

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película.  
Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

### Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 2,5 mg de saxagliptina (como hidrocloruro) y 850 mg de hidrocloruro de metformina.

### Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 2,5 mg de saxagliptina (como hidrocloruro) y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película (comprimido).

### Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color marrón claro a marrón, biconvexos, redondos, impresos con “2.5/850” en una cara y “4246” impreso en la otra, en tinta azul.

### Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo pálido a amarillo claro, biconvexos, ovalados, impresos con “2.5/1000” en una cara y “4247” impreso en la otra, en tinta azul.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Komboglyze está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2, junto con la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico:

- en pacientes no controlados adecuadamente con la dosis máxima tolerada de metformina
- en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, incluyendo insulina, en pacientes no controlados adecuadamente con metformina y estos medicamentos (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1 para datos disponibles sobre diferentes combinaciones)
- en pacientes que estén recibiendo ya tratamiento con la combinación de saxagliptina y metformina en comprimidos distintos.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

*Adultos con función renal normal (TFG ≥90 ml/min)*

#### En pacientes no controlados adecuadamente con la dosis máxima tolerada de metformina sola

Los pacientes no controlados adecuadamente con metformina sola deben recibir una dosis de este medicamento equivalente a la dosis diaria total de saxagliptina 5 mg, administrada como 2,5 mg dos veces al día, además de la dosis de metformina que ya estén tomando.

*En pacientes que ya estén tomando saxagliptina y metformina en comprimidos distintos*

Los pacientes que estén recibiendo tratamiento con saxagliptina y metformina en comprimidos distintos deben recibir las dosis de saxagliptina y metformina que ya estén tomando.

*En pacientes no controlados adecuadamente con un tratamiento de combinación doble de insulina y metformina, o para pacientes controlados con un tratamiento de combinación triple con insulina y metformina más saxagliptina en comprimidos distintos.*

La dosis de este medicamento debe proporcionar 2,5 mg de saxagliptina dos veces al día (dosis diaria total de 5 mg) y una dosis de metformina similar a la dosis que ya se esté tomando. Cuando este medicamento se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

*En pacientes no controlados adecuadamente con un tratamiento de combinación doble de una sulfonilurea y metformina, o para pacientes que cambian desde un tratamiento de combinación triple con saxagliptina, metformina y una sulfonilurea en comprimidos distintos.*

La dosis de este medicamento debe proporcionar 2,5 mg de saxagliptina dos veces al día (dosis diaria total de 5 mg) y una dosis de metformina similar a la dosis que ya se esté tomando. Cuando este medicamento se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

*En pacientes no controlados adecuadamente con un tratamiento de combinación doble de dapagliflozina y metformina, o para pacientes que cambian desde un tratamiento de combinación triple con saxagliptina, metformina y dapagliflozina en comprimidos distintos.*

La dosis de este medicamento debe proporcionar 2,5 mg de saxagliptina dos veces al día (dosis diaria total de 5 mg) y una dosis de metformina similar a la dosis que ya se esté tomando.

*Poblaciones especiales*

*Insuficiencia renal*

No se recomienda ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (TFG 60-89 ml/min).

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses. La dosis diaria máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de Komboglyze, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

**Tabla 1. Dosificación en Pacientes con Insuficiencia Renal**

TFG ml/min	Metformina	Saxagliptina
60-89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	La dosis diaria máxima total es de 5 mg.
45-59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	La dosis diaria máxima total es de 5 mg.

30-44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	La dosis diaria máxima total es de 2,5 mg.
< 30	Metformina está contraindicada.	La dosis diaria máxima total es de 2,5 mg.

#### *Insuficiencia hepática*

Este medicamento no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.3 y 4.5).

#### *Edad avanzada ( $\geq 65$ años)*

Debido a que la metformina y la saxagliptina se excretan por los riñones, este medicamento debe usarse con precaución en pacientes de edad avanzada. Es necesario vigilar la función renal para prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes de 0 a  $< 18$  años de edad. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Komboglyze debe administrarse dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina.

### **4.3 Contraindicaciones**

- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o una historia de reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo reacción anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema, a cualquier inhibidor de la 4-dipeptidil peptidasa (DPP4) (ver las secciones 4.4 y 4.8);
- cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética);
- precoma diabético;
- insuficiencia renal grave ( $TFG < 30$  ml/min) (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2);
- cuadros agudos que puedan alterar la función renal, como:
  - deshidratación,
  - infección grave,
  - shock;
- enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como:
  - insuficiencia cardíaca o respiratoria,
  - infarto de miocardio reciente,
  - shock;
- insuficiencia hepática (ver las secciones 4.2 y 4.5);
- intoxicación etílica aguda, alcoholismo (ver sección 4.5);
- lactancia (ver sección 4.6).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Generales

Komboglyze no debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

#### Pancreatitis aguda

Se ha asociado el uso de inhibidores DPP4 al riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda; dolor abdominal persistente y grave. Si hay sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con este

medicamento si se confirma pancreatitis aguda, el tratamiento con este medicamento no se debe reiniciar. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

En la experiencia poscomercialización de saxagliptina, se han recibido notificaciones espontáneas de reacciones adversas de pancreatitis aguda.

#### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), Komboglyze se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar Komboglyze y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ( $<7,35$ ), niveles de lactato plasmático aumentados ( $>5$  mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

#### Función renal

La metformina se excreta por los riñones, por lo que se debe evaluar la función renal:

- Antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces (ver las secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2).
- Para la función renal con niveles de TFG que se aproximen a una insuficiencia renal moderada y en pacientes de edad avanzada, al menos de 2 a 4 veces al año.
- En pacientes con insuficiencia renal moderada que tienen  $\text{TFG} \geq 30$  a  $< 45$  ml/min, en ausencia de otras condiciones que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica, la dosis es 2,5 mg/1000 mg o 2,5 mg/850 mg una vez al día. No se recomienda iniciar el tratamiento en estos pacientes. El tratamiento se puede continuar en los pacientes bien informados con una estrecha monitorización.
- La metformina está contraindicada en pacientes con  $\text{TFG} < 30$  ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal (ver sección 4.3).

El deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Se recomienda especial precaución en situaciones en las que se pueda disminuir la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento antihipertensivo o diurético o al iniciar un tratamiento con un AINE.

#### Cirugía

Komboglyze se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de

acidosis láctica. La administración de Komboglyze se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.2 y 4.5).

#### Alteraciones cutáneas

Se han notificado lesiones cutáneas ulcerosas y necróticas en las extremidades de monos en los estudios no clínicos de toxicología (ver sección 5.3). No se observaron lesiones cutáneas con una incidencia aumentada en los ensayos clínicos. En la experiencia poscomercialización se han notificado casos de erupción en la clase de los inhibidores DPP4. La erupción también se incluye como una reacción adversa (RA) para saxagliptina (ver sección 4.8). Por lo tanto, en consonancia con los cuidados habituales del paciente diabético, se recomienda una monitorización de las alteraciones cutáneas, tales como formación de ampollas, ulceración o erupción.

#### Penigoide ampolloso

Se han notificado casos poscomercialización de penigoide ampolloso que han requerido hospitalización, con el uso de inhibidores DPP-4, incluyendo saxagliptina. En los casos notificados, los pacientes normalmente respondieron al tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y la discontinuación del inhibidor DPP-4. Si un paciente desarrolla ampollas o erosiones mientras toma saxagliptina y se sospecha de penigoide ampolloso, se debe interrumpir este medicamento y se debe considerar trasladar el caso a un dermatólogo para un diagnóstico y tratamiento apropiado (ver sección 4.8).

#### Reacciones de hipersensibilidad

Este medicamento contiene saxagliptina, por lo que no debe utilizarse en pacientes que hayan tenido en el pasado alguna reacción de hipersensibilidad grave a un inhibidor de la 4-dipeptidil peptidasa (DPP4).

Durante la experiencia poscomercialización, incluyendo las notificaciones espontáneas y ensayos clínicos, se han registrado las siguientes reacciones adversas con el uso de saxagliptina: reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo reacción anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema. Si se sospecha de una reacción grave de hipersensibilidad a saxagliptina, interrumpir este medicamento, evaluar otras causas potenciales para el acontecimiento e instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes (ver las secciones 4.3 y 4.8).

#### Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada

Debido a que este medicamento contiene metformina, un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Komboglyze que desarrolla valores analíticos alterados o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida), debe ser evaluado cuanto antes para descartar la presencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, valores de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si aparece cualquier tipo de acidosis, se debe suspender este medicamento de inmediato e instaurar otras medidas correctoras adecuadas.

#### Insuficiencia cardíaca

En el ensayo SAVOR se observó un pequeño aumento de la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con saxagliptina en comparación con placebo, aunque no se ha establecido una relación causal (ver sección 5.1). Se debe tener precaución si se usa este medicamento en pacientes con factores de riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca conocidos, tales como antecedentes de insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal moderada a grave. Se debe advertir a los pacientes de los síntomas característicos de la insuficiencia cardíaca y que notifiquen tales síntomas inmediatamente.

#### Artralgia

Se ha notificado dolor articular, que puede ser grave, en informes pos-comercialización para inhibidores DPP4 (ver sección 4.8). Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas después de la interrupción del medicamento y algunos experimentaron una recurrencia de los síntomas con la

reintroducción del mismo u otro inhibidor DPP4. El inicio de los síntomas tras el comienzo del tratamiento con el fármaco puede ser rápido o puede aparecer tras períodos de tratamiento más largos. Si un paciente presenta dolor articular grave, la continuación del tratamiento con el fármaco debe ser evaluada de forma individual.

#### Pacientes inmunodeprimidos

Los pacientes inmunodeprimidos, tales como pacientes sometidos a un trasplante de órganos o pacientes diagnosticados con el síndrome de inmunodeficiencia humana, no han sido estudiados en el programa clínico de saxagliptina. Por lo tanto, no se ha establecido el perfil de seguridad y eficacia de saxagliptina en estos pacientes.

#### Uso con inductores potentes del CYP3A4

El uso de inductores del CYP3A4 tales como carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína y rifampicina puede disminuir el efecto reductor de la glucemia de la saxagliptina (ver sección 4.5).

#### Uso con medicamentos que poseen un conocido efecto hipoglucemiante

La insulina y las sulfonilureas poseen un conocido efecto hipoglucemiante. Por lo tanto, puede que se requiera una dosis menor de insulina o sulfonilurea para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se utilice en combinación con Komboglyze.

#### Disminución/deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>

La metformina puede reducir los niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub>. El riesgo de tener niveles bajos de vitamina B<sub>12</sub> aumenta al incrementar la dosis de metformina, la duración del tratamiento, y/o en pacientes con factores de riesgo conocidos por causar deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. En caso de sospecha de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> (como anemia o neuropatía), se deben monitorizar los niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub>. Podría ser necesaria una monitorización periódica de la vitamina B<sub>12</sub> en pacientes con factores de riesgo de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. El tratamiento con metformina se debe continuar mientras sea tolerado y no esté contraindicado y se debe proporcionar un tratamiento correctivo adecuado para la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> de acuerdo con las guías clínicas actuales.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La administración conjunta de varias dosis de saxagliptina (2,5 mg dos veces al día) y metformina (1.000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la saxagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios formales de interacción con Komboglyze. A continuación se resume la información disponible sobre cada uno de los principios activos administrados.

#### Saxagliptina

Los datos clínicos expuestos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas con medicamentos administrados de manera concomitante es bajo.

El metabolismo de la saxagliptina está mediado principalmente por el citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). En los estudios *in vitro*, la saxagliptina y su principal metabolito no inhibieron al CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A4, ni indujeron al CYP1A2, 2B6, 2C9 ni 3A4. En los ensayos llevados a cabo en sujetos sanos, ni la farmacocinética de la saxagliptina ni de su principal metabolito fueron modificados de forma significativa por metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, simvastatina, omeprazol, antiácidos o famotidina. Además, la saxagliptina no modificó de manera significativa la farmacocinética de la metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, simvastatina, principios activos de un anticonceptivo oral combinado (etinil estradiol y norgestimato), diltiazem o ketoconazol.

