayos clínicos controlados desenmascarados incluye un solo caso potencial de infección oportunista en un paciente tratado con la saxagliptina que desarrolló una salmonelosis mortal, supuestamente transmitida por alimentos, tras aproximadamente 600 días de tratamiento con la saxagliptina. No ha habido informes espontáneos de infecciones oportunistas asociadas con el uso de la saxagliptina.

Signos vitales

Saxagliptina

No se observaron cambios de importancia clínica en los signos vitales de los pacientes tratados con la saxagliptina sola o combinada con la metformina.

Análisis de laboratorio

Recuento absoluto de linfocitos

Saxagliptina

Con la saxagliptina se observó una disminución media del recuento absoluto de linfocitos en función de la dosis. En un análisis combinado de cinco estudios clínicos controlados con placebo realizado después de 24 semanas, se observaron disminuciones medias del recuento absoluto de linfocitos de aproximadamente 100 y 120 células/ μ l con las dosis de 5 mg y 10 mg de saxagliptina, respectivamente, frente al placebo, con respecto a la media inicial de aproximadamente 2200 células/ μ l. Se observaron efectos similares tras coadministrar 5 mg de saxagliptina y metformina a pacientes sin tratamiento previo, frente a un placebo + metformina. No se observaron diferencias entre el tratamiento con 2.5 mg de saxagliptina y un placebo. La proporción de pacientes que tuvieron un recuento de linfocitos \leq 750 células/ μ l fue del 0.5%, 1.5%, 1.4% y 0.4% en los grupos tratados con 2.5 mg, 5 mg, 10 mg de saxagliptina y con el placebo, respectivamente. En la mayoría de los pacientes no se observaron recidivas con la exposición repetida a la saxagliptina si bien algunos pacientes presentaron disminuciones recurrentes con la reexposición, lo cual llevó a la interrupción de la saxagliptina. Las disminuciones de los recuentos de linfocitos no se asociaron con reacciones adversas de importancia clínica. La dosis de 10 mg de saxagliptina no es una dosis aprobada.

En el estudio SAVOR, se observaron disminuciones medias de aproximadamente 84 células/microlitro con saxagliptina en relación con placebo. La proporción de pacientes que experimentaron una disminución en el recuento de linfocitos a un recuento de \leq 750 células/microlitro fue de 1,6% (136/8280) y 1,0% (78/8212) con saxagliptina y placebo, respectivamente.

Se desconoce la importancia clínica de estas disminuciones de los recuentos de linfocitos en relación con el placebo. Cuando exista una indicación clínica, como en los casos de infección atípica o prolongada, se debe determinar el recuento de linfocitos. Se desconoce el efecto de la saxagliptina en el recuento de linfocitos de pacientes con alteraciones linfocitarias (p. ej., infección por el virus de inmunodeficiencia humana).

Concentraciones de vitamina B₁₂

Clorhidrato de metformina

La metformina puede reducir las concentraciones séricas de vitamina B₁₂. Se recomienda medir cada año los parámetros hematológicos en los pacientes tratados con **Kombiglyze® XR**, y cualquier anomalía aparente debe investigarse y tratarse adecuadamente (ver *Advertencias y precauciones*).

Experiencia posterior a la comercialización

Desde la aprobación de la saxagliptina, se han identificado otras reacciones adversas. Dado que tales reacciones se han notificado de manera espontánea en una población de tamaño indeterminado, es imposible obtener una estimación fiable de su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, edema angioneurótico y afecciones cutáneas exfoliativas (ver *Contraindicaciones y Advertencias y precauciones*).
- Pancreatitis aguda (ver *Advertencias y precauciones*).
- Artralgia grave e incapacitante (ver *Advertencias y precauciones*).

SOBREDOSIS:

Saxagliptina

En un ensayo clínico controlado sobre la administración de dosis de hasta 400 mg diarios de saxagliptina una vez al día (80 veces la DMRH) por vía oral a voluntarios sanos durante 2 semanas, no hubo reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis ni efectos de importancia clínica en el intervalo QTc o la frecuencia cardíaca.

En caso de sobredosis, debe iniciarse un tratamiento de apoyo apropiado de acuerdo con el estado clínico del paciente. La saxagliptina y su metabolito activo se eliminan por hemodiálisis (23% de la dosis en 4 horas).

Clorhidrato de metformina

Se han producido sobredosis de clorhidrato de metformina, incluida la ingesta de cantidades superiores a los 50 g. Se notificó hipoglucemia en aproximadamente el 10% de los casos, pero no se estableció una asociación causal con el clorhidrato de metformina. Se informó acidosis láctica en aproximadamente un 32% de los casos de sobredosis de metformina (ver *Advertencias y precauciones*). La metformina es dializable, con una depuración de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede resultar útil para eliminar el fármaco acumulado cuando se sospecha de una sobredosis de metformina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Poder cancerígeno y mutágeno, deterioro de la fecundidad

Carcinogénesis:

Kombiglyze® XR

No se han realizado estudios en animales para evaluar el poder cancerígeno y mutágeno de **Kombiglyze® XR** y sus efectos en la fecundidad. La siguiente información se basa en los hallazgos realizados en los estudios con la saxagliptina y la metformina por separado.

Saxagliptina

La saxagliptina no indujo tumores en ratones (50, 250 y 600 mg/kg) ni en ratas (25, 75, 150 y 300 mg/kg) con las dosis más altas evaluadas, que en ratones fueron equivalentes a alrededor de 870 veces (machos) y 1165 veces (hembras) la exposición humana correspondiente a la DMRH de 5 mg al día, y en ratas, de

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aloise

Cd. Directora Técnica

Página 25 de 39

Página 63 de 483

AstraZeneca S.A.

aproximadamente 355 veces (machos) y 2217 veces (hembras) la exposición correspondiente a la DMRH.

Clorhidrato de metformina

Se realizaron estudios del poder cancerígeno a largo plazo en ratas (duración de la administración de 104 semanas) y en ratones (duración de la administración de 91 semanas) con dosis de hasta 900 mg/kg/día y 1500 mg/kg/día inclusive, respectivamente. Estas dosis equivalen a aproximadamente 4 veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos de 2000 mg, basándose en la superficie corporal. No se encontraron signos de un poder cancerígeno de la metformina en ratones machos y hembras. Tampoco se observó un potencial tumorigeno de la metformina en ratas machos. Sin embargo, aumentó la incidencia de pólipos benignos del estroma uterino en las ratas hembras tratadas con 900 mg/kg/día.

Mutagenesis:

Saxagliptina:

La saxagliptina no tuvo efectos mutágenos ni clastógenos, con activación metabólica o sin ella, en un ensayo de mutación bacteriana de Ames *in vitro*, un ensayo citogenético *in vitro* en linfocitos humanos primarios, un ensayo de micronúcleos *in vivo* oral en ratas, un estudio oral de reparación de ADN *in vivo* en ratas y un estudio oral citogenético *in vivo / in vitro* en linfocitos de sangre periférica en ratas. El metabolito activo no tuvo efectos mutágenos en un ensayo de mutación bacteriana de Ames *in vitro*.

Clorhidrato de metformina:

No se encontraron indicios de un poder mutágeno de la metformina en los siguientes ensayos *in vitro*: ensayo de Ames (*S. typhimurium*), ensayo de mutaciones genéticas (células de linfoma de ratón) y ensayo de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). Los resultados del ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo* también fueron negativos.

Deterioro de la fertilidad:

Saxagliptina:

En un estudio de fecundidad en ratas, los machos recibieron dosis orales por sonda esofágica durante 2 semanas antes del apareamiento, durante el apareamiento y hasta la fecha programada del sacrificio (aproximadamente 4 semanas en total), mientras que las hembras recibieron dosis orales por sonda esofágica durante 2 semanas antes del apareamiento y hasta el séptimo día de la gestación. No se observaron efectos adversos en la fecundidad con exposiciones de alrededor de 603 veces (machos) y 776 veces (hembras) la exposición correspondiente a la DMRH. Las dosis más altas que produjeron efectos maternotóxicos también aumentaron la reabsorción fetal (aproximadamente 2069 y 6138 veces la exposición correspondiente a la DMRH). Se observaron efectos adicionales en el ciclo del estro, la fecundidad, la ovulación y la implantación con aproximadamente 6138 veces la exposición correspondiente a la DMRH.

