



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

SAXAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para reducir la glucosa en sangre, excl. Insulinas. Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.

Código ATC: A10BD10.

3.1. Farmacodinamia

La metformina es una biguanida con efectos antihiperoglucemiantes 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:

1. Por disminución de la producción hepática de glucosa al inhibir la gluconeogénesis y la glucogenólisis en el músculo;
2. Aumentando ligeramente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización periféricas de glucosa;
3. Retrasando la absorción intestinal de glucosa.

La metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno al actuar sobre el 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.

Saxagliptina

La saxagliptina es un inhibidor de DPP4 sumamente potente (K_i : 1,3 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 insulínico 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 postprandial de los pacientes con diabetes tipo 2.

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 postprandial (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.

3.2. Farmacocinética

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

A continuación, se reflejan las propiedades farmacocinéticas de cada uno de los principios activos:

Metformina

Absorción

Después de administrar una dosis oral de metformina, se alcanza el $T_{máx}$ 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 $\mu\text{g/mL}$. En ensayos clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas máximas de metformina ($C_{máx}$) no sobrepasaron los 4 $\mu\text{g/mL}$, ni siquiera con las dosis máximas.

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 Vd 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 vida media 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 vida media de eliminación se prolonga, lo que da lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de metformina.

Saxagliptina

La farmacocinética de la saxagliptina y de su metabolito principal fue similar 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 ($C_{m\acute{a}x}$) de saxagliptina y su metabolito principal en 2 y 4 horas ($T_{m\acute{a}x}$), respectivamente. Los valores $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ correspondientes en el plasma fueron de 24 ng/mL y 47 ng/mL, respectivamente. Los coeficientes de variación intraindividual de la $C_{m\acute{a}x}$ 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 se debe a la elevada potencia, gran afinidad y unión prolongada al sitio activo.

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 como en la alteración renal o hepática, modifiquen la disposición de la saxagliptina.

Biotransformación

La biotransformación de la saxagliptina está mediada, sobre todo, por el citocromo P-450 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 vida media 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 14C-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 (230 mL/min) resultó mayor que la velocidad de filtración glomerular media estimada (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 $C_{máx}$ 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.

Insuficiencia renal

En sujetos con insuficiencia renal leve (> 50 a ≤ 80 mL/min), moderada (≥ 30 a ≤ 50 mL/min), o grave (19 - 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 (> 80 mL/min).

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 (≥ 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.

3.3. Información preclínica 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 hioides 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 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 ≥ 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 postnatal 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 postnatal 92 y 120 en hembras y machos, respectivamente.

Metformina

Los datos de los estudios preclínicos 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.

4. INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 que no respondan a la monoterapia.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Saxagliptina: 5 mg/día y metformina: 500 - 2000 mg/día.

Pacientes con disfunción renal:

Saxagliptina: 2,5 mg/día y metformina: 500 - 1000 mg/día

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se recomienda ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve. Este medicamento no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave.

Insuficiencia hepática

Este medicamento no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática.

Edad avanzada (≥ 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.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

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

5.4. Modo de empleo o forma de administración

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.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Muy raras: Infección del tracto respiratorio alto, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sinusitis, nasofaringitis.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad.

Raras: Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: Acidosis láctica, deficiencia de vitamina B12.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, dispepsia, gastritis.

Poco frecuentes: Pancreatitis

Frecuencia no conocida: Estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: Alteraciones de la función hepática, hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea.

Poco frecuentes: Dermatitis, prurito, urticaria.

Raras: Angioedema.

Frecuencia no conocida: Penfigoide ampolloso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Mialgia.

Poco frecuentes: Artralgia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Disfunción eréctil.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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 la combinación. A continuación, se resume la información disponible sobre cada uno de los principios activos administrados.

Saxagliptina

El metabolismo de la saxagliptina está mediado principalmente por el citocromo P-450 3A4/5 (CYP3A4/5).

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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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.

La administración concomitante de saxagliptina e inductores del CYP3A4/5 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.

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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$) se prolongó aproximadamente en 0,5 horas con el alimento, en comparación con el ayuno. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

Metformina

Combinaciones no recomendadas

Debe evitarse el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol. Las sustancias catiónicas que son eliminadas mediante secreción tubular renal como la cimetidina pueden interactuar con la metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal.

La administración de 400 mg dos veces al día de cimetidina puede aumentar la exposición sistémica a metformina (AUC) en un 50% y la $C_{m\acute{a}x}$ 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.

La administración intravascular de medios de contraste yodados en estudios radiológicos puede causar insuficiencia renal, con acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica. Por consiguiente, debe interrumpirse la administración de saxagliptina + metformina antes o en el momento de realizar la prueba y no reanudarse hasta 48 horas después, y únicamente después de haber evaluado de nuevo la función renal y comprobado que es normal.

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.

Interacción con los alimentos

El alimento reduce y retrasa 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.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

No es sustituto de la insulina ni puede ser empleado en todas las formas de diabetes. Su empleo no excluye el régimen dietético y de ejercicio.

Debido a sus múltiples interacciones es recomendable consultar fuentes especializadas antes de asociar este producto con otros fármacos.

Se ha asociado el uso de inhibidores DPP4 al riesgo de desarrollar pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis necrotizante y pancreatitis hemorrágica, en la experiencia post-comercialización. Se debe informar a los pacientes sobre sus síntomas, entre ellos dolor abdominal severo y persistente.

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.

Este medicamento contiene metformina, por lo que el tratamiento debe ser interrumpido 48 horas antes de cualquier intervención quirúrgica programada con

anestesia general, espinal o epidural. En general, este medicamento no debe reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente después de haber evaluado de nuevo la función renal y de haber comprobado que es normal.

Puede producir hipoglicemia en terapia combinada con sulfonilurea o con insulina.

Este producto no debe ser usado en pacientes con diabetes tipo 1, ni en el tratamiento de cetoacidosis diabética.

En pacientes ancianos con alteración de la función renal y hepática, por presentar mayor riesgo a desarrollar hipoglicemia.

8.2. Embarazo

El uso de 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. 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. 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.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. 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.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. 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. Para la metformina, los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad en la reproducción.

8.5. 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 saxagliptina + metformina en combinación con otros



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

medicamentos antidiabéticos con efecto hipoglucemiante conocido (p. ej., insulina, sulfonilureas).

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos y a otros componentes de la fórmula
Pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa
Insuficiencia renal moderada a severa sin plan de hemodiálisis.
Cetoacidosis o acidosis de cualquier causa
No se administre a menores de 18 años.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

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).

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.

10.2. Tratamiento

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).

El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

En caso de presentar temblor, sudoración, visión borrosa y debilidad, suspenda el tratamiento con el producto y consulte al médico.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2022