La administración concomitante de saxagliptina y el inhibidor moderado del CYP3A4/5, diltiazem, aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC de la saxagliptina en un 63% y 2,1 veces, respectivamente y los valores correspondientes para el metabolito activo disminuyeron en un 44% y 34%, respectivamente.

La administración concomitante de saxagliptina y el potente inhibidor del CYP3A4/5, ketoconazol, aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC de la saxagliptina en un 62% y 2,5 veces, respectivamente y los valores correspondientes para el metabolito activo disminuyeron en un 95% y 88%, respectivamente.

La administración concomitante de saxagliptina y el potente inductor del CYP3A4/5, rifampicina, disminuyó la C<sub>max</sub> y el AUC de la saxagliptina en un 53% y 76%, respectivamente. La exposición del metabolito activo y la inhibición de la actividad del DPP4 plasmático a lo largo del intervalo de dosificación no fueron afectadas por la rifampicina (ver sección 4.4).

La administración concomitante de saxagliptina e inductores del CYP3A4/5 distintos de la rifampicina, (tales como carbamazepina, dexametasona, fenobarbital y fenitoína) no se ha estudiado y puede producir una reducción de las concentraciones plasmáticas de la saxagliptina y un aumento de la concentración de su principal metabolito. El control glucémico debe evaluarse con atención cuando se emplee saxagliptina de forma concomitante con un inductor potente del CYP3A4.

No se han estudiado de manera específica los efectos del tabaquismo, la dieta, las hierbas medicinales o el alcohol sobre la farmacocinética de la saxagliptina.

### Metformina

#### Uso concomitante no recomendado

Las sustancias catiónicas que son eliminadas mediante secreción tubular renal (p. ej., la cimetidina) pueden interaccionar con la metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales demostró que la cimetidina, administrada como 400 mg dos veces al día, aumentaba la exposición sistémica a metformina (AUC) en un 50% y la C<sub>max</sub> en un 81%. Por consiguiente, se debe considerar una estrecha vigilancia del control glucémico, un ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes cuando se administren conjuntamente fármacos catiónicos eliminados mediante secreción tubular renal.

### Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática asociada a metformina, principio activo de Komboglyze (ver sección 4.4). Debe evitarse el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol.

### Medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede conducir a nefropatía inducida por el contraste, dando lugar a la acumulación de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. La administración de Komboglyze se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.2 y 4.4).

### Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y local), los agonistas beta-2 y los diuréticos poseen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar controles más frecuentes de la glucemia, especialmente al inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del antihiperglucémico durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se retire.

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

El uso de Komboglyze o saxagliptina no se ha estudiado en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a dosis altas de saxagliptina en monoterapia o en combinación con metformina (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Hay datos limitados que sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no está asociado a un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales con metformina no indican efectos perjudiciales para el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Este medicamento no debe usarse durante el embarazo. Si la paciente desea concebir o se queda embarazada, debe interrumpirse el tratamiento con este medicamento e instaurará un tratamiento con insulina lo antes posible.

### Lactancia

Los estudios en animales han demostrado la excreción tanto de saxagliptina y/o su metabolito como de metformina en la leche materna. Se desconoce si la saxagliptina se excreta en la leche materna humana, pero la metformina sí se excreta en la leche materna humana en pequeñas cantidades. Por consiguiente, este medicamento no debe utilizarse en mujeres durante el período de lactancia (ver sección 4.3).

### Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de la saxagliptina en la fertilidad humana. Se han observado efectos en la fertilidad de ratas macho y hembra con dosis altas, que produjeron signos claros de toxicidad (ver sección 5.3). Para la metformina, los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de la saxagliptina o la metformina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Cuando se conduzca o utilicen máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareo en estudios con saxagliptina. Además, se debe alertar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa Komboglyze en combinación con otros medicamentos antidiabéticos con efecto hipoglucemiantre conocido (p. ej., insulina, sulfonilureas).

## **4.8 Reacciones adversas**

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con Komboglyze comprimidos, aunque sí se ha demostrado la bioequivalencia de Komboglyze con la saxagliptina y la metformina administradas conjuntamente (ver sección 5.2).

### Saxagliptina

#### Resumen del perfil de seguridad

4.148 pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo 3.021 pacientes tratados con saxagliptina, fueron aleatorizados en seis ensayos doble ciego, controlados sobre seguridad y eficacia clínica, diseñados para evaluar los efectos de saxagliptina sobre el control glucémico. Más de 17.000 pacientes con diabetes tipo 2 han sido tratados con saxagliptina en ensayos aleatorizados, controlados, doble ciego (incluyendo la experiencia en fase de desarrollo y poscomercialización).

En un análisis conjunto de 1.681 pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo 882 pacientes tratados con saxagliptina 5 mg, aleatorizados en cinco ensayos doble ciego, controlados con placebo, sobre seguridad y eficacia clínica, diseñados para evaluar los efectos de saxagliptina sobre el control glucémico, la incidencia total de AAs en pacientes tratados con 5 mg de saxagliptina fue similar a placebo. El abandono del tratamiento debido a los AAs fue mayor en pacientes que recibieron 5 mg de saxagliptina en comparación con placebo (3,3% frente a 1,8%).

#### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se exponen las reacciones adversas notificadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con saxagliptina 5 mg y más frecuentemente que en los pacientes tratados con placebo o que fueron

notificadas en ≥ 2% de los pacientes tratados con saxagliptina 5 mg y ≥ 1% más frecuentemente en comparación con placebo.

Las reacciones adversas se clasifican por órganos y sistemas y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) o Muy rara ( $< 1/10.000$ ), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 2 Frecuencia de reacciones adversas por órganos y sistemas**

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Frecuencia de reacciones adversas por régimen de tratamiento <b>Saxagliptina con metformina<sup>1</sup></b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Infeción del tracto respiratorio alto	Frecuente
Infeción del tracto urinario	Frecuente
Gastroenteritis	Frecuente
Sinusitis	Frecuente
Nasofaringitis	Frecuente <sup>2</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Cefalea	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Vómitos	Frecuente

<sup>1</sup> Incluye saxagliptina como tratamiento añadido a la metformina y en combinación inicial con metformina.

<sup>2</sup>Sólo en el tratamiento combinado inicial.

#### Experiencia poscomercialización de los ensayos clínicos y notificaciones espontáneas

La Tabla 3 muestra reacciones adversas adicionales que han sido notificadas durante la experiencia poscomercialización con saxagliptina. Las frecuencias se basan en la experiencia de los ensayos clínicos.

**Tabla 3 Frecuencia de reacciones adversas adicionales por órganos y sistemas**

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Frecuencia de reacciones adversas <sup>1</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Náuseas	Frecuente
Pancreatitis	Poco frecuente
Estreñimiento	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Reacciones de hipersensibilidad <sup>2</sup> (ver las secciones 4.3 y 4.4)	Poco frecuente
Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico (ver las secciones 4.3 y 4.4)	Rara
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>	
Angioedema (ver las secciones 4.3 y 4.4)	Rara
Dermatitis	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente
Erupción cutánea <sup>2</sup>	Frecuente
Urticaria	Poco frecuente
Penfigoide ampolloso	Frecuencia no conocida

<sup>1</sup> La estimación de las frecuencias se basa en el análisis conjunto de los ensayos clínicos con saxagliptina en monoterapia, añadida a metformina y la combinación inicial con metformina, añadida a sulfonilurea y añadida a tiazolidindiona.

<sup>2</sup> Estas reacciones también han sido identificadas en los ensayos clínicos pre-autorización, pero no cumplen los criterios de la Tabla 2.

#### *Resultados del ensayo SAVOR*

El ensayo SAVOR incluyó 8.240 pacientes tratados con saxagliptina 5 mg o 2,5 mg una vez al día y 8.173 pacientes con placebo. La incidencia global de AAs en pacientes tratados con saxagliptina en este ensayo fue similar a placebo (72,5% frente a 72,2%, respectivamente).

La incidencia de acontecimientos de pancreatitis adjudicada fue 0,3% tanto en pacientes tratados con saxagliptina como en pacientes tratados con placebo.

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad fue de 1,1% tanto en los pacientes tratados con saxagliptina como en los pacientes tratados con placebo.

La incidencia global de hipoglucemia notificada (registrada en las agendas diarias de los pacientes) fue del 17,1% en sujetos tratados con saxagliptina y del 14,8% en los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de sujetos con acontecimientos de hipoglucemia grave notificados durante el tratamiento (definido como un acontecimiento que requirió asistencia de otra persona) fue mayor en el grupo de saxagliptina que en el grupo con placebo (2,1% y 1,6%, respectivamente). El riesgo incrementado de hipoglucemia general e hipoglucemia grave observada en el grupo tratado con saxagliptina ocurrió principalmente en sujetos tratados con SU al inicio y no en sujetos con insulina o metformina en monoterapia al inicio. El riesgo aumentado de hipoglucemia general o grave fue observado principalmente en sujetos con A1C <7% al inicio.

Se notificó un descenso en el recuento de linfocitos en un 0,5% de los pacientes tratados con saxagliptina y en un 0,4% de los pacientes tratados con placebo.

La hospitalización por insuficiencia cardíaca, ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de saxagliptina (3,5%) en comparación con el grupo con placebo (2,8%), con una significancia estadística nominal que favorecía a placebo [HR = 1,27; IC 95% 1,07, 1,51]; P = 0,007]. Ver también sección 5.1.

#### Descripción de reacciones adversas

Los AAs, considerados por el investigador como posiblemente relacionados con el fármaco y notificados en al menos dos pacientes más tratados con saxagliptina 5 mg en comparación con el control, se describen más adelante en función del régimen de tratamiento.

En monoterapia: mareo (frecuente) y fatiga (frecuente).

Añadida a metformina: dispepsia (frecuente) y mialgia (frecuente).

En combinación inicial con metformina: gastritis (frecuente), artralgia\* (poco frecuente), mialgia (poco frecuente) y disfunción eréctil (poco frecuente).

Añadida a metformina y una sulfonilurea: mareos (frecuente), cansancio (frecuente) y flatulencia (frecuente).

\* La artralgia también se ha notificado durante la vigilancia pos-comercialización (ver sección 4.4).

#### *Hipoglucemias*

Las reacciones adversas de hipoglucemias se basaron en todos los informes de hipoglucemias; la determinación simultánea de la glucemia no fue necesaria. La incidencia de hipoglucemias notificadas con saxagliptina 5 mg frente a placebo administrados como tratamiento añadido a la metformina fue del 5,8% frente al 5%. La incidencia de hipoglucemias notificadas fue del 3,4% en los pacientes sin tratamiento previo tratados con saxagliptina 5 mg más metformina, y del 4,0% en los pacientes que tomaron metformina sola. Cuando se utilizó en adición a la insulina (con o sin metformina), la

incidencia global de hipoglucemia notificada fue de 18,4% para saxagliptina 5 mg y 19,9% para placebo.

Cuando se utilizó añadida a metformina más una sulfonilurea, la incidencia global de hipoglucemia notificada fue de 10,1% para saxagliptina 5 mg y del 6,3% para placebo.

#### *Exploraciones complementarias*

En todos los ensayos clínicos, la incidencia de AAs en las pruebas de laboratorio fue similar en pacientes tratados con 5 mg de saxagliptina en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se observó un ligero descenso del número absoluto de linfocitos. A partir de una cifra inicial media absoluta de linfocitos de aproximadamente 2.200 células/ $\mu$ l, se observó en el análisis combinado controlado con placebo un descenso medio de aproximadamente 100 células/ $\mu$ l, en relación con el placebo. La media absoluta de linfocitos permaneció estable con un tratamiento diario de hasta 102 semanas de duración. Los descensos en el número de linfocitos no se asociaron a reacciones adversas clínicamente significativas. Se desconoce la relevancia clínica de este descenso en el número de linfocitos, en relación con el placebo.