Clorhidrato de metformina:

La metformina no afectó la fecundidad de ratas machos o hembras al administrarse en dosis máximas de 600 mg/kg/día, que equivalen a aproximadamente 3 veces la dosis diaria máxima recomendada para seres humanos basándose en la superficie corporal.

Farmacología y/o toxicología animal

Saxagliptina

La saxagliptina produjo cambios adversos en la piel de las extremidades de macacos (costras y/o ulceración de colas, dedos, escroto y/o nariz). Las lesiones cutáneas fueron reversibles con ≥ 20 veces la DMRH pero, en algunos casos, fueron irreversibles y necrosantes con exposiciones más altas. No se observaron cambios adversos en la piel con exposiciones similares (1-3 veces) a la DMRH de 5 mg. En los ensayos clínicos de la saxagliptina en seres humanos no se han hecho observaciones relacionadas con las lesiones cutáneas detectadas en los monos.

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aloise
Co-Directora Técnica

Página 26 de 39

Página 64 de 483

AsraZenca

ESTUDIOS CLÍNICOS

No se han realizado estudios clínicos de eficacia o seguridad con **Kombiglyze® XR** para caracterizar su efecto de reducción de A1C. Si bien se ha demostrado la bioequivalencia entre **Kombiglyze® XR** y los comprimidos de saxagliptina y clorhidrato de metformina de liberación prolongada coadministrados, no se han realizado estudios de biodisponibilidad relativa entre **Kombiglyze® XR** y los comprimidos de saxagliptina y clorhidrato de metformina de liberación inmediata coadministrados. Los comprimidos de clorhidrato de metformina de liberación prolongada y los de liberación inmediata presentan grados de absorción similares (determinados por el ABC), mientras que las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas tras la administración de los comprimidos de liberación prolongada son aproximadamente 20% más bajas que después de la administración de la misma dosis en comprimidos de liberación inmediata.

Ensayos de eficacia glucémica

La coadministración de saxagliptina y metformina de liberación inmediata se investigó en pacientes con diabetes tipo 2 que no habían logrado un control adecuado con la metformina sola y en pacientes no tratados anteriormente en quienes no bastaban la dieta y el ejercicio. En estos dos estudios, el tratamiento con saxagliptina por la mañana más comprimidos de metformina de liberación inmediata (todas las dosis) produjo mejoras clínicamente importantes y estadísticamente significativas de A1C, la glucemia en ayunas (GA) y la glucemia posprandial (GPP) de 2 horas en una prueba convencional de tolerancia a la glucosa oral en comparación con el grupo de control. Se observaron reducciones de la A1C en todos los subgrupos, incluidos aquellos basados en el sexo, la edad, la raza y el valor inicial del IMC.

En estos dos estudios, la disminución del peso corporal en los grupos que recibieron la saxagliptina en combinación con la metformina de liberación inmediata fue similar a la de los grupos que recibieron la metformina de liberación inmediata sola. La combinación de saxagliptina más metformina de liberación inmediata no se asoció con cambios significativos de las concentraciones séricas de lípidos en ayunas frente a los valores iniciales, comparada con la metformina sola.

La coadministración de comprimidos de saxagliptina y metformina de liberación inmediata también se evaluó en un estudio controlado con un fármaco de referencia que comparó la adición de la saxagliptina o de la glipizida en 858 pacientes que no habían logrado un control adecuado con la metformina sola, en un estudio controlado con placebo en el que un subgrupo de 314 pacientes tratados con insulina más metformina recibieron además la saxagliptina o un placebo debido a un control inadecuado, y en un estudio que comparó la saxagliptina con un placebo en 257 pacientes que no habían conseguido un control adecuado con la combinación de metformina y sulfonilurea.

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, de 24 semanas, los pacientes tratados con 500 mg de metformina de liberación inmediata dos veces al día durante un período mínimo de 8 semanas fueron distribuidos al azar en tres grupos: un grupo siguió recibiendo 500 mg de metformina de liberación inmediata dos veces al día y los otros dos grupos recibieron 1000 mg una vez al día o 1500 mg una vez al día, respectivamente, de metformina de liberación prolongada. La variación media de la A1C entre el valor inicial y la semana 24 fue del 0.1% (intervalo de confianza del 95%: 0% - 0.3%) en el grupo de la metformina de liberación inmediata, del 0.3% (intervalo de confianza del 95%: 0.1% - 0.4%) en el grupo tratado con 1000 mg de metformina de liberación prolongada, y del 0.1% (intervalo de confianza del 95%: 0% - 0.3%) en el grupo tratado con 1500 mg de metformina de liberación prolongada. Los resultados de este ensayo indican que los pacientes tratados con la metformina de liberación inmediata pueden cambiar sin peligro a la metformina de liberación prolongada una vez al día, utilizando la misma dosis diaria total de hasta 2000 mg. Tras el cambio de

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT
Farm. María Mercedes Aloise

Co-Directora Técnica

C.I.B. 753

Página 27 de 39

Página 65 de 483

la metformina de liberación inmediata a la metformina de liberación prolongada, el control glucémico debe vigilarse de cerca ajustando la dosis según las necesidades.

Administración de la saxagliptina por la mañana y por la noche

Se llevó a cabo un estudio de 24 semanas sobre la monoterapia a fin de evaluar distintos regímenes posológicos de la saxagliptina. Pacientes no tratados anteriormente con diabetes mal controlada (A1C entre $\geq 7\%$ y $\leq 10\%$) participaron en un período de preinclusión de 2 semanas con diseño ciego simple, con dieta, ejercicio y placebo. Un total de 365 pacientes fueron distribuidos al azar entre los siguientes grupos de tratamiento: 2.5 mg de saxagliptina cada mañana, 5 mg cada mañana, 2.5 mg con un posible aumento a 5 mg cada mañana, 5 mg cada noche, o un placebo. Los pacientes que no alcanzaban objetivos glucémicos específicos durante el estudio recibían un tratamiento de rescate con metformina además del placebo o de la saxagliptina; el número de pacientes aleatorizados por grupo de tratamiento se situó entre 71 y 74.

El tratamiento con 5 mg de saxagliptina cada mañana o 5 mg cada noche produjo mejorías significativas de la A1C frente al placebo (reducciones medias tras la corrección del efecto placebo de -0.4% y -0.3%, respectivamente).

Coadministración de la saxagliptina con la metformina de liberación inmediata en pacientes sin tratamiento previo

Un total de 1306 pacientes con diabetes tipo 2 no tratados anteriormente participaron en este ensayo de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con un fármaco de referencia, para evaluar la eficacia y la seguridad de la saxagliptina coadministrada con la metformina de liberación inmediata en pacientes que no habían conseguido un control glucémico adecuado (A1C $\geq 8\%$ a $\leq 12\%$) con dieta y ejercicio solamente. Uno de los criterios de admisión de este estudio fue que los pacientes no hubieran recibido un tratamiento previo.

Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron admitidos en un período de preinclusión de 1 semana con diseño ciego simple, con dieta, ejercicio y placebo. Los pacientes fueron distribuidos al azar entre los siguientes cuatro grupos de tratamiento: 5 mg de saxagliptina + 500 mg de metformina de liberación inmediata, 10 mg de saxagliptina + 500 mg de metformina de liberación inmediata, 10 mg de saxagliptina + placebo, o 500 mg de metformina de liberación inmediata + placebo (la dosis recomendada máxima aprobada de saxagliptina es de 5 mg al día y la dosis de 10 mg al día no ofrece una mayor eficacia que la de 5 mg al día y la dosis de 10 mg de saxagliptina no es una dosis aprobada). La saxagliptina se administró una vez al día. En los 3 grupos de tratamiento que recibieron la metformina de liberación inmediata, la dosis se aumentó progresivamente cada semana por incrementos de 500 mg al día, según la tolerabilidad, hasta un máximo de 2000 mg diarios en función de la GA. Los pacientes que no cumplieron determinados objetivos de glucemia durante este estudio recibieron la pioglitazona como tratamiento complementario de rescate.

