KOMBIGLYZE XR
saxagliptina + cloridrato de metformina

AstraZeneca do Brasil Ltda.

comprimido revestido

5 MG + 500 MG
2,5 MG + 1000 MG
5 MG + 1000 MG

KOMBIGLYZE™ XR

saxagliptina / cloridrato de metformina

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

KOMBIGLYZE™ XR
saxagliptina / cloridrato de metformina

APRESENTAÇÕES

KOMBIGLYZE XR (saxagliptina / cloridrato de metformina) é apresentado na forma de:

Comprimidos revestidos de saxagliptina 5 mg e cloridrato de metformina 500 mg em embalagens com 14 comprimidos.

Comprimidos revestidos de saxagliptina 5 mg e cloridrato de metformina 1000 mg em embalagens com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de saxagliptina 2,5 mg e cloridrato de metformina 1000 mg em embalagens com 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **KOMBIGLYZE XR 5 mg/500 mg** contém 5,58 mg de cloridrato de saxagliptina (anidro), equivalente a 5 mg saxagliptina e 500 mg de cloridrato de metformina de liberação prolongada, equivalente a 390 mg de metformina base.

Excipientes: carmelose sódica, hipromelose 2208, hipromelose 2910, celulose microcristalina, estearato de magnésio, álcool polivinílico, polietilenoglicol 3350, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de **KOMBIGLYZE XR 5 mg/1000 mg** contém 5,58 mg de cloridrato de saxagliptina (anidro), equivalente a 5 mg de saxagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina de liberação prolongada, equivalente a 780 mg de metformina base.

Excipientes: carmelose sódica, hipromelose 2208, estearato de magnésio, álcool polivinílico, polietilenoglicol 3350, dióxido de titânio, talco e óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de **KOMBIGLYZE XR 2,5 mg/1000 mg** contém 2,79 mg de cloridrato de saxagliptina (anidro), equivalente a 2,5 mg de saxagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina de liberação prolongada, equivalente a 780 mg de metformina base.

Excipientes: carmelose sódica, hipromelose 2208, estearato de magnésio, álcool polivinílico, polietilenoglicol 3350, dióxido de titânio, talco e óxido de ferro amarelo.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

KOMBIGLYZE XR é indicado junto à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle de açúcar no sangue em pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 quando o tratamento com as duas substâncias ativas deste medicamento é apropriado.

KOMBIGLYZE XR pode ser utilizado em combinação com uma sulfonilureia apenas quando este regime isolado, aliado à dieta e exercício físico, não resultar em controle glicêmico adequado.

KOMBIGLYZE XR pode ser utilizado em combinação com insulina apenas quando este regime isolado, aliado à dieta e exercício físico, não resultar em um controle glicêmico adequado.

KOMBIGLYZE XR pode ser utilizado em combinação com um inibidor da SGLT2 (por exemplo: dapagliflozina) quando este regime isolado, aliado à dieta e exercício físico, não resultar em um controle glicêmico adequado.

Limitações de uso:

KOMBIGLYZE XR não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética (condição grave, em que há nível elevado de cetonas no sangue e diminuição do pH do sangue).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

KOMBIGLYZE XR possui duas substâncias ativas, a saxagliptina e o cloridrato de metformina de liberação prolongada. Estas duas substâncias atuam em conjunto no controle do nível de glicose (açúcar) no sangue, resultando no aumento do nível de insulina após a alimentação, permitindo melhor resposta do organismo à insulina e diminuindo a quantidade de glicose produzida pelo organismo.

O tratamento com saxagliptina em combinação com metformina de liberação prolongada reduz a glicose plasmática de jejum média em 2 semanas. Em estudos com pacientes diabéticos, uma dose oral única de saxagliptina 2,5 mg ou mais, diminuiu a atividade da enzima sob a qual a saxagliptina atua [dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4)] 15 minutos após a dose, e o efeito permaneceu durante as 24 horas até a próxima dose.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

KOMBIGLYZE XR não deve ser utilizado por pacientes com:

- Insuficiência renal grave, ou seja, funcionamento dos rins gravemente alterado [taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 30 mL/min/1,73 m²];

- Acidose metabólica (complicação rara porém grave, em que há aumento no nível de cetonas circulantes no sangue ou urina e diminuição do pH do sangue); e

- Alergia ao cloridrato de metformina, à saxagliptina ou a qualquer um de seus componentes, ou histórico de alguma reação de hipersensibilidade (reação alérgica) grave, incluindo anafilaxia ou angioedema a qualquer inibidor da enzima DPP-4 (classe de medicamento da saxagliptina, presente no KOMBIGLYZE XR).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Geral

KOMBIGLYZE XR não deve ser utilizado por pacientes com diabetes mellitus tipo 1.