#### Metformina

##### Datos de ensayos clínicos y datos poscomercialización

La Tabla 4 presenta las reacciones adversas por clasificación de órgano y sistema y por frecuencia absoluta. Las categorías de frecuencia se basan en la información contenida en el Resumen de las Características del Producto de metformina disponible en la Unión Europea.

**Tabla 4 Frecuencia de reacciones adversas de la metformina identificadas a partir de ensayos clínicos y datos poscomercialización**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia
Reacción adversa	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Disminución/deficiencia de vitamina B <sub>12</sub>	Frecuente
Acidosis láctica	Muy rara
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Sabor metálico	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Síntomas gastrointestinales <sup>1</sup>	Muy frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Trastornos de la función hepática, hepatitis	Muy rara
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Urticaria, eritema, prurito	Muy rara

<sup>1</sup> Los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito ocurren con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y remiten espontáneamente en la mayoría de los casos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V.](#)

#### **4.9 Sobredosis**

No se dispone de datos relativos a la sobredosis de Komboglyze.

#### Saxagliptina

Se ha comprobado que la saxagliptina se tolera bien, sin ningún efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QTc o la frecuencia cardíaca con dosis orales de hasta 400 mg al día durante 2 semanas

(80 veces la dosis recomendada). En caso de sobredosis, se emprenderán las medidas de soporte pertinentes en función del estado clínico del paciente. La saxagliptina y su metabolito principal pueden ser eliminados con hemodiálisis (23% de la dosis durante 4 horas).

#### Metformina

Una gran sobredosis o los riesgos concomitantes de la metformina pueden producir acidosis láctica. La acidosis láctica es una urgencia médica que debe tratarse en un hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, Código ATC: A10BD10.

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Komboglyze combina dos medicamentos antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: la saxagliptina, un inhibidor de la 4-dipeptidil peptidasa (DPP4) y el hidrocloruro de metformina, un miembro de la clase de las biguanidas.

#### Saxagliptina

La saxagliptina es un inhibidor de DPP4 sumamente potente ( $K_i:1,3\text{ nM}$ ), selectivo, reversible y competitivo. La administración de saxagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 inhibió la actividad enzimática de DPP4 durante un periodo de 24 horas. Tras una sobrecarga oral de glucosa, esta inhibición de DPP4 provocó un aumento de 2 a 3 veces los niveles circulantes de las hormonas incretinas activas, incluidos el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulinotópico dependiente de glucosa (GIP), un descenso de las concentraciones de glucagón y un aumento de la capacidad de respuesta de las células beta glucosa dependientes, con lo que aumentaron las concentraciones de insulina y de péptido C. El aumento de insulina producido por las células beta del páncreas y la disminución de glucagón producida por las células alfa del páncreas se asociaron a concentraciones menores de la glucosa en ayunas y a una reducción de la fluctuación del nivel de glucosa tras una sobrecarga oral de glucosa o tras una comida. Saxagliptina mejora el control glucémico al reducir las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandiales de los pacientes con diabetes tipo 2.

#### Metformina

La metformina es una biguanida con efectos antihiperglucemiantes que reduce la glucosa plasmática basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina y, por consiguiente, no produce hipoglucemia.

La metformina puede actuar por tres mecanismos:

- por disminución de la producción hepática de glucosa al inhibir la gluconeogénesis y la glucogenolisis en el músculo;
- aumentando ligeramente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización periféricas de glucosa;
- retrasando la absorción intestinal de glucosa.

La metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno al actuar sobre la glucógeno sintetasa. La metformina aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos específicos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT-1 y GLUT-4).

En humanos, con independencia de su acción sobre la glucemia, la metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en estudios

clínicos controlados a medio o largo plazo: la metformina reduce los valores de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

#### Eficacia clínica y seguridad

Más de 17.000 pacientes con diabetes tipo 2 han sido tratados con saxagliptina en ensayos clínicos aleatorizados, controlados, doble ciego (incluyendo la experiencia en fase de desarrollo y poscomercialización).

#### *Saxagliptina en combinación con metformina para el control glucémico*

La administración conjunta de saxagliptina y metformina se ha estudiado en pacientes con diabetes tipo 2 no controlados adecuadamente con metformina sola y en pacientes no tratados anteriormente no controlados adecuadamente sólo con dieta y ejercicio. El tratamiento con saxagliptina 5 mg una vez al día produjo mejoras clínicamente relevantes y estadísticamente significativas de la hemoglobina A1c (HbA1c), la glucemia en ayunas (GPA) y la glucemia posprandial (GPP) en comparación con placebo combinado con metformina (como tratamiento inicial o añadido). Se observaron reducciones de la A1c en todos los subgrupos incluyendo género, edad, raza e IMC basal. La reducción del peso corporal en los grupos de tratamiento con saxagliptina en combinación con metformina fue similar a la observada en los grupos que recibieron metformina sola. La saxagliptina combinada con metformina no se asoció a variaciones significativas respecto al valor inicial de los lípidos séricos en ayunas en comparación con metformina sola.

#### *Saxagliptina añadida al tratamiento con metformina*

Se llevó a cabo un ensayo de adición a la metformina controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de saxagliptina, en combinación con metformina, en pacientes con un control glucémico insuficiente (HbA1c 7-10%) sólo con metformina. La saxagliptina (n=186) mejoró significativamente la HbA1c, la GPA y la GPP en comparación con placebo (n=175). Las mejoras en la HbA1c, la GPP y GPA después del tratamiento con saxagliptina 5 mg más metformina se mantuvieron hasta la Semana 102. El cambio de la HbA1c con 5 mg de saxagliptina más metformina (n=31), en comparación con placebo más metformina (n=15), fue de -0,8% en la Semana 102.

#### *Saxagliptina administrada dos veces al día como tratamiento añadido a la metformina*

Se realizó un estudio controlado con placebo de 12 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de la saxagliptina 2,5 mg dos veces al día como tratamiento añadido a metformina en pacientes que no habían logrado un control glucémico adecuado (HbA1c del 7-10%) con metformina sola. Al cabo de 12 semanas, el grupo de saxagliptina (n=74) había conseguido una mayor reducción media de la HbA1c con respecto al momento basal que el grupo de placebo (n=86) (-0,6% frente a -0,2%, respectivamente, diferencia de -0,34%, para un valor basal de HbA1c del 7,9% en el grupo de saxagliptina y del 8,0% en el grupo de placebo), y una mayor reducción GPA (-13,73 mg/dl frente a -4,22 mg/dl, pero sin significado estadístico ( $p=0,12$ ; 95% IC [-21,68; 2,66]).

#### *Saxagliptina añadida a metformina en comparación con sulfonilurea añadida a metformina*

Se llevó a cabo un ensayo de 52 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de saxagliptina 5 mg en combinación con metformina (428 pacientes), frente a sulfonilurea (glipizida, 5 mg con titulación, si fuera necesaria hasta 20 mg, dosis media de 15 mg) en combinación con metformina (430 pacientes) en 858 pacientes con control glucémico insatisfactorio (HbA1c de 6,5-10%) con metformina sola. La dosis media de metformina fue de aproximadamente 1.900 mg en cada grupo de tratamiento. Después de 52 semanas, los grupos de saxagliptina y glipizida presentaron reducciones medias similares en la HbA1c desde los valores iniciales en el análisis por protocolo (-0,7% frente a -0,8%, respectivamente, valor inicial medio de la HbA1c de 7,5% en ambos grupos). En el análisis por intención de tratar se obtuvieron resultados similares. La reducción en la GPA fue ligeramente menor en el grupo con saxagliptina y hubo más abandonos (3,5% frente a 1,2%) debido a falta de eficacia de acuerdo con el criterio de la GPA durante las primeras 24 semanas de estudio. La saxagliptina se asoció también a una proporción significativamente menor de pacientes con hipoglucemias, 3% (19 episodios en 13 sujetos) frente a 36,3% (750 episodios en 156 pacientes) con glipizida. Los pacientes tratados con

saxagliptina registraron una reducción significativa del peso corporal desde su valor inicial, frente a un aumento del peso en los pacientes que recibieron glipizida (-1,1 frente a +1,1 kg).

#### *Saxagliptina añadida a metformina en comparación con sitagliptina añadida a metformina*

Se llevó a cabo un ensayo de 18 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de saxagliptina 5 mg en combinación con metformina (403 pacientes), frente a sitagliptina 100 mg en combinación con metformina (398 pacientes) en 801 pacientes con control glucémico insatisfactorio con metformina sola. Después de 18 semanas, la saxagliptina fue no-inferior a la sitagliptina en cuanto a la reducción media en la HbA1c desde los valores iniciales tanto en el análisis por protocolo como en el conjunto completo de análisis. Las reducciones medias en la HbA1c desde los valores iniciales, respectivamente para saxagliptina y sitagliptina en el análisis primario por protocolo fueron de -0,5% (media y mediana) y -0,6% (media y mediana). En el conjunto completo de análisis confirmatorios, las reducciones medias fueron de -0,4% y -0,6% respectivamente para saxagliptina y sitagliptina, con medianas de las reducciones de -0,5% en ambos grupos.

#### *Saxagliptina en combinación con metformina como tratamiento inicial*

Se llevó a cabo un ensayo de 24 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de saxagliptina 5 mg, en combinación con metformina, como tratamiento inicial en combinación en pacientes que no hubieran sido tratados anteriormente, con un control glucémico insatisfactorio (HbA1c 8-12%). El tratamiento inicial en combinación de saxagliptina 5 mg más metformina (n=306), proporcionó mejoras significativas en la HbA1c, la GPA y la GPP en comparación con saxagliptina (n=317) o metformina (n=313) solas como tratamiento inicial. Se observaron reducciones en la HbA1c desde los valores iniciales hasta la Semana 24 en todos los subgrupos evaluados (definidos según los valores iniciales de la HbA1c), observándose mayores reducciones en pacientes con un valor inicial de HbA1c  $\geq 10\%$  (ver Tabla 5). Las mejoras en la HbA1c, la GPP y la GPA después del tratamiento inicial con saxagliptina 5 mg más metformina se mantuvieron hasta la Semana 76. El cambio de la HbA1c con 5 mg de saxagliptina más metformina (n=177), en comparación con metformina más placebo (n=147), fue de -0,5% en la Semana 76.

#### *Saxagliptina añadida a insulina en tratamiento de combinación (con o sin metformina)*

Un total de 455 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un ensayo aleatorizado, doble ciego, de 24 semanas de duración, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de saxagliptina en combinación con una dosis estable de insulina (valor inicial medio: 54,2 Unidades) en pacientes con un control glucémico inadecuado (HbA1c  $\geq 7,5\%$  y  $\leq 11\%$ ) con insulina sola (n=141) o con insulina en combinación con una dosis estable de metformina (n=314). Saxagliptina 5 mg añadida a insulina con o sin metformina, proporcionó mejoras significativas tras 24 semanas en la HbA1c y la GPP en comparación con placebo añadido a insulina con o sin metformina. Se consiguieron reducciones similares en la HbA1c frente a placebo en pacientes que recibieron saxagliptina 5 mg añadida a insulina independientemente del uso de metformina (-0,4% para ambos subgrupos). Las mejoras en la HbA1c desde los valores iniciales se mantuvieron en el grupo con saxagliptina añadida a insulina en comparación con el grupo con placebo añadido a insulina con o sin metformina en la Semana 52. El cambio en la HbA1c para el grupo con saxagliptina (n=244) en comparación con placebo (n=124) fue de -0,4% en la Semana 52.

#### *Saxagliptina añadida a metformina y sulfonilurea en tratamiento de combinación*

Un total de 257 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un ensayo de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de la saxagliptina (5 mg una vez al día) en combinación con metformina más sulfonilurea (SU) en pacientes con control glucémico inadecuado (HbA1c  $\geq 7\%$  y  $\leq 10\%$ ). Saxagliptina (n=127) proporcionó mejoras significativas en la HbA1c y la GPP en comparación con el placebo (n=128). El cambio en la HbA1c con saxagliptina en comparación con placebo fue -0,7% en la semana 24.