La coadministración de 5 mg de saxagliptina más metformina de liberación inmediata produjo mejorías significativas de la A1C, la GA y la GPP en comparación con el placebo más metformina de liberación inmediata (Tabla 7).

Tabla 7: Parámetros glucémicos en la semana 24 de un ensayo controlado con placebo sobre la coadministración de saxagliptina y metformina de liberación inmediata en pacientes sin tratamiento previo*

Parámetro de eficacia	5 mg de saxagliptina + metformina N = 320	Placebo + metformina N = 328
Hemoglobina A1C (%)	N = 306	N = 313
Valor inicial (media)	9.4	9.4
Variación con respecto al valor inicial (media)	-2.5	-2.0

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Parámetro de eficacia	5 mg de saxagliptina + metformina N = 320	Placebo + metformina N = 328
ajustada†)		
Diferencia con respecto a placebo + metformina (media ajustada†)	-0.5‡	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.7; -0.4)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A1C < 7%	60%§ (185/307)	41% (129/314)
Glucemia en ayunas (mg/dl)	N = 315	N = 320
Valor inicial (media)	199	199
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-60	-47
Diferencia con respecto a placebo + metformina (media ajustada†)	-13§	
Intervalo de confianza del 95%	(-19, -6)	
Glucemia posprandial de 2 horas (mg/dl)	N=146	N=141
Valor inicial (media)	340	355
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-138	-97
Diferencia con respecto a placebo + metformina (media ajustada†)	-41§	
Intervalo de confianza del 95%	(-57, -25)	

* Población por intención de tratar usando la última observación realizada durante el estudio o la última observación previa al tratamiento de rescate con la pioglitazona en los pacientes que necesitaron rescate.

† Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

‡ Valor de $p < 0.0001$ en comparación con el placebo + metformina

§ Valor de $p < 0.05$ en comparación con el placebo + metformina

Adición de la saxagliptina al tratamiento con la metformina de liberación inmediata

Un total de 743 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en este ensayo de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó la eficacia y la seguridad de la saxagliptina en combinación con la metformina de liberación inmediata en pacientes que no habían conseguido un control adecuado de la glucemia ($A1C \geq 7\%$ y $\leq 10\%$) con la metformina sola. Para poder participar en el estudio, los pacientes debían haber recibido una dosis estable de metformina (de 1500 mg a 2550 mg al día) como mínimo durante 8 semanas.

Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron admitidos en un período de preinclusión de 2 semanas, con un diseño ciego simple, con dieta, ejercicio y placebo. Durante este período y durante todo el estudio, los pacientes recibieron la dosis de metformina de liberación inmediata asignada antes del estudio, de hasta 2500 mg al día. Después del período de preinclusión, los pacientes elegibles fueron distribuidos al azar entre los siguientes grupos: 2.5 mg, 5 mg o 10 mg de saxagliptina o placebo, además de su actual dosis de metformina de liberación inmediata sin enmascaramiento (la dosis recomendada máxima aprobada de saxagliptina es de 5 mg al día, la dosis de 10 mg al día no ofrece una mayor eficacia que la de 5 mg al día y la dosis de 10 mg no es una dosis aprobada). Los pacientes que no cumplieron determinados objetivos de glucemia durante el estudio recibieron un tratamiento de rescate con pioglitazona además de los medicamentos del estudio. No se permitió ajustar la dosis de saxagliptina y de metformina de liberación inmediata.

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aloise

Página 29 de 39

Página 67 de 483

AstraZeneca S.A

La adición de 2.5 mg y 5 mg de saxagliptina al tratamiento con la metformina de liberación inmediata produjo mejorías significativas de la A1C, la GA y la GPP en comparación con la adición de un placebo a la metformina de liberación inmediata (Tabla 8). La Figura 1 muestra las medias de las variaciones de A1C con respecto a los valores iniciales en función del tiempo y al alcanzarse el punto final del estudio. La proporción de pacientes que suspendió el tratamiento por falta de control de la glucemia o que recibieron un tratamiento de rescate por cumplir los criterios previamente especificados de glucemia fue del 15% en el grupo tratado con 2.5 mg de saxagliptina más metformina de liberación inmediata, del 13% en el grupo tratado con 5 mg de saxagliptina más metformina de liberación inmediata y del 27% en el grupo tratado con placebo más metformina de liberación inmediata.

Tabla 8: Parámetros glucémicos en la semana 24 de un estudio controlado con placebo sobre la adición de la saxagliptina al tratamiento con la metformina de liberación inmediata*

Parámetro de eficacia	2.5 mg de saxagliptina + metformina N = 192	5 mg de saxagliptina + metformina N = 191	Placebo + metformina N = 179
Hemoglobina A1C (%)	N = 186	N = 186	N = 175
Valor inicial (media)	8.1	8.1	8.1
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-0.6	-0.7	+0.1
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada†)	-0.7‡	-0.8‡	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.9; -0.5)	(-1.0; -0.6)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A1C <7%	37%§ (69/186)	44%§ (81/186)	17% (29/175)
Glucemia en ayunas (mg/dl)	N = 188	N = 187	N = 176
Valor inicial (media)	174	179	175
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-14	-22	+1
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada†)	-16§	-23§	
Intervalo de confianza del 95%	(-23, -9)	(-30, -16)	
Glucemia posprandial de 2 horas (mg/dl)	N = 155	N=155	N=135
Valor inicial (media)	294	296	295
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-62	-58	-18
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada†)	-44§	-40§	
Intervalo de confianza del 95%	(-60, -27)	(-56, -24)	

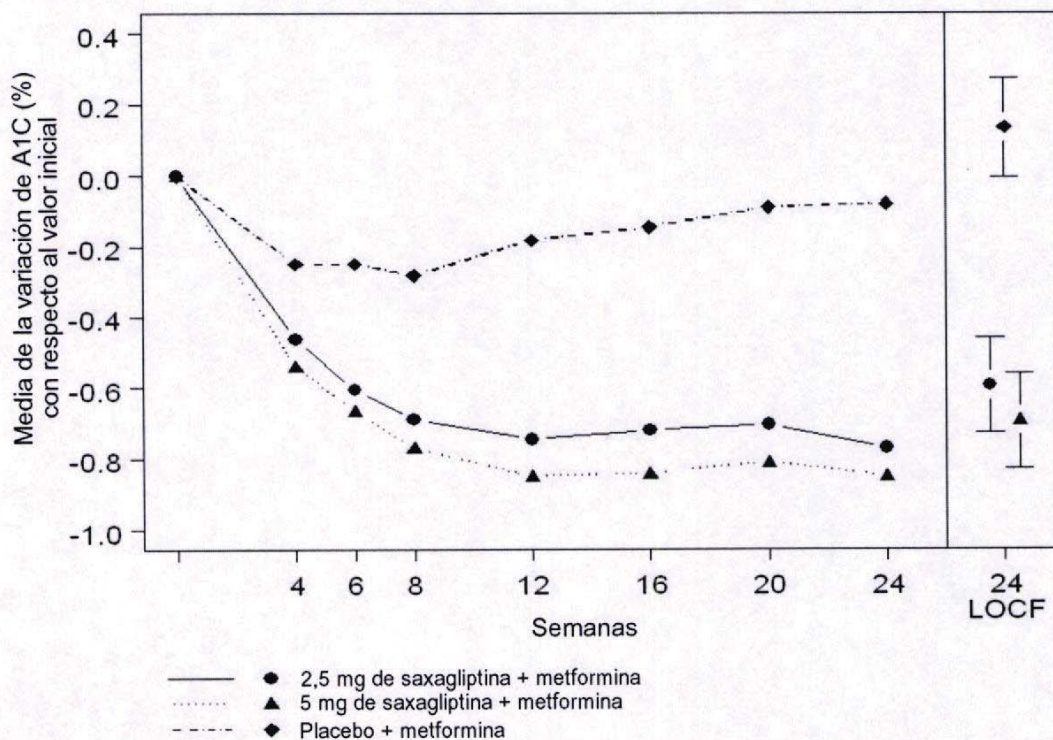
* Población por intención de tratar usando la última observación realizada durante el estudio o la última observación previa al tratamiento de rescate con la pioglitazona en pacientes que necesitaron rescate.

† Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

‡ Valor de p < 0.0001 en comparación con el placebo + metformina

§ Valor de p < 0.05 en comparación con el placebo + metformina

Figura 1: Media de la variación de la A1C con respecto al valor inicial en un estudio controlado con placebo sobre la adición de la saxagliptina al tratamiento con la metformina de liberación inmediata*



* Incluye a los pacientes en los que se obtuvieron un valor inicial y un valor en la semana 24.

La semana 24 (método LOCF) incluye la población por intención de tratar usando la última observación realizada durante el estudio antes del tratamiento de rescate con la pioglitazona, en pacientes que necesitaron tal rescate. La media de la variación con respecto al valor inicial se ajustó en función del valor inicial.

Comparación entre la adición de saxagliptina o glipizida al tratamiento con metformina de liberación inmediata

En este estudio controlado con un fármaco de referencia de 52 semanas, un total de 858 pacientes con diabetes tipo 2 que no habían logrado un control glucémico adecuado (A1C entre >6.5% y ≤10%) con la monoterapia con metformina fueron aleatorizados para recibir un tratamiento adicional con saxagliptina o glipizida con un diseño doble ciego. Los pacientes debían haber recibido una dosis estable de metformina de liberación inmediata (mínimo 1500 mg al día) durante al menos 8 semanas antes de su admisión en el estudio.

Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron admitidos en un periodo de preinclusión de 2 semanas, con un diseño ciego simple, con dieta, ejercicio y un placebo. Durante este periodo, los pacientes recibieron la dosis de metformina de liberación inmediata asignada antes del estudio (1500-3000 mg). Después del periodo de preinclusión, los pacientes elegibles fueron distribuidos al azar entre los siguientes grupos: 5 mg de saxagliptina o 5 mg de glipizida además de la dosis actual de metformina de liberación inmediata sin enmascaramiento. En los pacientes del grupo de glipizida más metformina de liberación inmediata, la dosis de glipizida se ajustó con un diseño ciego durante las primeras 18 semanas del estudio hasta una dosis máxima de 20 mg al día. El ajuste de la dosis se basó en una glucemia en ayunas deseable de ≤ 110 mg/dl o en la mayor dosis de glipizida tolerada por el paciente. En el 50% de los pacientes tratados con glipizida se ajustó la dosis hasta 20 mg al día, mientras que el

21% de los pacientes estaban recibiendo una dosis final de glipizida de 5 mg o menos. La dosis media diaria final de glipizida fue de 15 mg. Después de 52 semanas de tratamiento, la adición de saxagliptina y de glipizida al tratamiento con metformina de liberación inmediata dio lugar a reducciones medias similares de la A1C con respecto a los valores iniciales (Tabla 9). Esta conclusión podría limitarse a los pacientes con una A1C inicial comparable a la de los que participaron en el estudio (la A1C inicial del 91% de los pacientes era < 9%) Los pacientes tratados con saxagliptina, cuyo peso corporal medio inicial era de 89 kg, presentaron una reducción media estadísticamente significativa de 1.1 kg, frente a un aumento medio de 1.1 kg en los pacientes que recibieron la glipizida ($p < 0.0001$).

Tabla 9: Parámetros glucémicos en la semana 52 de un estudio controlado con un fármaco de referencia sobre la adición de saxagliptina o de glipizida al tratamiento con metformina de liberación inmediata *

Parámetro de eficacia	Saxagliptina 5 mg + metformina N = 428	Glipizida (dosis ajustada) + metformina N = 430
Hemoglobina A1C (%)	N = 423	N = 423
Valor inicial (media)	7.7	7.6
Variación respecto del valor inicial (media ajustada [†])	-0.6	-0.7
Diferencia con respecto a glipizida + metformina (media ajustada [†])	0.1	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.02; 0.2) [‡]	
Glucemia en ayunas (mg/dl)	N = 420	N = 420
Valor inicial (media)	162	161
Variación respecto del valor inicial (media ajustada [†])	-9	-16
Diferencia con respecto a glipizida + metformina (media ajustada [†])	6	
Intervalo de confianza del 95%	(2, 11) [§]	

* Población por intención de tratar usando la última observación realizada durante el estudio.

† Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

‡ Se considera que el tratamiento con saxagliptina + metformina no es inferior al tratamiento con glipizida + metformina porque el límite superior de este intervalo de confianza es menor que el margen de no inferioridad predefinido del 0.35%.

§ No se evaluó el nivel de significación.

Adición de la saxagliptina al tratamiento con insulina (con o sin metformina de liberación inmediata)

Un total de 455 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en este estudio de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó la eficacia y la seguridad de la saxagliptina coadministrada con insulina en pacientes que no habían conseguido un control glucémico adecuado (A1C entre $\geq 7.5\%$ y $\leq 11\%$) con insulina solamente (N=141) o con insulina + una dosis estable de metformina de liberación inmediata (N=314). Los pacientes debían haber estado recibiendo una dosis estable de insulina (entre ≥ 30 y ≤ 150 unidades al día) con una variación $\leq 20\%$ de la dosis diaria total durante ≥ 8 semanas antes de la selección para el estudio. Los pacientes ingresaron en el estudio recibiendo insulina de acción intermedia o prolongada (basal), o insulina premezclada. Se excluyeron los pacientes tratados con insulina de acción corta, a menos que ésta formara parte de la insulina premezclada.

Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron admitidos en un periodo de preinclusión de 4 semanas, con un diseño ciego simple, con dieta, ejercicio

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Albise
Página 32 de 39
AstraZeneca S.A.

Página 70 de 483

y un placebo. Durante este periodo, los pacientes recibieron la dosis de insulina asignada antes del estudio (y de metformina de liberación inmediata, si procedía). Después del periodo de preinclusión, los pacientes elegibles fueron distribuidos al azar para recibir el tratamiento combinado con 5 mg de saxagliptina o un placebo. Las dosis de los tratamientos antidiabéticos debían ser estables, aunque se permitió administrar un tratamiento de rescate y ajustar la dosis de insulina si el paciente no cumplía determinados objetivos de glucemia o si el investigador se enteraba de que el paciente había aumentado por sí solo la dosis de insulina > 20%. Los datos obtenidos después de administrar un tratamiento de rescate se excluyeron de los análisis principales de eficacia.

La adición de 5 mg de saxagliptina dio lugar a mejoras significativas de la A1C y la GPP después de 24 semanas frente a la adición de un placebo (Tabla 10). Se consiguieron reducciones similares de la A1C frente al placebo al añadir 5 mg de saxagliptina a la monoterapia con insulina o al añadir 5 mg de saxagliptina al tratamiento con insulina y metformina de liberación inmediata (del -0.4% y -0.4%, respectivamente). La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento por un control glucémico insuficiente o que recibieron un tratamiento de rescate fue del 23% en el grupo de la saxagliptina y del 32% en el grupo placebo.

La dosis media inicial diaria de insulina era de 53 unidades en los pacientes tratados con 5 mg de saxagliptina, y de 55 unidades en los que recibieron el placebo. La variación media con respecto a la dosis inicial diaria de insulina fue de 2 unidades en los pacientes tratados con 5 mg de saxagliptina, y de 5 unidades en el grupo placebo.

Tabla 10: Parámetros glucémicos en la semana 24 de un estudio controlado con placebo sobre la adición de saxagliptina al tratamiento con insulina*

Parámetro de eficacia	Onglyza 5 mg + insulina (+/- metformina) N=304	Placebo + insulina (+/- metformina) N=151
Hemoglobina A1C (%)	N=300	N=149
Valor inicial (media)	8.7	8.7
Variación respecto del valor inicial (media ajustada [†])	-0.7	-0.3
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†])	-0.4 [‡]	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.6, -0.2)	
Glucemia posprandial de 2 horas (mg/dl)	N=262	N=129
Valor inicial (media)	251	255
Variación respecto del valor inicial (media ajustada [†])	-27	-4
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†])	-23 [§]	
Intervalo de confianza del 95%	(-37, -9)	

* Población por intención de tratar usando la última observación realizada durante el estudio o la última observación previa al tratamiento de rescate con insulina en los pacientes que lo necesitaron.