Acidose láctica

A acidose láctica é uma complicação metabólica muito rara, porém grave e potencialmente fatal na ausência de tratamento imediato, que pode ocorrer devido ao acúmulo de metformina durante o tratamento com KOMBIGLYZE XR.

A acidose láctica é caracterizada por sintomas como dispneia acidótica (dificuldade de respirar), dor abdominal (dor na barriga), câimbras musculares, astenia (fraqueza) e hipotermia (queda de temperatura corporal) seguida de coma. Se houver suspeita de acidose metabólica, avise o seu médico. O tratamento com KOMBIGLYZE XR deve ser descontinuado, e o paciente deve ser hospitalizado imediatamente.

Avaliação da função renal (funcionamento dos rins)

A função renal deve ser avaliada antes do início da terapia com KOMBIGLYZE XR e posteriormente de maneira periódica, pelo menos uma vez ao ano, ou 2 a 4 vezes por ano em pacientes com função renal comprometida e em pacientes idosos.

Insuficiência hepática (funcionamento do fígado alterado)

O uso de metformina em pacientes com função hepática alterada tem sido associado a alguns casos de acidose láctica. Assim, KOMBIGLYZE XR deve ser evitado em pacientes com evidência de doença hepática.

Consumo excessivo de álcool

Você deve evitar o consumo de álcool durante o tratamento com KOMBIGLYZE XR.

Procedimentos cirúrgicos

O uso de KOMBIGLYZE XR deve ser temporariamente suspenso para qualquer procedimento cirúrgico.

Alteração da situação clínica de pacientes com diabetes tipo 2 previamente controlado

Pacientes com diabetes tipo 2 previamente bem controlado com KOMBIGLYZE XR que desenvolverem alterações em exames de laboratório ou doença clínica (especialmente se indefinida) devem ser imediatamente avaliados para evidência de cetoacidose ou acidose láctica.

Uso com medicamentos que podem causar hipoglicemia

saxagliptina

Para diminuir o risco de hipoglicemia, seu médico poderá recomendar uma dose mais baixa do secretagogo de insulina (por exemplo, sulfoniluréia) ou da insulina, quando utilizados em combinação com KOMBIGLYZE XR.

cloridrato de metformina

Não ocorreu hipoglicemia em pacientes recebendo metformina isolada sob circunstâncias normais de uso, mas poderia ocorrer quando a alimentação for deficiente em calorias ou durante o uso com outros medicamentos utilizados no tratamento da diabetes (por exemplo, sulfonilureias e insulina) ou etanol (álcool). Pacientes idosos, debilitados ou desnutridos e aqueles com insuficiência adrenal ou pituitária ou intoxicação alcoólica, são particularmente susceptíveis aos efeitos hipoglicêmicos. Pode ser difícil o reconhecimento de hipoglicemia em idosos e em pessoas que estão em tratamento com medicamentos da classe dos bloqueadores beta-adrenérgicos.

Estudos radiológicos com materiais de contraste iodado intravascular

Estudos de contraste intravascular com materiais iodados podem alterar o funcionamento dos rins e têm sido associados com acidose láctica em pacientes recebendo metformina. KOMBIGLYZE XR deve ser temporariamente interrompido antes ou no momento do procedimento.

Condições agudas associadas a hipóxia (baixa concentração de oxigênio) ou com impacto na função renal

Colapso cardiovascular (choque), insuficiência cardíaca congestiva aguda, infarto agudo do miocárdio (complicações referentes ao sistema circulatório e do coração) e outras condições caracterizadas por hipoxemia (baixa concentração de oxigênio no sangue) foram associados com acidose láctica e podem também causar azotemia pré-renal (aumento do nível de ureia no sangue). Desidratação, infecções severas e hipoperfusão (baixa irrigação sanguínea) têm potencial de alterar a função renal.Quando estes eventos ocorrerem durante a terapia com KOMBIGLYZE XR, o medicamento deve ser descontinuado imediatamente.

Reações de hipersensibilidade (reação alérgica)

Durante a experiência pós-comercialização, reação de hipersensibilidade grave, incluindo anafilaxia e angioedema foi relatada com o uso de saxagliptina. Em caso de suspeita de uma reação de hipersensibilidade grave à saxagliptina, seu médico deve ser informado e o uso de KOMBIGLYZE XR deve ser interrompido. Outras possíveis causas para a reação devem ser avaliadas, e seu médico deve instituir um tratamento alternativo para o diabetes.

Pancreatite

saxagliptina

Durante a experiência pós-comercialização houve relatos espontâneos de pancreatite aguda como reação adversa. Os pacientes devem ser informados sobre o sintoma característico de pancreatite aguda: dor abdominal intensa e persistente. Se houver suspeita de pancreatite, o uso de KOMBIGLYZE XR deve ser interrompido.