#### *Saxagliptina añadida a dapagliflozina más tratamiento con metformina*

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 comparó 5 mg de saxagliptina con placebo como tratamiento de adición en individuos con HbA1c 7-10,5% tratados con dapagliflozina (un inhibidor de la SGLT2) y

metformina. Los pacientes que completaron el periodo inicial de estudio de 24 semanas fueron candidatos para entrar en un estudio controlado de extensión a largo plazo de 28 semanas (52 semanas).

Los individuos tratados con saxagliptina añadida a dapagliflozina y metformina (n=153) consiguieron reducciones estadísticamente significativas mayores (valor de  $p < 0,0001$ ) en HbA1c frente al grupo con placebo añadido a dapagliflozina más metformina (n=162) en 24 semanas (ver Tabla 5). El efecto sobre la HbA1c observada en la Semana 24 se mantuvo en la Semana 52. El perfil de seguridad de saxagliptina añadida a dapagliflozina más metformina en el periodo de tratamiento a largo plazo, fue consistente con el observado en el periodo de tratamiento de 24 semanas en este estudio y en el ensayo en el que se administró saxagliptina y dapagliflozina de forma concomitante como terapia de adición a pacientes tratados con metformina (descrito abajo).

#### *Proporción de pacientes que alcanzaron un HbA1c < 7%*

La proporción de pacientes que consiguieron un HbA1c < 7% en la Semana 24 fue mayor en el grupo de 5 mg de saxagliptina más dapagliflozina más metformina 35,3% (IC 95 % [28,2, 42,4]) comparado con el grupo de placebo más dapagliflozina más metformina 23,1% (IC 95 % [16,9, 29,3]). El efecto sobre la HbA1c observada en la Semana 24 se mantuvo en la Semana 52.

**Tabla 5 Principales resultados de eficacia en estudios de tratamiento de combinación de saxagliptina y metformina, controlados con placebo**

	Valor medio inicial de HbA1c (%)	Cambio medio <sup>1</sup> desde el valor inicial de HbA1c (%)	Cambio medio en HbA1c (%) corregido con placebo (IC del 95%)
<b>Estudios de tratamiento añadido/combinación inicial con metformina</b>			
<b>24 semanas</b>			
Saxa 5 mg diarios como tratamiento añadido a metformina; Estudio CV181014 (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) <sup>2</sup>
Saxa 5 mg diarios como combinación inicial con metformina; Estudio CV181039 <sup>3</sup>	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) <sup>4</sup>
Población total (n=306)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) <sup>5</sup>
Valor inicial HbA1c estrato $\geq 10\%$ (n=107)			
<b>12 semanas</b>			
Saxa 2,5 mg dos veces al día como tratamiento añadido a metformina; Estudio CV181080 (n=74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6; -0,1) <sup>6</sup>
<b>Estudios de tratamiento añadido/combinación con tratamientos adicionales</b>			
<b>Tratamiento añadido a insulina (+/- metformina)</b>			
Saxa 5 mg diarios, Estudio CV181057:			
Población total (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) <sup>2</sup>
<b>24 semanas</b>			
Saxa 5 mg diarios, añadida a metformina más sulfonilurea			
Estudio D1680L00006 (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9; -0,5) <sup>2</sup>
Saxa 5 mg diarios, añadida a metformina más dapagliflozina			
Estudio CV181168 (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5; -0,2) <sup>7</sup>

n = pacientes aleatorizados

<sup>1</sup> Cambio medio ajustado desde el valor inicial ajustado al valor inicial (ANCOVA).

<sup>2</sup> p<0,0001 en comparación con placebo.

<sup>3</sup> La dosis de metformina se aumentó de 500 a 2.000 mg al día dependiendo de la tolerancia.

<sup>4</sup> El cambio medio en la HbA1c es la diferencia entre los grupos que reciben saxagliptina 5 mg + metformina y metformina sola (p<0,0001).

<sup>5</sup> El cambio medio en la HbA1c es la diferencia entre los grupos que reciben saxagliptina 5 mg + metformina y metformina sola.

<sup>6</sup> p-valor = 0,0063 (entre comparaciones de grupos significativos con  $\alpha = 0,05$ ).

<sup>7</sup> El cambio medio en la HbA1c es la diferencia entre los grupos de saxagliptina 5 mg+dapagliflozina+metformina y dapagliflozina+metformina (p<0,0001).

### *Saxagliptina y dapagliflozina añadida al tratamiento con metformina*

Un total de 534 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y un control glucémico inadecuado con metformina sola (HbA1c 8%-12%), participaron en este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador activo durante 24 semanas que comparaba la combinación de saxagliptina y dapagliflozina añadida de manera concomitante a metformina, frente a la administración de saxagliptina o dapagliflozina añadidas a metformina. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos de tratamiento doble ciego para recibir saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg añadidas a metformina, saxagliptina 5 mg y placebo añadidos a metformina o dapagliflozina 10 mg y placebo añadidos a metformina.

El grupo de saxagliptina y dapagliflozina logró a las 24 semanas reducciones significativamente mayores de la HbA1c comparado con el grupo de saxagliptina o con el grupo de dapagliflozina (ver Tabla 6)

**Tabla 6 HbA1c en la Semana 24 en el estudio controlado con comparador activo que compara la combinación de saxagliptina y dapagliflozina añadidas de forma concomitante a metformina frente a saxagliptina o dapagliflozina añadidas a metformina**

Parámetro de eficacia	Saxagliptina 5 mg + dapagliflozina 10 mg + metformina N=179 <sup>2</sup>	Saxagliptina 5 mg + metformina N=176 <sup>2</sup>	Dapagliflozina 10 mg + metformina N=179 <sup>2</sup>
<b>HbA1c (%) en la semana 24<sup>1</sup></b>			
Valor inicial (media)	8,93	9,03	8,87
Cambio respecto el valor inicial (media ajustada <sup>3</sup> )			
(Intervalo de confianza [IC] 95 %)	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Diferencia con saxagliptina + metformina (media ajustada <sup>3</sup> ) (IC 95 %)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81, -0,37)	-	-
Diferencia con dapagliflozina + metformina (media ajustada <sup>3</sup> ) (IC 95 %)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48, -0,05)	-	-

<sup>1</sup> LRM = Análisis longitudinal de medidas repetidas (usando valores antes del rescate).

<sup>2</sup> Pacientes aleatorizados y tratados con valor inicial y al menos 1 medida de eficacia post-valor inicial.

<sup>3</sup> Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial.

<sup>4</sup> Valor de p <0,0001.

<sup>5</sup> Valor de p=0,0166.

*Proporción de pacientes que alcanzaron un HbA1c < 7%*

En el grupo de combinación de saxagliptina y dapagliflozina, 41,4% (IC 95 % [34,5, 48,2]) de los pacientes alcanzó niveles de HbA1c inferiores a 7% comparado con 18,3 (IC 95 % [13,0, 23,5]) de los pacientes del grupo de saxagliptina y 22,2% (IC 95 % [16,1, 28,3]) de los pacientes en el grupo de dapagliflozina.

*Estudio sobre la Evaluación de Saxagliptina a partir de los Resultados Vasculares registrados en pacientes con diabetes mellitus-Trombolisis en Infarto de Miocardio (SAVOR)*

SAVOR fue un ensayo de resultados CV en 16.492 pacientes con HbA1c ≥6,5% y <12% (12.959 con enfermedad CV establecida; 3.533 sólo con múltiples factores de riesgo) que fueron aleatorizados a saxagliptina (n=8.280) o placebo (n=8.212) además de cuidados estándar regionales de HbA1c y factores de riesgo CV. La población del estudio incluyó aquellos ≥65 años (n=8.561) y ≥ 75 años (n=2.330), con la función renal normal o insuficiencia renal leve (n=13.916) así como insuficiencia renal moderada (n=2.240) o grave (n=336).

La variable principal de seguridad (no-inferioridad) y eficacia (superioridad) fue una variable compuesta que consistía en tiempo hasta la primera aparición de cualquiera de los acontecimientos adversos CV graves (AACG): muerte CV, infarto de miocardio no mortal, ictus isquémico no mortal.

Tras un seguimiento medio de 2 años, el ensayo alcanzó su variable principal de la seguridad, demostrando que saxagliptina no aumenta el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con placebo cuando se añade al tratamiento de base actual.

No se observó ningún beneficio sobre la AACG o sobre la mortalidad por cualquier causa.

**Tabla 7 Variables clínicas principal y secundaria por grupo de tratamiento en el ensayo SAVOR\***

Variable	Saxagliptina (N=8.280)		Placebo (N=8.212)		Razón de riesgos (IC 95%)†
	Sujetos con acontecimientos n (%)	Tasa de acontecimientos por 100 pacientes-año	Sujetos con acontecimientos n (%)	Tasa de acontecimientos por 100 pacientes-año	
Variable principal compuesta: AACG	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89; 1,12)‡§,§,‡
Variable secundaria compuesta: AACG adicional	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11)¶
Mortalidad por cualquier causa	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27)¶

\* Población con intención de tratar

† Razón de riesgos (HR) ajustada a la categoría basal de la función renal basal y a la categoría basal de riesgo de enfermedad CV.

‡ Valor de p <0,001 para no-inferioridad (basado en HR <1,3) en comparación con placebo.

§ Valor de p = 0,99 para superioridad (basado en HR <1,0) en comparación con placebo.

¶ Acontecimientos acumulados de forma consistente en el tiempo, y la tasa de acontecimientos con saxagliptina y placebo no se diferenciaron de forma notable en el tiempo.

|| Significancia no evaluada.

Uno de los componentes de la variable secundaria compuesta, la hospitalización por insuficiencia cardíaca, ocurrió con más frecuencia en el grupo de saxagliptina (3,5%) en comparación con el grupo de placebo (2,8%), con una significación estadística nominal favoreciendo al placebo [HR = 1,27; (IC 95% 1,07, 1,51); P = 0,007]. Los factores clínicamente relevantes que predicen el aumento del riesgo relativo con el tratamiento con saxagliptina no pudieron identificarse de forma definitiva. Los sujetos con un mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, independientemente del tratamiento asignado, podían ser identificados por los factores de riesgo de insuficiencia cardíaca tales como historia previa de insuficiencia cardíaca o función renal alterada. Sin embargo, los sujetos del grupo de saxagliptina con una historia de insuficiencia cardíaca o función renal alterada al inicio no presentaron un aumento del riesgo relativo en comparación con el grupo placebo para las variables primarias o secundarias compuestas o la mortalidad por cualquier causa.

Otra variable secundaria, la mortalidad por cualquier causa, ocurrió con una frecuencia del 5,1% en el grupo de saxagliptina y 4,6% en el grupo placebo (ver Tabla 7). Las muertes CV estuvieron equilibradas entre todos los grupos de tratamiento. Hubo un desequilibrio numérico en las muertes no CV, con más eventos en el grupo de saxagliptina (1,8%) que con que en el de placebo (1,4%) [HR = 1,27; (95% IC 1,00, 1,62); P = 0,051].

En un análisis exploratorio, el A1C fue menor con saxagliptina en comparación con placebo.

#### Metformina

Un estudio prospectivo aleatorizado (UKPDS) ha demostrado el efecto beneficioso a largo plazo del control glucémico intensivo en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados obtenidos en pacientes con sobrepeso tratados con metformina tras el fracaso de la dieta demostró:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de complicaciones relacionadas con la diabetes en el grupo de metformina (29,8 acontecimientos/1.000 paciente-años) frente a dieta sola (43,3 acontecimientos/1.000 paciente-años), p=0,0023, y frente a los grupos de tratamiento combinado con sulfonilurea e insulina en monoterapia (40,1 acontecimientos/1.000 paciente-años); p=0,0034;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7,5 acontecimientos/1.000 paciente-años, dieta sola 12,7 acontecimientos/1.000 paciente-años; p=0,017;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global: metformina 13,5 acontecimientos/1.000 paciente-años frente a dieta sola 20,6 acontecimientos/1.000 paciente-años (p=0,011), y frente a los grupos de sulfonilurea combinada e insulina en monoterapia con 18,9 acontecimientos/1.000 paciente-años (p=0,021);
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 acontecimientos/1.000 paciente-años, dieta sola 18 acontecimientos/1.000 paciente-años, (p=0,01).