[†] Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial y del uso inicial de metformina.

[‡] Valor de p < 0.0001 en comparación con el placebo + insulina

[§] Valor de p < 0.05 en comparación con el placebo + insulina

El cambio de la glucosa plasmática en ayunas desde el inicio hasta la semana 24 se ensayó también, pero no fue estadísticamente significativa. El porcentaje de pacientes que consiguieron una A1C <7% fue 17% (52/300) con saxagliptina en combinación

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aroise
Coordinadora Técnica
16.753
AstraZeneca S.A.

Página 33 de 39

Página 71 de 483

con insulina comparado al 7% (10/149) con el placebo. No se ha realizado el test de significancia estadística.

Adición de la saxagliptina al tratamiento con la combinación de metformina y una sulfonilurea

Un total de 257 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en este estudio de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó la eficacia y la seguridad de la saxagliptina combinada con metformina y una sulfonilurea en pacientes que no habían conseguido un control glucémico adecuado (A1C \geq 7% y \leq 10%). Los pacientes debían haber estado recibiendo durante un periodo \geq 8 semanas previo a su admisión en el estudio, dosis estables de la combinación de metformina de liberación prolongada o de liberación inmediata (dosis máxima tolerada, con una dosis mínima de 1500 mg en el momento de la admisión) y una sulfonilurea (dosis máxima tolerada, con una dosis mínima en el momento de la admisión \geq 50% de la dosis máxima recomendada).

Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron admitidos en un periodo de preinclusión de 2 semanas durante el cual se evaluaron los criterios de inclusión y de exclusión. Al cabo de este periodo de 2 semanas, los pacientes elegibles fueron distribuidos al azar para recibir la saxagliptina (5 mg una vez al día) o un placebo equiparable durante un periodo de 24 semanas según un diseño doble ciego. Durante dicho periodo, los pacientes debían recibir las mismas dosis contantes de metformina y sulfonilurea definidas durante el periodo de preinclusión. La dosis de sulfonilurea podía disminuirse una vez en caso de producirse un episodio grave de hipoglucemia o episodios hipoglucémicos sin gravedad, pero recurrentes. En ausencia de hipoglucemia se prohibió cualquier ajuste (aumento o reducción) de las dosis de los medicamentos en investigación durante el periodo de tratamiento.

La adición de la saxagliptina a la combinación de metformina y una sulfonilurea produjo mejorías significativas de A1C y GA frente a un placebo más la combinación de metformina y una sulfonilurea (Tabla 11).

Tabla 11: Parámetros glucémicos en la semana 24 de un estudio controlado con placebo sobre la adición de la saxagliptina al tratamiento con la combinación de metformina y una sulfonilurea*

Parámetro de eficacia	Saxagliptina 5 mg + metformina y sulfonilurea N=129	Placebo + metformina y sulfonilurea N=128
Hemoglobina A1C (%)	N=127	N=127
Valor inicial (media)	8.4	8.2
Variación respecto del valor inicial (media ajustada [†])	-0.7	-0.1
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†])	-0.7 [‡]	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.9, -0.5)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A1C <7%	31% [§] (39/127)	9% (12/127)
Glucemia posprandial de 2 horas (mg/dl)	N=115	N=113
Valor inicial (media)	268	262
Variación respecto del valor inicial (media ajustada [†])	-12	5
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†])	-17 [#]	
Intervalo de confianza del 95%	(-32, -2)	

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aloise
Página 34 de 39
M.N. 16.753
AstraZeneca S.A.

* Población por intención de tratar usando la última observación previa a la retirada del estudio.

† Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

‡ Valor de $p < 0.0001$ en comparación con la combinación de placebo + metformina y sulfonilurea

§ No se probó la significación estadística

Valor de $p < 0.05$ en comparación con la combinación de placebo + metformina y sulfonilurea

También se evaluó el cambio de la glucosa plasmática en ayunas desde el inicio hasta la semana 24, pero no fue estadísticamente significativa. El porcentaje de pacientes que consiguieron una A1C $< 7\%$ fue 31% ($39/127$) con saxagliptina en combinación con metformina mas una sulfonilurea versus 9% ($12/127$) con el placebo. No se ha realizado el test de significancia estadística.

Ensayo de seguridad cardiovascular

El riesgo cardiovascular de saxagliptina se evaluó en SAVOR, un estudio multicéntrico, multinacional, randomizado, doble ciego que compara saxagliptina ($N=8280$) con placebo ($N=8212$), ambos administrados en combinación con el estándar de atención, en pacientes adultos con diabetes tipo 2 en alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. De los sujetos del estudio randomizado, $97,5\%$ completaron el estudio, y la duración media de seguimiento fue de aproximadamente 2 años. El estudio fue dirigido por eventos, y los pacientes fueron controlados hasta que se acumularon un número suficiente de eventos.

Los sujetos tenía por lo menos 40 años de edad, presentaban un A1C de $\geq 6,5\%$ y múltiples factores de riesgo (21% de sujetos randomizados) para enfermedad cardiovascular (edad ≥ 55 años para varones y ≥ 60 para mujeres más por lo menos un factor de riesgo adicional de dislipidemia, hipertensión, o tabaquismo actual o enfermedad cardiovascular establecida (79% de sujetos randomizados) definida como antecedente de cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica o accidente cerebrovascular isquémico. La mayoría de los sujetos fueron varones (67%) y caucásicos (75%) con una edad media de 65 años. Aproximadamente el 16% de la población presentaba insuficiencia renal moderada (tasa de filtración glomerular [eGFR] ≥ 30 a ≤ 50 ml/min) a grave (eGFR < 30 ml/min), y 13% presentaba antecedentes anteriores de insuficiencia cardíaca. Los sujetos presentaban una duración media de diabetes mellitus tipo 2 de aproximadamente 10 años, y un nivel de A1C basal de $8,0\%$. Aproximadamente el 5% de los sujetos fueron tratados con dieta y ejercicio solamente al inicio. Generalmente, el uso de medicamentos para la diabetes fueron compensados entre los grupos de tratamiento (metformina 69% , insulina 41% , sulfonilureas 40% y TZDs 6%). El uso de medicamentos para enfermedad cardiovascular también fue compensado (inhibidores de la ECA o ARA 79% , estatinas 78% , aspirina 75% , betabloqueantes 62% y medicamentos antiplaquetarios sin aspirina 24%).

El análisis primario de SAVOR fue el tiempo hasta la primera aparición de un Evento Cardíaco Adverso Mayor (MACE). Un eventos cardíaco adverso mayor en SAVOR se definió como muerte cardiovascular, o in un infarto del miocardio no mortal (MI) un accidente cerebrovascular no mortal. El estudio se diseñó como un ensayo de no inferioridad con un margen de riesgo pre-especificado de 1,3 para la razón de riesgo de MACE, y también fue impulsado para una comparación de superioridad si no se demostraba la no inferioridad.

Los resultados de SAVOR, incluyendo la contribución de cada componente al criterio de valoración primario compuesto se muestran en la Tabla 12. El tasa de incidencia de MACE fue similar en ambas ramas del tratamiento: $3,8$ MACE cada 100 años-paciente en el grupo placebo frente a $3,8$ MACE cada 100 años-paciente en el grupo saxagliptina. La razón de riesgo estimada de MACE asociada con saxagliptina en relación con placebo fue de $1,00$ con un intervalo de confianza de $95,1\%$ de $(0,89,$

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Farm. María Mercedes Aloise

Co-Directora Técnica

Página 35 de 39

Página 73 de 483

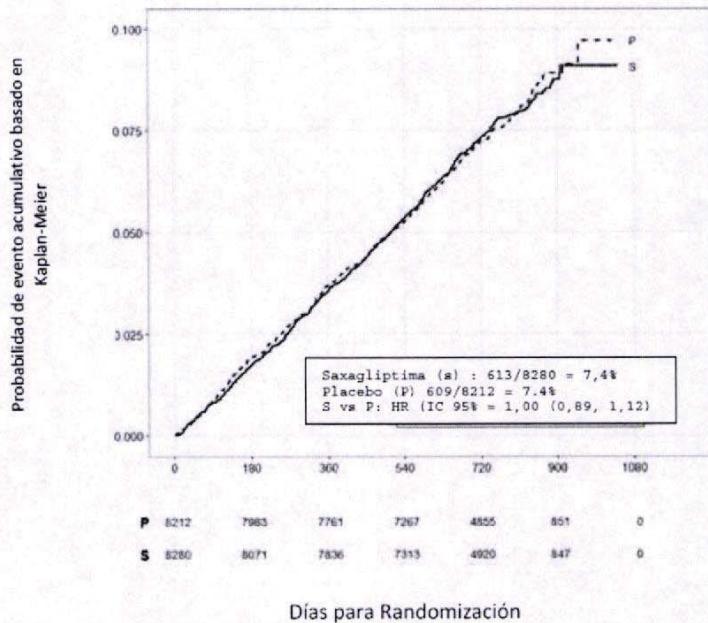
1,12). El límite superior de este intervalo de confianza, 1,12 excluía un mayor margen de riesgo que 1,3.

Tabla 12: Eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) por grupo de tratamiento en el estudio SAVOR

	Saxagliptina		Placebo		Razón de riesgo (IC 95,1%)
	Número de sujetos (%)	Razón por 100 AP	Número de sujetos (%)	Razón por 100 AP	
Compuesto del primer evento de muerte CV, MI no mortal o accidente cerebrovascular isquémico no mortal (MACE)	N=8280	TOTAL AP = 16308,8	N=8212	TOTAL AP = 16156,0	
	613 (7,4)	3,8	609 (7,4)	3,8	1,00 (0,89, 1,12)
Muerte CV	245 (3,0)	1,5	234 (2,8)	1,4	
MI no mortal	232 (2,8)	1,4	260 (3,2)	1,6	
Accidente cerebrovascular isquémico no mortal	135 (1,6)	0,8	115 (1,4)	0,7	

La probabilidad de evento acumulativo basado en Kaplan-Meier se presenta en la Figura 2 para el tiempo hasta la primera aparición del criterio de valoración primario compuesto por rama de tratamiento. Las curvas tanto para la rama de saxagliptina como de placebo están muy cerca a lo largo de la duración del ensayo. La probabilidad estimada de evento acumulativo es aproximadamente lineal para ambas ramas, indicando que la incidencia de MACE para ambas ramas fue constante a lo largo de la duración del ensayo.

Figura 2: Porcentaje acumulativo de tiempo hasta el primer MACE



El estado vital se obtuvo para el 99% de los pacientes en el ensayo. Se observaron 798 muertes en el ensayo SAVOR. Numéricamente más pacientes fallecieron (5,1%) en el grupo con saxagliptina que en el grupo con placebo (4,6%). El riesgo de muertes por cualquier causa (Tabla 13) no fue estadísticamente diferente entre los grupos de tratamiento (HR: 1,11; ic 95,1%: 0,96, 1,27).

Tabla 13: Mortalidad por cualquier causa por grupo de tratamiento en el ensayo SAVOR

	Saxagliptina		Placebo		Razón de riesgo (IC 95,1%)
	Número de sujetos (%)	Razón por 100 AP	Número de sujetos (%)	Razón por 100 AP	
	N=8280	TOTAL AP = 16645,3	N=8212	TOTAL AP = 16531,5	
Mortalidad por todas las causas	420 (5,1)	2,5	378 (4,6)	2,3	1,11 (0,96, 1,27)
Muerte CV	269 (3,2)	1,6	260 (3,2)	1,6	
Muerte no CV	151 (1,8)	0,9	118 (4,1)	0,7	

INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Aconsejar al paciente a leer la Información para los Pacientes.

Información para los Pacientes

El médico debe instruir a sus pacientes a leer la Información para los Pacientes antes de comenzar la terapia **Kombiglyze® XR** y releerlo cada vez que la receta sea renovada. Los pacientes deben informar a su médico si desarrollan cualquier síntoma inusual o si cualquier síntoma existente persiste o empeora.

Los pacientes deben recibir información sobre los riesgos y beneficios potenciales de **Kombiglyze® XR** y de otras opciones terapéuticas existentes. Los pacientes también deben conocer la importancia de cumplir las instrucciones sobre la dieta, de una

actividad física regular, del control periódico de la glucemia y de la hemoglobina A1C, de la detección y el manejo de la hipoglucemia y la hiperglucemia, y de las complicaciones de la diabetes. Los pacientes deben saber que, durante los períodos de estrés debidos a fiebre, traumatismo, infección o cirugía, las necesidades de medicación pueden cambiar, por lo que deben acudir al médico sin demora.

Acidosis láctica

Deben explicarse a los pacientes los riesgos de la acidosis láctica que conlleva la metformina, sus síntomas y las afecciones que predisponen a su desarrollo, tal como se explica en el apartado *Advertencias y precauciones*. Debe informarse a los pacientes que interrumpen el tratamiento con **Kombiglyze® XR** de inmediato y que avisen sin demora a su médico si presentan hiperventilación inexplicable, mialgias, malestar general, somnolencia inusual, mareos, latidos cardíacos lentos o irregulares, sensación de frío (especialmente en las extremidades) u otros síntomas inespecíficos. Los síntomas gastrointestinales son frecuentes al principio del tratamiento con la metformina y pueden producirse al inicio del tratamiento con **Kombiglyze® XR**; no obstante, los pacientes deben consultar a su médico si desarrollan síntomas inexplicables. Si aparecen síntomas gastrointestinales después de la estabilización, es poco probable que se relacionen con el fármaco; sin embargo, la aparición de síntomas justifica una evaluación para determinar si se deben a acidosis láctica o a otra enfermedad grave.

Se debe recomendar a los pacientes que no consuman alcohol en exceso durante el tratamiento con **Kombiglyze® XR**.

Los pacientes deben conocer la importancia de someterse a estudios regulares de la función renal y de los parámetros hematológicos durante el tratamiento con **Kombiglyze® XR**.

Pancreatitis:

Es necesario informar a los pacientes que desde la comercialización de la saxagliptina se han notificado casos de pancreatitis aguda. Antes de iniciar un tratamiento con **Kombiglyze® XR**, debe interrogarse a los pacientes sobre otros factores de riesgo de pancreatitis como antecedentes de pancreatitis, alcoholismo, cálculos biliares o hipertrigliceridemia. Los pacientes también deben saber que un dolor abdominal intenso y persistente, acompañado o no de vómito y que a veces se difunde a la espalda, constituye el síntoma característico de la pancreatitis aguda. Debe informarse a los pacientes que si presentan un dolor abdominal intenso y persistente deben suspender **Kombiglyze® XR** y consultar a su médico (ver *Advertencias y precauciones*).

Insuficiencia cardíaca

Los pacientes deben ser informados sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca. Antes de iniciar el tratamiento con **Kombiglyze® XR**, se debe preguntar a los pacientes sobre antecedentes de insuficiencia cardíaca o factores de riesgo de insuficiencia cardíaca incluyendo insuficiencia renal moderada a severa. Se debe instruir a los pacientes a ponerse en contacto con sus médicos lo antes posible si experimentan síntomas de insuficiencia cardíaca, incluyendo dificultad para respirar, rápido aumento de peso o hinchazón de los pies (ver *Advertencias y Precauciones*).

Hipoglucemia:

Los pacientes deben saber que la incidencia de hipoglucemia puede aumentar al añadir **Kombiglyze® XR** a un secretagogo de insulina (por ejemplo, una sulfonilurea) o a insulina.

Reacciones de hipersensibilidad:

Es necesario informar a los pacientes que desde la comercialización de la saxagliptina se han notificado reacciones alérgicas (hipersensibilidad) graves tales como edema angioneurótico, anafilaxia y afecciones cutáneas exfoliativas. Los pacientes deben suspender el tratamiento con **Kombiglyze® XR** y buscar asistencia médica rápidamente si presentan síntomas de tales reacciones alérgicas (p.ej. exantema,

descamación o exfoliación de la piel, urticaria, inflamación de la piel, la cara, los labios, la lengua y la garganta que puede dificultar la respiración o la deglución).