#### Edad avanzada

En los subgrupos mayores de 65 y mayores de 75 años de edad del ensayo SAVOR, la eficacia y seguridad fueron consistentes con la población general del estudio.

GENERATION fue un ensayo de control glucémico de 52 semanas en 720 pacientes de edad avanzada, la edad media fue de 72,6 años; 433 sujetos (60,1%) eran <75 años de edad y 287 sujetos (39,9%) eran ≥75 años de edad. La variable principal fue la proporción de pacientes que alcanzó una HbA1c <7% sin hipoglucemia confirmada o grave. No pareció haber ninguna diferencia en el porcentaje que respondió: 37,9% (saxagliptina) y 38,2% (glimepirida) alcanzaron la variable principal. Un menor porcentaje de pacientes en el grupo de saxagliptina (44,7%) en comparación con el grupo de glimepirida (54,7%) alcanzó el objetivo de HbA1c del 7,0%. Un menor porcentaje de pacientes en el grupo de saxagliptina (1,1%) en comparación con el grupo de glimepirida (15,3%) experimentó un acontecimiento de hipoglucemia confirmada o grave.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Komboglyze en todos los grupos de la población pediátrica en diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los resultados de los estudios de bioequivalencia en sujetos sanos han demostrado que el tratamiento combinado con comprimidos de Komboglyze es bioequivalente a la administración simultánea de las dosis correspondientes de saxagliptina e hidrocloruro de metformina administradas en comprimidos distintos.

A continuación se reflejan las propiedades farmacocinéticas de cada uno de los principios activos de Komboglyze.

### Saxagliptina

La farmacocinética de la saxagliptina y de su metabolito principal fueron similares en los sujetos sanos y en los pacientes con diabetes tipo 2.

#### Absorción

La saxagliptina se absorbió rápidamente después de la administración oral en ayunas, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) de saxagliptina y su metabolito principal en 2 y 4 horas ( $T_{max}$ ), respectivamente. Los valores  $C_{max}$  y AUC de la saxagliptina y su metabolito principal aumentaron de forma proporcional con el incremento de la dosis de saxagliptina y esta proporcionalidad en la dosis se observó en dosis de hasta 400 mg. Tras la administración de una sola dosis de 5 mg de saxagliptina vía oral a individuos sanos, la media de la AUC de los valores plasmáticos de la saxagliptina y de su metabolito principal, representó 78 ng h/ml y 214 ng h/ml, respectivamente. Los valores  $C_{max}$  correspondientes en el plasma fueron de 24 ng/ml y 47 ng/ml, respectivamente. Los coeficientes de variación intraindividual de la  $C_{max}$  y de la AUC de la saxagliptina fueron menores del 12%.

La inhibición de la actividad de DPP4 plasmática por la saxagliptina durante al menos 24 horas después de la administración oral de la saxagliptina se debe a la elevada potencia, gran afinidad y unión prolongada al sitio activo.

#### Interacción con alimentos

El alimento presentó efectos relativamente discretos sobre la farmacocinética de la saxagliptina en individuos sanos. La administración con alimentos (una comida rica en grasas) no modificó la  $C_{max}$  de saxagliptina y aumentó el AUC en un 27%, en comparación con el estado en ayunas. El tiempo que tardó la saxagliptina en alcanzar la  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) se prolongó aproximadamente en 0,5 horas con el alimento, en comparación con el ayuno. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

#### Distribución

La fijación *in vitro* de la saxagliptina y su metabolito principal a las proteínas del suero humano es despreciable. Por lo tanto, no se espera que los cambios en los niveles de las proteínas en sangre en distintos estadios de la enfermedad (por ej., alteración renal o hepática) alteren la disposición de la saxagliptina.

#### Biotransformación

La biotransformación de la saxagliptina está mediada, sobre todo, por el citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). El principal metabolito de la saxagliptina es también un inhibidor selectivo, reversible competitivo de la DPP4, la mitad de potente que la saxagliptina.

#### Eliminación

Los valores de la semi-vida plasmática terminal media ( $t_{1/2}$ ) de la saxagliptina y su metabolito principal fueron de 2,5 horas y 3,1 horas, respectivamente, y el valor medio de  $t_{1/2}$  para la inhibición de la DPP4 plasmática fue de 26,9 horas. La saxagliptina se elimina tanto por vía renal como por vía

hepática. Tras la administración de una dosis única de 50 mg de  $^{14}\text{C}$ -saxagliptina, el 24%, el 36% y el 75% de la dosis se excretó en la orina en forma de saxagliptina, su principal metabolito y radiactividad total, respectivamente. El aclaramiento renal medio de saxagliptina ( $\sim$ 230 ml/min) resultó mayor que la velocidad de filtración glomerular media estimada ( $\sim$ 120 ml/min), lo que sugiere cierta excreción renal activa. Los valores del aclaramiento renal del metabolito principal fueron comparables a la velocidad de filtración glomerular estimada. Un total del 22% de la radiactividad administrada se recuperó en las heces, representando la fracción de la dosis de saxagliptina excretada en la bilis y/o, del medicamento no absorbido en el tubo digestivo.

#### Linealidad

La  $C_{\max}$  y el AUC de la saxagliptina y su principal metabolito aumentaron proporcionalmente a la dosis de saxagliptina. No se observó ningún acúmulo apreciable ni de saxagliptina ni de su principal metabolito con la administración una vez al día, repetida con cualquier dosis. No se observó ninguna dependencia ni del tiempo ni de la dosis del aclaramiento de la saxagliptina ni de su principal metabolito durante 14 días de administración una vez al día con dosis de saxagliptina que oscilaron desde 2,5 mg a 400 mg.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

Se llevó a cabo un ensayo abierto, con dosis única, para evaluar la farmacocinética de una dosis oral de 10 mg de saxagliptina en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal crónica en comparación con la de sujetos que tenían una función renal normal. El estudio incluyó pacientes con insuficiencia renal clasificada según el aclaramiento de creatinina como leve (aproximadamente TFG  $\geq$  45 a  $<$  90 ml/min), moderada (aproximadamente TFG  $\geq$  30 a  $<$  45 ml/min) o grave (aproximadamente TFG  $<$  30 ml/min). Las exposiciones a saxagliptina fueron 1,2; 1,4 y 2,1 veces mayores, respectivamente, y las exposiciones a BMS-510849 fueron 1,7; 2,9 y 4,5 veces mayores, respectivamente, que las observadas en sujetos con función renal normal.

##### *Insuficiencia hepática*

En sujetos con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh), moderada (Clase B de Child-Pugh) o grave (Clase C de Child-Pugh), las exposiciones a saxagliptina fueron 1,1; 1,4 y 1,8 veces más elevadas, respectivamente, y las exposiciones al BMS-510849 fueron de 22%, 7% y 33% menores, respectivamente, que los observados en sujetos sanos.

##### *Edad avanzada ( $\geq$ 65 años)*

Los pacientes de edad avanzada (65-80 años) presentaron un AUC de saxagliptina aproximadamente un 60% mayor que los pacientes jóvenes (18-40 años). Esto no se considera clínicamente significativo, por lo que no se recomienda ajustar la dosis de este medicamento únicamente en función de la edad.

#### Metformina

##### *Absorción*

Después de administrar una dosis oral de metformina, se alcanza el  $t_{\max}$  en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de metformina de 500 mg equivale aproximadamente al 50-60% en sujetos sanos. Después de administrar una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30%.

Tras la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se presupone que la farmacocinética de la absorción de metformina no es lineal. Con las dosis y pautas habituales de administración de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan en un plazo de 24-48 h y son generalmente inferiores a 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . En ensayos clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas máximas de metformina ( $C_{\max}$ ) no sobrepasaron los 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , ni siquiera con las dosis máximas.

#### Interacción con los alimentos

El alimento reduce y retraza ligeramente la absorción de metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg, se observó una concentración plasmática máxima un 40% menor, una reducción del

25% en el AUC y una prolongación de 35 min en el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima. Se desconoce la relevancia clínica de esta reducción.

#### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se difunde por los eritrocitos. El pico sanguíneo es menor que el pico plasmático y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos probablemente representan un compartimento secundario de distribución. El  $V_d$  medio fue de 63-276 l.

#### Biotransformación

La metformina se excreta inalterada por la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

#### Eliminación

El aclaramiento renal de la metformina es > 400 ml/min, lo que indica que se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de administrar una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. Cuando la función renal se deteriora, el aclaramiento renal disminuye en proporción al de la creatinina y, por tanto, la semivida de eliminación se prolonga, lo que da lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de metformina.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Administración conjunta de saxagliptina y metformina

Se ha realizado un estudio de 3 meses en perros y estudios sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos con la combinación de saxagliptina y metformina.

La administración conjunta de saxagliptina y metformina a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis, no tuvo efectos embrietales ni teratogénicos en ninguna de las especies cuando se administraron a dosis que producen exposiciones sistémicas (AUC) de entre 100 y 10 veces la dosis humana máxima recomendada (DHR 5 mg de saxagliptina y 2.000 mg de metformina), respectivamente, en ratas; y 249 y 1,1 veces la DHR en conejos. En ratas, la toxicidad leve para el desarrollo se limitó a un aumento de la incidencia de osificación tardía (“costillas onduladas”); la toxicidad materna asociada se limitó a una disminución del peso de 5-6% durante los días 13 a 18 de gestación, y las consiguientes reducciones en el consumo materno de alimentos. En conejos, la administración conjunta fue mal tolerada en muchas madres, provocando muerte, agonía o abortos. Sin embargo, en las madres supervivientes con camadas evaluables, la toxicidad materna se limitó a reducciones poco importantes del peso corporal durante los días 21 a 29 de gestación; y la toxicidad para el desarrollo asociada en estas camadas se limitó a reducciones del peso corporal fetal del 7% y a una incidencia baja de osificación diferida del hioídes del feto.

Se realizó un estudio de 3 meses en perros con la combinación de saxagliptina y metformina. No se observó toxicidad de la combinación con exposiciones AUC 68 y 1,5 veces la DHR para saxagliptina y metformina, respectivamente.

No se han realizado estudios en animales con la combinación de los productos presentes en Komboglyze para evaluar la carcinogénesis, la mutagénesis y la pérdida de fertilidad. Los siguientes datos se basan en los resultados obtenidos en estudios realizados con saxagliptina y metformina por separado.

#### Saxagliptina

En los monos cinomolgos, la saxagliptina produjo lesiones cutáneas reversibles (costras, úlceras y necrosis) en las extremidades (cola, dedos, escroto y/o nariz) a dosis  $\geq 3$  mg/kg/día. El valor sin efecto (VSE) de las lesiones es de 1 y 2 veces la exposición en humanos para la saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente, a la dosis humana recomendada (DHR) de 5 mg/día.

Se desconoce la importancia clínica de estas lesiones cutáneas, sin embargo, no se han observado hallazgos clínicos equivalentes a las lesiones cutáneas en monos en los ensayos clínicos en humanos con saxagliptina.

Se han notificado hallazgos de hiperplasia linfoide no progresiva mínima en bazo, nódulos linfoides y médula ósea relacionados con el sistema inmune sin secuelas adversas en todas las especies estudiadas a exposiciones a partir de 7 veces la DHR.

Saxagliptina produjo toxicidad gastrointestinal en perros incluyendo deposiciones sanguinolentas/mucoides y enteropatía a dosis mayores con un VSE 4 y 2 veces la exposición humana para la saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente a la DHR.