Artralgia grave e incapacitante:

Se debe informar a los pacientes que esta clase de medicamentos puede provocar dolor articular grave e incapacitante. El tiempo de inicio de los síntomas puede variar desde un día hasta años. Se debe instruir a los pacientes a acudir al médico si presenta dolor intenso en las articulaciones (ver *Advertencias y precauciones*).

Instrucciones de administración:

Se debe informar a los pacientes que el comprimido de **Kombiglyze® XR** debe tomarse entero sin tritularlo ni masticarlo, y que los ingredientes inactivos en ocasiones pueden ser eliminados en las heces en forma de una masa blanda parecida al comprimido original.

Dosis olvidada:

Se debe indicar a los pacientes que si olvidan tomar una dosis de **Kombiglyze® XR**, deben tomar la siguiente dosis según lo prescrito, a menos que su médico les haya dado instrucciones distintas. Debe señalárseles que no deben tomar una dosis adicional el día siguiente.

PRESENTACIONES:

Kombiglyze® XR 5mg/500mg: Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Kombiglyze® XR 5mg/1000mg: Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Kombiglyze® XR 2,5mg/1000mg: Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, Estados Unidos.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.293. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Onglyza® y **Kombiglyze®** son marcas registradas del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°

IF-2018-49011621-APN-DGA#ANMAT

Co-Directora Técnica
M.N. 16.753

Página 39 de 39

Página 77 de 483



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-45191609- -APN-DGA#ANMAT prospecto prod KOMBIGLIZE.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 39 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.30 16:10:04 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.30 16:10:09 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO

(Información para el paciente)

Kombiglyze® XR
Saxagliptina 5 mg / Metformina HCl 500 mg
Saxagliptina 5 mg / Metformina HCl 1000 mg
Saxagliptina 2,5 mg / Metformina HCl 1000 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

Lea este prospecto cuidadosamente antes de empezar a tomar **Kombiglyze® XR** y cada vez que le renueven su receta, ya que puede contener información nueva. Este prospecto no reemplaza la conversación con su médico acerca de su enfermedad o su tratamiento. Si tiene preguntas sobre **Kombiglyze® XR**, consulte a su médico.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Kombiglyze® XR?

En las personas que toman Kombiglyze® XR pueden ocurrir efectos adversos graves, que incluyen:

1. Acidosis láctica: El clorhidrato de metformina, uno de los principios activos de **Kombiglyze® XR**, puede provocar un efecto adverso raro, pero grave, denominado acidosis láctica (acumulación de ácido láctico en la sangre) que puede ser mortal. La acidosis láctica constituye una emergencia médica y debe tratarse en un hospital.

Deje de tomar Kombiglyze® XR y llame a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas de acidosis láctica:

- Se siente muy débil y cansado.
- Tiene dolor muscular inusual (anormal).
- Tiene dificultad para respirar.
- Tiene somnolencia inusual o duerme más de lo normal.
- Tiene problemas gástricos o intestinales inexplicables con náuseas y vómitos o diarrea.
- Siente frío, en especial en los brazos y las piernas.
- Siente mareos o aturdimiento.
- Tiene latidos cardíacos lentos o irregulares.

La probabilidad de desarrollar acidosis láctica es mayor si:

- Tiene problemas renales. Los pacientes cuyos riñones no funcionan adecuadamente no deben tomar **Kombiglyze® XR**.
- Tiene problemas hepáticos.
- Tiene insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un tratamiento farmacológico.
- Bebe mucho alcohol (consumo muy frecuente o "borracheras" ocasionales).
- Se deshidrata (pierde una gran cantidad de líquidos corporales). Esto puede ocurrir si está enfermo y tiene fiebre, vómitos o diarrea. También se puede deshidratar al transpirar mucho con la actividad o el ejercicio físico sin beber suficiente líquido.
- Le hacen radiografías con colorantes o medios de contraste inyectables.
- Se somete a una intervención quirúrgica.
- Sufre un ataque cardíaco, una infección grave o un accidente cerebrovascular.
- Tiene 80 años de edad o más y no le han hecho pruebas de la función renal.


2. Inflamación del páncreas (pancreatitis) que puede ser grave e incluso mortal.

Ciertas afecciones predisponen a la pancreatitis.

Antes de empezar a tomar Kombiglyze® XR:

Informe a su médico si ha tenido:

- Inflamación del páncreas (pancreatitis)
- Cálculos biliares


FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180
Página 1 de 6

- Alcoholismo
- Concentraciones elevadas de triglicéridos

No se sabe si estas afecciones podrían predisponer a la pancreatitis si se toma **Kombiglyze® XR**.

Deje de tomar **Kombiglyze® XR** y consulte inmediatamente a su médico si siente un dolor intenso en el estómago (área abdominal) que no desaparece. El dolor puede difundirse del estómago hacia la espalda y estar acompañado o no de vómito; estos pueden ser síntomas de pancreatitis.

Insuficiencia cardíaca:

*Antes de empezar a tomar **Kombiglyze® XR**:*

Informe a su médico si usted

- ha tenido insuficiencia cardíaca o problemas con sus riñones alguna vez.

Consulte a su médico de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- aumento de disnea o dificultad para respirar, especialmente cuando se acuesta
- un aumento de peso inusualmente rápido
- hinchazón de los pies, tobillo o piernas

Estos pueden ser síntomas de insuficiencia cardíaca.

¿Qué es **Kombiglyze® XR?**

- **Kombiglyze® XR** es un medicamento que se vende con receta y que contiene saxagliptina y clorhidrato de metformina. **Kombiglyze® XR** se usa junto con la dieta y el ejercicio para controlar los niveles elevados de azúcar en la sangre (hiperglucemia) en adultos con diabetes tipo 2.
- **Kombiglyze® XR** no puede ser usado por personas con diabetes tipo 1.
- **Kombiglyze® XR** no puede ser usado por personas con cetoacidosis diabética (elevación de las concentraciones de cetonas en la sangre o la orina).

No se sabe si **Kombiglyze® XR** es seguro y eficaz en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

¿Quién no debe tomar **Kombiglyze® XR?**

No tome **Kombiglyze® XR si:**

- Tiene problemas renales.
- Es alérgico al clorhidrato de metformina, a la saxagliptina o a alguno de los componentes de **Kombiglyze® XR**. La lista completa de componentes figura al final de este prospecto.

Los síntomas de una reacción alérgica grave a **Kombiglyze® XR** pueden incluir:

- Inflamación de la cara, labios, garganta y otras zonas de la piel
- Dificultad para deglutir o respirar
- Ronchas.
- Erupción cutánea, comezón, descamación o exfoliación.

Si presenta estos síntomas, deje de tomar **Kombiglyze® XR** y póngase en contacto inmediatamente con su médico.

- Padece una enfermedad denominada acidosis metabólica o cetoacidosis diabética (elevación de las concentraciones de cetonas en la sangre u orina).

¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar **Kombiglyze® XR?**

Antes de tomar **Kombiglyze® XR, informe a su médico si:**

- Tiene diabetes tipo 1. **Kombiglyze® XR** no debe utilizarse para tratar la diabetes tipo 1.
- Tiene antecedentes o riesgo de cetoacidosis diabética (concentraciones elevadas de ciertos ácidos llamados cetonas en la sangre o la orina). **Kombiglyze® XR** no debe usarse para tratar la cetoacidosis diabética.
- Tiene problemas renales.
- Tiene problemas hepáticos.

FARM. JUAN FIORI
 Director Técnico - Apoderado
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 10011 - M.P. 20190

IF-2019-08636770-APN-ANMAT/MSYDS

Página 2 de 6

- Tiene problemas cardíacos, lo cual incluye la insuficiencia cardíaca congestiva.
- Es mayor de 80 años de edad. Los pacientes mayores de 80 años no deben tomar **Kombiglyze® XR** sin que antes se haya comprobado que su función renal es normal.
- Bebe alcohol muy frecuentemente o "se emborracha" ocasionalmente.
- Va a recibir una inyección de colorantes o medios de contraste para una radiografía o va a someterse a una intervención quirúrgica y no puede comer o beber. En estas situaciones, será necesario suspender el tratamiento con **Kombiglyze® XR** durante un breve período. Pregunte a su médico cuándo debe dejar de tomar **Kombiglyze® XR** y cuándo debe reanudar el tratamiento. Ver *¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de **Kombiglyze® XR**?*
- Padece cualquier otra enfermedad.
- Está embarazada o planea embarazarse. No se sabe si **Kombiglyze® XR** es perjudicial para los bebés en gestación. Si está embarazada, hable con su médico acerca de la mejor manera de controlar el nivel de azúcar en la sangre durante su embarazo.
- Está amamantando o planea hacerlo. No se sabe si **Kombiglyze® XR** pasa a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su hijo mientras toma **Kombiglyze® XR**.