Saxagliptina no fue genotóxica en una serie convencional de estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo. No se observó potencial carcinogénico en los ensayos de carcinogenicidad de dos años de duración en ratones y ratas.

Se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a dosis altas que produjeron claros signos de toxicidad. La saxagliptina no fue teratogénica a ninguna de las dosis evaluadas en ratas o conejos. A dosis altas en ratas, la saxagliptina provocó una reducción de la osificación (un retraso del desarrollo) de la pelvis fetal y una disminución del peso corporal fetal (en presencia de toxicidad materna) con un VSE 303 y 30 veces la exposición humana para la saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente, a la DHR. En conejos, los efectos de la saxagliptina se limitaron a alteraciones óseas mínimas observadas sólo con dosis tóxicas maternas (VSE 158 y 224 veces la exposición humana para la saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente, a la DHR). En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, la saxagliptina disminuyó el peso de las crías a dosis maternas tóxicas, con un VSE 488 y 45 veces la exposición humana para la saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente, a la DHR. El efecto sobre los pesos corporales de las crías se observó hasta el día posnatal 92 y 120 en hembras y machos, respectivamente.

#### Metformina

Los datos de los estudios no clínicos de la metformina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Povidona K30

Esterato de magnesio

#### Recubrimiento

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película.

Alcohol polivinílico

Macrogol 3350

Dióxido de titanio (E171)

Talco (E553b)

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película.

Alcohol polivinílico

Macrogol 3350

Dióxido de titanio (E171)

Talco (E553b)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

Tinta de impresión

Barniz Shellac  
Laca de aluminio carmín índigo (E132)

## 6.2 Incompatibilidades

No procede.

## 6.3 Período de validez

3 años.

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Alu/Alu.

Tamaños de envase de 14, 28, 56 y 60 comprimidos recubiertos con película en blísteres no precortados.

Envases múltiples conteniendo 112 (2 envases de 56) y 196 (7 envases de 28) comprimidos recubiertos con película en blísteres no precortados.

60x1 comprimidos recubiertos con película en blísteres precortados de dosis unitarias.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película.

EU/1/11/731/001 28 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/002 56 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/003 60 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/004 112 (2 envases de 56) comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/005 196 (7 envases de 28) comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/006 60x1 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/013 14 comprimidos recubiertos con película

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película.

EU/1/11/731/007 28 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/008 56 comprimidos recubiertos con película

EU/1/11/731/009 60 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/010 112 (2 envases de 56) comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/011 196 (7 envases de 28) comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/012 60x1 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/014 14 comprimidos recubiertos con película

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 24 de noviembre 2011  
Fecha de la última renovación: 15 de julio 2016

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Suecia

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
Cheshire  
SK10 2NA  
Reino Unido

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- Informes periódicos de seguridad (IPSS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CARTONAJE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película  
saxagliptina/hidrocloruro de metformina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 2,5 mg de saxagliptina (como hidrocloruro) y 850 mg de hidrocloruro de metformina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película

56 comprimidos recubiertos con película

60 comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple: 112 (2 envases de 56) comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple: 196 (7 envases de 28) comprimidos recubiertos con película

60x1 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 25°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/731/001 28 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/002 56 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/003 60 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/004 112 (2 envases de 56) comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/005 196 (7 envases de 28) comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/006 60x1 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/013 14 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN

NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO****CARTONAJE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película  
saxagliptina/hidrocloruro de metformina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 2,5 mg de saxagliptina (como hidrocloruro) y 850 mg de hidrocloruro de metformina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

28 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 25°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS  
BLÍSTERES (PRECORTADOS/NO PRECORTADOS)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimidos  
saxagliptina/HCl de metformina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CARTONAJE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película  
saxagliptina/hidrocloruro de metformina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 2,5 mg de saxagliptina (como hidrocloruro) y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
60 comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple: 112 (2 envases de 56) comprimidos recubiertos con película  
Envase múltiple: 196 (7 envases de 28) comprimidos recubiertos con película  
60x1 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 25°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/731/007 28 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/008 56 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/009 60 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/010 112 (2 envases de 56) comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/011 196 (7 envases de 28) comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/012 60x1 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/731/014 14 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERMEDIO****CARTONAJE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película  
saxagliptina/hidrocloruro de metformina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 2,5 mg de saxagliptina (como hidrocloruro) y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

28 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 25°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS (PRECORTADOS /NO PRECORTADOS)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg comprimidos  
saxagliptina/HCl de metformina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el paciente**

### **Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película saxagliptina/hidrocloruro de metformina**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Komboglyze y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Komboglyze
3. Cómo tomar Komboglyze
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Komboglyze
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Komboglyze y para qué se utiliza**

Este medicamento contiene dos sustancias diferentes llamadas:

saxagliptina, parte de una clase de medicamentos denominados inhibidores DPP-4 (inhibidores de la 4-dipeptidil peptidasa), y  
metformina, parte de una clase de medicamentos denominados biguanidas.

Ambas pertenecen a un grupo de medicamentos denominados antidiabéticos orales.

#### **Para qué se utiliza Komboglyze**

Este medicamento se utiliza para tratar un tipo de diabetes llamada ‘diabetes tipo 2’.

#### **Cómo actúa Komboglyze**

La saxagliptina y la metformina actúan conjuntamente para controlar el azúcar en su sangre. Aumentan los niveles de insulina después de comer. Reducen también la cantidad de azúcar que fabrica su organismo. Junto con la dieta y el ejercicio, ayudan a reducir su azúcar en sangre. Este medicamento puede usarse solo o junto con otros medicamentos antidiabéticos incluyendo la insulina.

Para controlar la diabetes, debe continuar con la dieta y el ejercicio, incluso cuando tome este medicamento. Por eso es importante que siga las recomendaciones sobre dieta y ejercicio que le facilite su médico o personal sanitario.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Komboglyze**

##### **No tome Komboglyze**

- Si es alérgico a la saxagliptina, a la metformina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si ha tenido reacción alérgica (hipersensibilidad) grave a cualquier otro medicamento similar que tome para controlar el azúcar en sangre.

Los síntomas de una reacción alérgica grave pueden incluir:

- Erupción cutánea.
- Ronchas rojas elevadas en la piel (habones).
- Hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta que pueden provocar dificultad para respirar o tragar.

Si presenta alguno de estos síntomas, deje de tomar este medicamento y contacte con su médico o personal sanitario inmediatamente.

- Si ha tenido alguna vez un coma diabético.
- Si tiene diabetes no controlada con, por ejemplo, hiperglucemias graves (glucosa alta en sangre), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida rápida de peso, acidosis láctica (ver "Riesgo de acidosis láctica" a continuación) o cetoacidosis. La cetoacidosis es un trastorno en el que las sustancias llamadas "cuerpos cetónicos" se acumulan en la sangre, lo que puede conducir a un pre-coma diabético. Los síntomas incluyen dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia o que su aliento desarrolle un aroma afrutado poco habitual.
- Si tiene una reducción grave de la función renal o problemas en su hígado.
- Si ha sufrido recientemente un infarto de miocardio o si tiene insuficiencia cardíaca o algún problema grave de la circulación sanguínea o dificultad para respirar que pueda ser señal de problemas cardíacos.
- Si tiene una infección grave o está deshidratado (ha perdido una gran cantidad de agua del cuerpo).
- Si está dando el pecho (ver sección "Embarazo y lactancia").
- Si consume grandes cantidades de alcohol (todos los días o sólo de vez en cuando) (ver sección "Komboglyze con el alcohol").

No tome este medicamento si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores. Si tiene dudas, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

## **Advertencias y precauciones**

### **Riesgo de acidosis láctica**

Komboglyze puede ocasionar un efecto adverso muy raro, pero muy grave, llamado acidosis láctica, en especial si sus riñones no funcionan de forma adecuada. El riesgo de desarrollar acidosis láctica también se ve aumentado con la diabetes descontrolada, infecciones graves, el ayuno prolongado o la ingesta de alcohol, la deshidratación (ver más información a continuación), problemas en el hígado y cualquier trastorno médico en el que una parte del cuerpo tenga un suministro reducido de oxígeno (como enfermedades agudas y graves del corazón).

Si cualquiera de lo anterior es aplicable a usted, consulte a su médico para obtener más instrucciones.

**Deje de tomar Komboglyze durante un corto periodo de tiempo si tiene un trastorno que pueda estar asociado con la deshidratación** (pérdida significativa de líquidos corporales), como vómitos intensos, diarrea, fiebre, exposición al calor o si bebe menos líquido de lo normal. Consulte con su médico para obtener más instrucciones.

**Deje de tomar Komboglyze y póngase en contacto con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente si experimenta cualquiera de los síntomas que produce la acidosis láctica, ya que este trastorno puede dar lugar a coma.**

Los síntomas de la acidosis láctica incluyen:

- vómitos
- dolor de estómago (dolor abdominal)
- calambres musculares
- sensación general de malestar, con un cansancio intenso
- dificultad para respirar
- reducción de la temperatura corporal y de la frecuencia de los latidos del corazón

La acidosis láctica es una urgencia médica y se debe tratar en un hospital.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Komboglyze

- Si padece diabetes tipo 1 (su organismo no produce nada de insulina). Este medicamento no debe usarse para tratar esta enfermedad.
- Si tiene o ha tenido una enfermedad del pancreas.
- Si está tomando insulina o un medicamento antidiabético conocido como "sulfonilurea", su médico puede querer reducir su dosis de insulina o de la sulfonilurea cuando tome cualquiera de ellos junto con este medicamento, para evitar niveles bajos de azúcar en sangre.
- Si ha tenido reacciones alérgicas a cualquier otro medicamento que tome para controlar la cantidad de azúcar en su sangre.
- Si tiene un problema o toma algún medicamento que pueda reducir las defensas de su organismo frente a las infecciones.
- Si ha sufrido alguna vez insuficiencia cardíaca o presenta otros factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca tales como problemas de riñón. Su médico le informará sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca. Debe contactar con su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente si experimenta cualquiera de estos síntomas. Los síntomas pueden incluir, pero no se limitan a, una sensación creciente de falta de aire, aumento rápido de peso e hinchazón de los pies (edema maleolar).

Si necesita someterse a una cirugía mayor debe dejar de tomar Komboglyze mientras se le realice el procedimiento y durante un tiempo después del mismo. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Komboglyze y cuándo reiniciarlo.

Las lesiones cutáneas diabéticas son una complicación frecuente de la diabetes. Se ha observado erupción cutánea con saxagliptina y con ciertos medicamentos antidiabéticos en la misma clase que saxagliptina. Siga las recomendaciones sobre el cuidado de la piel y los pies que le indicó su médico o personal sanitario. Contacte con su médico si encuentra ampollas en la piel, ya que puede ser un signo de una enfermedad llamada penfigoide ampolloso. Su médico puede pedirle que deje de tomar Komboglyze.

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores, o si tiene dudas, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

### **Pruebas o controles renales**

Durante el tratamiento con este medicamento su médico comprobará la función de sus riñones, al menos una vez al año o de manera más frecuente si usted es una persona de edad avanzada y/o si su función renal está empeorando.

### **Niños y adolescentes**

Komboglyze no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años. Se desconoce si este medicamento es seguro y eficaz cuando se usa en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Otros medicamentos y Komboglyze**

Si necesita que se le administre en su torrente sanguíneo una inyección de un medio de contraste que contiene yodo, por ejemplo, en el contexto de una radiografía o de una exploración, debe dejar de tomar Komboglyze antes de la inyección o en el momento de la misma. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Komboglyze y cuándo reiniciarlo.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Puede que necesite análisis más frecuentes de la glucosa en sangre y de la función renal, o puede que su médico tenga que ajustar la dosis de Komboglyze. Es especialmente importante mencionar lo siguiente:

- cimetidina, un medicamento usado para tratar problemas de estómago.
- ketoconazol que se usa para tratar las infecciones por hongos.
- broncodilatadores (agonistas beta-2) que se usan para tratar el asma.
- diltiazem que se usa para la tensión arterial elevada.
- rifampicina, un antibiótico usado para tratar infecciones como la tuberculosis.

- corticosteroides, que se usan para tratar la inflamación en enfermedades como el asma y la artritis.
- carbamazepina, fenobarbital o fenitoína, que se usan para controlar ataques epilépticos (convulsiones) o dolor crónico.
- medicamentos que incrementan la producción de orina (diuréticos).
- medicamentos utilizados para tratar el dolor y la inflamación (AINEs e inhibidores de la COX-2, como ibuprofeno y celecoxib).
- ciertos medicamentos para tratar la hipertensión (inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II).

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores, o si tiene dudas, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

#### **Toma de Komboglyze con alcohol**

Evite la ingesta excesiva de alcohol mientras toma Komboglyze, ya que esto puede incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección “Advertencias y precauciones”).

#### **Embarazo y lactancia**

No tome este medicamento si está embarazada o puede quedarse embarazada, ya que puede afectar a su bebé.

No tome este medicamento si está dando el pecho o planea dar el pecho. Esto es porque la metformina pasa a la leche materna humana en pequeñas cantidades.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

#### **Conducción y uso de máquinas**

La saxagliptina y la metformina tienen un efecto insignificante sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La hipoglucemia puede afectar a su capacidad para conducir y usar máquinas o trabajar con un apoyo firme y existe riesgo de hipoglucemia al tomar este medicamento en combinación con medicamentos con efecto conocido de hipoglucemia, como la insulina o las sulfonilureas.

### **3. Cómo tomar Komboglyze**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Si su médico le receta este medicamento junto con una sulfonilurea o insulina, recuerde tomar este otro medicamento tal y como le haya indicado su médico para conseguir los mejores resultados para su salud.

#### **Qué cantidad debe tomar**

- La cantidad de este medicamento que tomará varía dependiendo de su estado y las dosis que esté tomando actualmente de metformina y/o comprimidos individuales de saxagliptina y metformina. Su médico le indicará exactamente la dosis de este medicamento que debe tomar.
- La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día.

Si usted tiene una función renal reducida, su médico le puede recetar una dosis menor.

#### **Cómo tomar este medicamento**

- Tome este medicamento por vía oral.
- Tómelo con las comidas para reducir la probabilidad de sufrir molestias estomacales.

## **Dieta y ejercicio**

Para controlar la diabetes debe continuar con la dieta y el ejercicio, aunque esté tomando este medicamento. Por eso es importante que siga las recomendaciones sobre dieta y ejercicio de su médico o personal sanitario. En particular, si está siguiendo una dieta de control de peso para diabéticos, continúela mientras esté tomando este medicamento.

## **Si toma más Komboglyze del que debiera**

Si toma más comprimidos de Komboglyze de los que debiera, hable con su médico o acuda al hospital inmediatamente. Lleve consigo el envase del medicamento.

## **Si olvidó tomar Komboglyze**

- Si olvidó tomar una dosis de este medicamento, tómela tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si es ya la hora de la dosis siguiente, omita la dosis olvidada y tome la dosis siguiente a la hora habitual.
- No tome una dosis doble de este medicamento para compensar las dosis olvidadas.

## **Si deja de tomar Komboglyze**

Siga tomando este medicamento hasta que su médico le diga que lo interrumpa. Esto le ayudará a mantener controlado su azúcar en sangre.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### **Deje de tomar este medicamento y contacte inmediatamente con su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves:**

- **Acidosis láctica**, Komboglyze puede causar un efecto adverso muy raro (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas), pero muy grave, llamado acidosis láctica (ver sección “Advertencias y precauciones”). Si esto le ocurre, **debe dejar de tomar Komboglyze y ponerse en contacto con un médico o el hospital más cercano inmediatamente**, ya que la acidosis láctica puede conducir al coma.
- **Dolor grave y persistente en el abdomen** (en la zona del estómago) que puede llegar hasta la espalda, así como náuseas y vómitos, que podrían ser una señal de tener el páncreas inflamado (pancreatitis).

Debe contactar con su médico si experimenta el siguiente efecto adverso:

- Dolor articular grave

### **Otros efectos adversos de Komboglyze son:**

Frecuentes (que puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- cefalea
- dolor muscular (mialgias)
- náuseas o indigestión (dispepsia)
- infección de las estructuras que transportan la orina (infección urinaria)
- infección de las vías respiratorias altas
- inflamación de la nariz o garganta como en un resfriado o dolor de garganta
- inflamación del estómago (gastritis) o el intestino, a veces causada por una infección (gastroenteritis)
- infección de los senos, en ocasiones con sensación de dolor y presión detrás de los pómulos y los ojos (sinusitis)
- flatulencia
- mareo

- cansancio (fatiga)

Poco frecuentes (que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- dolor de articulaciones (artralgia)
- dificultad para alcanzar o mantener una erección (disfunción eréctil)

#### **Efectos adversos observados durante el tratamiento con saxagliptina sola:**

Frecuentes

- mareo
- cansancio (fatiga)

#### **Efectos adversos observados durante el tratamiento de saxagliptina sola o en combinación:**

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- estreñimiento
- aparición de ampollas en la piel (penfigoide ampolloso)

Algunos pacientes han presentado una pequeña reducción en el número de un tipo de glóbulos blancos (linfocitos) detectados mediante análisis de sangre mientras tomaban saxagliptina sola o en combinación. Algunos pacientes han presentado también erupciones y reacciones cutáneas (hipersensibilidad) durante el tratamiento con saxagliptina.

Durante el uso posautorización de saxagliptina, se han registrado efectos adversos adicionales que incluyen reacciones alérgicas graves (anafilaxis), e hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta que pueden provocar dificultad para respirar o tragar. Si presenta una reacción alérgica, deje de tomar este medicamento y contacte con su médico inmediatamente. Su médico podría prescribirle un medicamento para tratar su reacción alérgica y un medicamento diferente para su diabetes.

#### **Efectos adversos observados durante el tratamiento con metformina sola:**

Muy frecuentes (que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- náuseas, vómitos
- diarrea o dolor de estómago
- pérdida del apetito

Frecuentes

- sabor metálico en la boca.
- niveles de vitamina B<sub>12</sub> en sangre bajos o disminuidos (los síntomas pueden incluir cansancio extremo (fatiga), lengua roja y dolorida (glositis), hormigueo (parestesia) o piel pálida o amarilla). Su médico puede pedir algunas pruebas para descubrir la causa de sus síntomas porque algunos de ellos también pueden ser causados por diabetes o por otros problemas de salud no relacionados.

Muy raros

- problemas de hígado (hepatitis)
- enrojecimiento de la piel (erupción) o picor

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Komboglyze**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y el envase después de "EXP/CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25°C.

No utilice este medicamento si el envase muestra indicios visibles de deterioro o manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Komboglyze

Los principios activos son saxagliptina e hidrocloruro de metformina. Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de saxagliptina (como hidrocloruro) y 850 mg de hidrocloruro de metformina.

Los demás componentes (excipientes) son:

- Núcleo del comprimido: povidona K30, estearato de magnesio.
- Película de recubrimiento: alcohol polivinílico, macrogol 3350, dióxido de titanio (E171), talco (E553b), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172).
- Tinta de impresión: shellac, laca de aluminio carmín índigo (E132).

### Aspecto del producto y contenido del envase

- Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película ("comprimidos") son de color marrón claro a marrón y redondos, con "2.5/850" impreso en una cara y "4246" impreso en la otra, en tinta azul.
- Komboglyze se presenta en blísteres con lámina de aluminio. Los tamaños de envase son de 14, 28, 56 y 60 comprimidos recubiertos con película en blísteres no precortados, envases múltiples conteniendo 112 (2 envases de 56) y 196 (7 envases de 28) comprimidos recubiertos con película en blísteres no precortados y 60x1 comprimidos recubiertos con película en blísteres precortados unidosis.

Puede que en su país solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

### Responsable de la fabricación

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Suecia

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
Cheshire  
SK10 2NA  
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 370 48 11

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 (2) 44 55 000

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

**Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  
Tel: +353 1609 7100

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**  
AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 00704500

**Κύπρος**  
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**  
SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Slovenská republika**  
AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**  
AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**  
AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## **Prospecto: información para el paciente**

### **Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película saxagliptina/hidrocloruro de metformina**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Komboglyze y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Komboglyze
3. Cómo tomar Komboglyze
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Komboglyze
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Komboglyze y para qué se utiliza**

Este medicamento contiene dos sustancias diferentes llamadas:

saxagliptina, parte de una clase de medicamentos denominados inhibidores DPP-4 (inhibidores de la 4-dipeptidil peptidasa), y  
metformina, parte de una clase de medicamentos denominados biguanidas.

Ambas pertenecen a un grupo de medicamentos denominados antidiabéticos orales.

#### **Para qué se utiliza Komboglyze**

Este medicamento se utiliza para tratar un tipo de diabetes llamada ‘diabetes tipo 2’.

#### **Cómo actúa Komboglyze**

La saxagliptina y la metformina actúan conjuntamente para controlar el azúcar en su sangre. Aumentan los niveles de insulina después de comer. Reducen también la cantidad de azúcar que fabrica su organismo. Junto con la dieta y el ejercicio, ayudan a reducir su azúcar en sangre. Este medicamento puede usarse solo o junto con otros medicamentos antidiabéticos incluyendo la insulina.

Para controlar la diabetes, debe continuar con la dieta y el ejercicio, incluso cuando tome este medicamento. Por eso es importante que siga las recomendaciones sobre dieta y ejercicio que le facilite su médico o personal sanitario.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Komboglyze**

##### **No tome Komboglyze**

- Si es alérgico a la saxagliptina, a la metformina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- Si ha tenido reacción alérgica (hipersensibilidad) grave a cualquier otro medicamento similar que tome para controlar el azúcar en sangre.  
Los síntomas de una reacción alérgica grave pueden incluir:
  - Erupción cutánea.
  - Ronchas rojas elevadas en la piel (habones).
  - Hinchaón de la cara, labios, lengua y garganta que pueden provocar dificultad para respirar o tragar.
 Si presenta alguno de estos síntomas, deje de tomar este medicamento y contacte con su médico o personal sanitario inmediatamente.
- Si ha tenido alguna vez un coma diabético.
- Si tiene diabetes no controlada con, por ejemplo, hiperglucemia grave (glucosa alta en sangre), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida rápida de peso, acidosis láctica (ver "Riesgo de acidosis láctica" a continuación) o cetoacidosis. La cetoacidosis es un trastorno en el que las sustancias llamadas "cuerpos cetónicos" se acumulan en la sangre, lo que puede conducir a un pre-coma diabético. Los síntomas incluyen dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia o que su aliento desarrolle un aroma afrutado poco habitual.
- Si tiene una reducción grave de la función renal o problemas en su hígado.
- Si ha sufrido recientemente un infarto de miocardio o si tiene insuficiencia cardíaca o algún problema grave de la circulación sanguínea o dificultad para respirar que pueda ser señal de problemas cardíacos.
- Si tiene una infección grave o está deshidratado (ha perdido una gran cantidad de agua del cuerpo).
- Si está dando el pecho (ver sección "Embarazo y lactancia").
- Si consume grandes cantidades de alcohol (todos los días o sólo de vez en cuando) (ver sección "Komboglyze con el alcohol").

No tome este medicamento si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores. Si tiene dudas, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

## **Advertencias y precauciones**

### **Riesgo de acidosis láctica**

Komboglyze puede ocasionar un efecto adverso muy raro, pero muy grave, llamado acidosis láctica, en especial si sus riñones no funcionan de forma adecuada. El riesgo de desarrollar acidosis láctica también se ve aumentado con la diabetes descontrolada, infecciones graves, el ayuno prolongado o la ingesta de alcohol, la deshidratación (ver más información a continuación), problemas en el hígado y cualquier trastorno médico en el que una parte del cuerpo tenga un suministro reducido de oxígeno (como enfermedades agudas y graves del corazón).