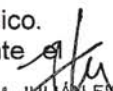
Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Infórmese sobre los medicamentos que toma. Elabore una lista de los que está tomando y muéstreala a su médico y al farmacéutico al comprar un nuevo medicamento.

Kombiglyze® XR puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos y viceversa.

Informe a su médico si está por comenzar o suspender algún otro tipo de medicamento, como antibióticos o fármacos para el tratamiento de infecciones por hongos o el VIH/SIDA, porque quizás sea necesario modificar su dosis de **Kombiglyze® XR**.

¿Cómo debo tomar **Kombiglyze® XR?**

- Vía de administración: oral.
- Tome **Kombiglyze® XR** exactamente como le indicó su médico.
- **Kombiglyze® XR** debe tomarse con las comidas para reducir las probabilidades de tener molestias en el estómago.
- Ingiera los comprimidos **Kombiglyze® XR** enteros. No los triture, divida ni mastique.
- Es posible que a veces elimine en las heces una masa blanda parecida a los comprimidos **Kombiglyze® XR**.
- Si está expuesto a ciertos tipos de estrés físico como fiebre, traumatismo (por ejemplo, tras un accidente de tránsito), infección o cirugía, podría ser necesario modificar la dosis de su medicamento antidiabético. Informe inmediatamente a su médico si tiene alguno de estos problemas.
- Su médico le prescribirá análisis de sangre para evaluar su función renal antes y durante el tratamiento con **Kombiglyze® XR**.
- Su médico le prescribirá regularmente análisis de sangre para el control de la diabetes, que incluirán la medición del azúcar en la sangre y de la hemoglobina A1C.
- Siga las instrucciones de su médico para tratar la hipoglucemia (bajo nivel de azúcar en la sangre). Indique a su médico si le trastorna su bajo nivel de azúcar en la sangre. Ver *¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **Kombiglyze® XR**?*
- Controle su nivel de azúcar en la sangre siguiendo las instrucciones de su médico.
- Siga la dieta y el programa de ejercicio que le hayan prescrito durante el tratamiento con **Kombiglyze® XR**.


 FARM. JULIAN FLORI
 Director Técnico Apoderado
 IF-2019-08636770-APN-ANMAT/MSYS
 M.N. 16611 - M.P. 20180
Página 3 de 6

- Si olvida una dosis de **Kombiglyze® XR**, tome la siguiente dosis conforme a la prescripción, a menos que su médico le indique lo contrario. No tome una dosis adicional al día siguiente.
- Si toma más **Kombiglyze® XR** del que debiera, llame a su médico o al centro local de control de intoxicaciones, o diríjase de inmediato a la sala de urgencias del hospital más cercano.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Kombiglyze® XR?

Kombiglyze® XR puede provocar efectos adversos graves, tales como:

- Ver *¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de Kombiglyze® XR?*
- **Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)** tales como:
 - Inflamación de la cara, labios, garganta y otras zonas de la piel
 - Dificultad para deglutir o respirar
 - Ronchas
 - Erupción cutánea, comezón, descamación o exfoliación
 Si presenta estos síntomas, deje de tomar **Kombiglyze® XR** y consulte inmediatamente a su médico.
- **La hipoglucemia (bajo nivel de azúcar en la sangre)** podría empeorar en las personas que también están tomando otro medicamento antidiabético, como una sulfonilurea o insulina. Informe a su médico si toma otros medicamentos para la diabetes. Si tiene síntomas de un bajo nivel de azúcar en la sangre, mida el nivel y trátelo si es bajo, y luego llame a su médico. Los síntomas de un bajo nivel de azúcar en la sangre incluyen:
 - temblores
 - sudoración
 - latidos cardíacos rápidos
 - cambios de la visión
 - hambre
 - dolores de cabeza
 - trastornos del humor
- **Dolor en las articulaciones.** Algunas personas que toman medicamentos denominados inhibidores de la DPP-4, como uno de los fármacos contenidos en **Kombiglyze® XR**, pueden desarrollar dolor en las articulaciones que puede ser grave. Contacte a su médico si tiene grave dolor en las articulaciones.

Los efectos adversos frecuentes de Kombiglyze® XR son:

- infección de las vías respiratorias superiores
- constipación o secreción nasal y dolor de garganta
- infección urinaria
- dolores de cabeza
- diarrea
- náuseas y vómitos

Tomar **Kombiglyze® XR** con las comidas puede ayudar a reducir los efectos adversos gástricos frecuentes de la metformina. Informe a su médico si tiene problemas gástricos inexplicables. Los trastornos gástricos que aparecen más tarde durante el tratamiento pueden ser un signo de una afección más grave.

Informe a su médico si tiene efectos adversos molestos o persistentes.

IF-2019-08636770-APN-ANMAT/MSYDS
 FARM. JULIAN FLORI
 Apoderado
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 15611 - M.P. 20180
Página 4 de 6

Estos no son todos los efectos adversos posibles de **Kombiglyze® XR**. Para obtener más información, consulte con su médico.

Llame a su médico para obtener asesoría médica sobre los efectos adversos.

*“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la **Página Web** de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”*

¿Cómo debo conservar Kombiglyze® XR?

- Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original.
- Mantenga **Kombiglyze® XR** y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

¿Cuáles son los componentes de Kombiglyze® XR?

Principios activos: saxagliptina y clorhidrato de metformina.

Excipientes de todos los comprimidos: carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208 y estearato de magnesio.

El comprimido de 5 mg/500 mg también contiene celulosa microcristalina e hipromelosa 2910.

La película de recubrimiento contiene alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio, talco y óxidos de hierro.

¿Qué es la diabetes tipo 2?

La diabetes tipo 2 es una afección en la que su organismo no produce suficiente insulina, y la insulina producida no funciona tan bien como debería. Su organismo también puede producir demasiada azúcar. Cuando esto sucede, el azúcar (glucosa) se acumula en la sangre pudiendo provocar trastornos médicos graves.

El principal objetivo del tratamiento de la diabetes es reducir el azúcar en la sangre hasta un nivel lo más cercano posible a lo normal. Un alto nivel de azúcar en la sangre puede reducirse por medio de una dieta y ejercicio, y tomando determinados medicamentos, en caso necesario.

Pregunte a su médico cómo evitar, detectar y tratar los bajos niveles de azúcar en la sangre (hipoglucemia), así como los altos niveles (hiperglucemia), y sobre los trastornos que puede ocasionar la diabetes.

Información general sobre el uso de Kombiglyze® XR

No utilice **Kombiglyze® XR** para una enfermedad diferente de aquella para la que se le prescribió. No de **Kombiglyze® XR** a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que el medicamento podría perjudicarles.

Este prospecto resume la información más importante para el paciente acerca de **Kombiglyze® XR**. Si desea más información sobre **Kombiglyze® XR**, consulte a su médico. Puede solicitar a su médico información adicional sobre **Kombiglyze® XR** dirigida a profesionales de la salud.

Presentaciones de Kombiglyze® XR:

Kombiglyze® XR 5mg/500mg: Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Kombiglyze® XR 5mg/1000mg: Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Kombiglyze® XR 2,5mg/1000mg: Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

IF-2019-08636770-APN-ANMAT/MIS/OPS
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 10011 - M.P. 20180

Página 5 de 6

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, Estados Unidos.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.293. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Kombiglyze® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°


FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
D.N. 15511 M.P. 20180

IF-2019-08636770-APN-ANMAT#MSYDS

Página 6 de 6

Página 8 de 26



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-45191609- -APN-DGA#ANMAT informacion paciente prod KOMBIGLIZE.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.30 16:10:26 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.30 16:10:27 -0300'