Si cualquiera de lo anterior es aplicable a usted, consulte a su médico para obtener más instrucciones.

**Deje de tomar Komboglyze durante un corto periodo de tiempo si tiene un trastorno que pueda estar asociado con la deshidratación** (pérdida significativa de líquidos corporales), como vómitos intensos, diarrea, fiebre, exposición al calor o si bebe menos líquido de lo normal. Consulte con su médico para obtener más instrucciones.

**Deje de tomar Komboglyze y póngase en contacto con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente si experimenta cualquiera de los síntomas que produce la acidosis láctica**, ya que este trastorno puede dar lugar a coma.

Los síntomas de la acidosis láctica incluyen:

- vómitos
- dolor de estómago (dolor abdominal)
- calambres musculares
- sensación general de malestar, con un cansancio intenso
- dificultad para respirar
- reducción de la temperatura corporal y de la frecuencia de los latidos del corazón

La acidosis láctica es una urgencia médica y se debe tratar en un hospital.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Komboglyze

- Si padece diabetes tipo 1 (su organismo no produce nada de insulina). Este medicamento no debe usarse para tratar esta enfermedad.
- Si tiene o ha tenido una enfermedad del pancreas.
- Si está tomando insulina o un medicamento antidiabético conocido como "sulfonilurea", su médico puede querer reducir su dosis de insulina o de la sulfonilurea cuando tome cualquiera de ellos junto con este medicamento, para evitar niveles bajos de azúcar en sangre.
- Si ha tenido reacciones alérgicas a cualquier otro medicamento que tome para controlar la cantidad de azúcar en su sangre.
- Si tiene un problema o toma algún medicamento que pueda reducir las defensas de su organismo frente a las infecciones.
- Si ha sufrido alguna vez insuficiencia cardíaca o presenta otros factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca tales como problemas de riñón. Su médico le informará sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca. Debe contactar con su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente si experimenta cualquiera de estos síntomas. Los síntomas pueden incluir, pero no se limitan a, una sensación creciente de falta de aire, aumento rápido de peso e hinchazón de los pies (edema maleolar).

Si necesita someterse a una cirugía mayor debe dejar de tomar Komboglyze mientras se le realice el procedimiento y durante un tiempo después del mismo. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Komboglyze y cuándo reiniciarlo.

Las lesiones cutáneas diabéticas son una complicación frecuente de la diabetes. Se ha observado erupción cutánea con saxagliptina y con ciertos medicamentos antidiabéticos en la misma clase que saxagliptina. Siga las recomendaciones sobre el cuidado de la piel y los pies que le indicó su médico o personal sanitario. Contacte con su médico si encuentra ampollas en la piel, ya que puede ser un signo de una enfermedad llamada penfigoide ampolloso. Su médico puede pedirle que deje de tomar Komboglyze.

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores, o si tiene dudas, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

### **Pruebas o controles renales**

Durante el tratamiento con Komboglyze su médico comprobará la función de sus riñones, al menos una vez al año o de manera más frecuente si usted es una persona de edad avanzada y/o si su función renal está empeorando.

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años. Se desconoce si este medicamento es seguro y eficaz cuando se usa en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Otros medicamentos y Komboglyze**

Si necesita que se le administre en su torrente sanguíneo una inyección de un medio de contraste que contiene yodo, por ejemplo, en el contexto de una radiografía o de una exploración, debe dejar de tomar Komboglyze antes de la inyección o en el momento de la misma. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Komboglyze y cuándo reiniciarlo.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Puede que necesite análisis más frecuentes de la glucosa en sangre y de la función renal, o puede que su médico tenga que ajustar la dosis de Komboglyze. Es especialmente importante mencionar lo siguiente:

- cimetidina, un medicamento usado para tratar problemas de estómago.
- ketoconazol que se usa para tratar las infecciones por hongos.
- broncodilatadores (agonistas beta-2) que se usan para tratar el asma.
- diltiazem que se usa para la tensión arterial elevada.

- rifampicina, un antibiótico usado para tratar infecciones como la tuberculosis.
- corticosteroides, que se usan para tratar la inflamación en enfermedades como el asma y la artritis.
- carbamazepina, fenobarbital o fenitoína, que se usan para controlar ataques epilépticos (convulsiones) o dolor crónico.
- medicamentos que incrementan la producción de orina (diuréticos).
- medicamentos utilizados para tratar el dolor y la inflamación (AINEs e inhibidores de la COX-2, como ibuprofeno y celecoxib).
- ciertos medicamentos para tratar la hipertensión (inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II).

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores, o si tiene dudas, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

#### **Toma de Komboglyze con alcohol**

Evite la ingesta excesiva de alcohol mientras toma Komboglyze, ya que esto puede incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección “Advertencias y precauciones”).

#### **Embarazo y lactancia**

No tome este medicamento si está embarazada o puede quedarse embarazada, ya que puede afectar a su bebé.

No tome este medicamento si está dando el pecho o planea dar el pecho. Esto es porque la metformina pasa a la leche materna humana en pequeñas cantidades.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

#### **Conducción y uso de máquinas**

La saxagliptina y la metformina tienen un efecto insignificante sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La hipoglucemia puede afectar a su capacidad para conducir y usar máquinas o trabajar con un apoyo firme y existe riesgo de hipoglucemia al tomar este medicamento en combinación con medicamentos con efecto conocido de hipoglucemia, como la insulina o las sulfonilureas.

### **3. Cómo tomar Komboglyze**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Si su médico le receta este medicamento junto con una sulfonilurea o insulina, recuerde tomar este otro medicamento tal y como le haya indicado su médico para conseguir los mejores resultados para su salud.

#### **Qué cantidad debe tomar**

- La cantidad de este medicamento que tomará varía dependiendo de su estado y las dosis que esté tomando actualmente de metformina y/o comprimidos individuales de saxagliptina y metformina. Su médico le indicará exactamente la dosis de este medicamento que debe tomar.
- La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día.

Si usted tiene una función renal reducida, su médico le puede recetar una dosis menor.

#### **Cómo tomar este medicamento**

- Tome este medicamento por vía oral.
- Tómelo con las comidas para reducir la probabilidad de sufrir molestias estomacales.

#### **Dieta y ejercicio**

Para controlar la diabetes debe continuar con la dieta y el ejercicio, aunque esté tomando este medicamento. Por eso es importante que siga las recomendaciones sobre dieta y ejercicio de su médico o personal sanitario. En particular, si está siguiendo una dieta de control de peso para diabéticos, continúela mientras esté tomando este medicamento.

#### **Si toma más Komboglyze del que debiera**

Si toma más comprimidos de Komboglyze de los que debiera, hable con su médico o acuda al hospital inmediatamente. Lleve consigo el envase del medicamento.

#### **Si olvidó tomar Komboglyze**

- Si olvidó tomar una dosis de este medicamento, tómela tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si es ya la hora de la dosis siguiente, omita la dosis olvidada y tome la dosis siguiente a la hora habitual.
- No tome una dosis doble de este medicamento para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si deja de tomar Komboglyze**

Siga tomando este medicamento hasta que su médico le diga que lo interrumpa. Esto le ayudará a mantener controlado su azúcar en sangre.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

#### **Deje de tomar este medicamento y contacte inmediatamente con su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves:**

- **Acidosis láctica**, Komboglyze puede causar un efecto adverso muy raro (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas), pero muy grave, llamado acidosis láctica (ver sección “Advertencias y precauciones”). Si esto le ocurre, **debe dejar de tomar Komboglyze y ponerse en contacto con un médico o el hospital más cercano inmediatamente**, ya que la acidosis láctica puede conducir al coma.
- **Dolor grave y persistente en el abdomen** (en la zona del estómago) que puede llegar hasta la espalda, así como náuseas y vómitos, que podrían ser una señal de tener el páncreas inflamado (pancreatitis).

Debe contactar con su médico si experimenta el siguiente efecto adverso:

- Dolor articular grave

#### **Otros efectos adversos de Komboglyze son:**

Frecuentes (que puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- cefalea
- dolor muscular (mialgias)
- náuseas o indigestión (dispepsia)
- infección de las estructuras que transportan la orina (infección urinaria)
- infección de las vías respiratorias altas
- inflamación de la nariz o garganta como en un resfriado o dolor de garganta
- inflamación del estómago (gastritis) o el intestino, a veces causada por una infección (gastroenteritis)
- infección de los senos, en ocasiones con sensación de dolor y presión detrás de los párpados y los ojos (sinusitis)
- flatulencia
- mareo
- cansancio (fatiga)

Poco frecuentes (que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- dolor de articulaciones (artralgia)
- dificultad para alcanzar o mantener una erección (disfunción eréctil)

#### **Efectos adversos observados durante el tratamiento con saxagliptina sola:**

Frecuentes

- mareo
- cansancio (fatiga)

#### **Efectos adversos observados durante el tratamiento de saxagliptina sola o en combinación:**

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- estreñimiento
- aparición de ampollas en la piel (penfigoide ampolloso)

Algunos pacientes han presentado una pequeña reducción en el número de un tipo de glóbulos blancos (linfocitos) detectados mediante análisis de sangre mientras tomaban saxagliptina sola o en combinación. Algunos pacientes han presentado también erupciones y reacciones cutáneas (hipersensibilidad) durante el tratamiento con saxagliptina.

Durante el uso posautorización de saxagliptina, se han registrado efectos adversos adicionales que incluyen reacciones alérgicas graves (anafilaxis), e hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta que pueden provocar dificultad para respirar o tragar. Si presenta una reacción alérgica, deje de tomar este medicamento y contacte con su médico inmediatamente. Su médico podría prescribirle un medicamento para tratar su reacción alérgica y un medicamento diferente para su diabetes.

#### **Efectos adversos observados durante el tratamiento con metformina sola:**

Muy frecuentes (que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- náuseas, vómitos
- diarrea o dolor de estómago
- pérdida del apetito

Frecuentes

- sabor metálico en la boca.
- niveles de vitamina B<sub>12</sub> en sangre bajos o disminuidos (los síntomas pueden incluir cansancio extremo (fatiga), lengua roja y dolorida (glositis), hormigueo (parestesia) o piel pálida o amarilla). Su médico puede pedir algunas pruebas para descubrir la causa de sus síntomas porque algunos de ellos también pueden ser causados por diabetes o por otros problemas de salud no relacionados.

Muy raros

- problemas de hígado (hepatitis)
- enrojecimiento de la piel (erupción) o picor

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Komboglyze**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y el envase después de "EXP/CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25°C.

No utilice este medicamento si el envase muestra indicios visibles de deterioro o manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Komboglyze**

Los principios activos son saxagliptina e hidrocloruro de metformina. Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de saxagliptina (como hidrocloruro) y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina.

Los demás componentes (excipientes) son

- Núcleo del comprimido: povidona K30, estearato de magnesio.
- Película de recubrimiento: alcohol polivinílico, macrogol 3350, dióxido de titanio (E171), talco (E553b), óxido de hierro amarillo (E172).
- Tinta de impresión: shellac, laca de aluminio carmín índigo (E132).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

- Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película ("comprimidos") son de color amarillo pálido a amarillo claro y ovalados, con "2.5/1000" impreso en una cara y "4247" impreso en la otra, en tinta azul.
- Komboglyze se presenta en blísters con lámina de aluminio. Los tamaños de envase son de 14, 28, 56 y 60 comprimidos recubiertos con película en blísteres no precortados, envases múltiples contenido 112 (2 envases de 56) y 196 (7 envases de 28) comprimidos recubiertos con película en blísteres no precortados y 60x1 comprimidos recubiertos con película en blísteres precortados unidosis.

Puede que en su país solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

### **Responsable de la fabricación**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Suecia

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
Cheshire  
SK10 2NA  
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 370 48 11

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 (2) 44 55 000

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

**Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  
Tel: +353 1609 7100

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**  
AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 00704500

**Κύπρος**  
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**  
SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Slovenská republika**  
AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**  
AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**  
AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>