Gravidez e amamentação

KOMBIGLYZE XR deve ser usado durante a gravidez apenas se claramente necessário, assim como outros medicamentos para tratamento da diabetes e conforme orientação do seu médico.

Não se sabe se a saxagliptina é secretada no leite humano. Recomenda-se precaução quando KOMBIGLYZE XR for administrado em mulheres que estejam amamentando.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe ao seu médico caso esteja amamentando.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de KOMBIGLYZE XR em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Insuficiência Cardíaca

saxagliptina

KOMBIGLYZE XR deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de risco conhecidos para hospitalização por insuficiência cardíaca (coração dilatado), tais como históricos de insuficiência cardíaca ou insuficiência renal moderada a grave. Portanto, informe seu médico se você já teve problemas cardíacos ou se você apresenta algum problema nos seus rins.

Contate o seu médico imediatamente caso apresente algum dos sintomas a seguir:

- Respiração curta e acelerada ou dificuldade para respirar, especialmente quando se deitar;
- Aumento de peso corporal rápido e fora do comum;
- Inchaço nos pés, tornozelos e pernas.

Estes podem ser sintomas de insuficiência cardíaca.

Artralgia

Dor nas articulações, que pode ser grave, foi relatada na experiência pós-comercialização para inibidores da enzima DPP4 (classe de medicamento da saxagliptina, presente no KOMBIGLYZE XR). Os pacientes tiveram alívio dos sintomas após descontinuação da medicação e alguns tiveram recorrência dos sintomas com a reintrodução da terapia com o mesmo ou outro inibidor da enzima DPP-4. O início dos sintomas, após o início da terapia, pode ser rápido ou ocorrer após longo período de tratamento. Se você apresentar dor de forte intensidade nas articulações, a terapia deverá ser avaliada pelo seu médico.

Penfigoide bolhoso

Casos de penfigóide bolhoso (doença autoimune que provoca bolhas na pele) foram relatados na experiência pós-comercialização com o uso de medicamentos da classe da saxagliptina, um dos componentes do KOMBIGLYZE XR. Se você desenvolver bolhas ou feridas após o uso de

KOMBIGLYZE XR informe o seu médico imediatamente (ver item 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?).

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

saxagliptina

Não foi realizado nenhum estudo para verificar a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas. Entretanto, deve-se levar em conta que pode ocorrer tontura com o uso de saxagliptina.

cloridrato de metformina

Quando utilizada sozinha, a metformina não causa hipoglicemia (diminuição do nível de glicose no sangue), portanto, não tem efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas. No entanto, os pacientes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando a metformina é usada em combinação com outros medicamentos para tratamento da diabetes (como sulfonilureias, insulina, repaglinida).

Interações medicamentosas

Alguns medicamentos como cetoconazol (usado no tratamento de doenças causadas por fungos) aumentam a concentração de saxagliptina no sangue devido interação com as enzimas do fígado. Outros medicamentos também podem aumentar a concentração da saxagliptina no sangue: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e telitromicina. Informe ao seu médico se você utiliza algum destes medicamentos. Seu médico poderá ajustar a dose de KOMBIGLYZE XR.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Fármacos catiônicos

Os fármacos catiônicos que são eliminados do corpo pelos rins (por exemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprim ou vancomicina) podem competir com a eliminação da metformina. Essa interação entre a metformina e a cimetidina oral foi observada em voluntários

saudáveis. Seu médico deverá acompanhá-lo cuidadosamente e ajustar a dose de KOMBIGLYZE XR e/ou do medicamento interferente que é eliminado pelo rim.

Uso com outros fármacos

cloridrato de metformina

Certos medicamentos tendem a produzir hiperglicemia (aumento de açúcar no sangue) e podem levar à perda do controle glicêmico. Estas drogas incluem as tiazidas e outros diuréticos, corticosteróides, fenotiazinas, produtos da tiróide, estrógenos, contraceptivos orais, fenitoína, ácido nicotínico, simpatomiméticos, bloqueadores dos canais de cálcio e isoniazida. Quando estes medicamentos são utilizados por pacientes em tratamento com KOMBIGLYZE XR, o paciente deve ser cuidadosamente observado para alteração no controle da glicemia. Quando o tratamento com aqueles medicamentos é interrompido, e o paciente também utiliza KOMBIGLYZE XR, ele deverá ser observado cuidadosamente devido o risco de hipoglicemia.

Interação com alimentos

KOMBIGLYZE XR pode ser administrado com ou sem alimentos.

Achados Laboratoriais

Foi observada uma diminuição na contagem de linfócitos (células ligadas ao sistema de defesa do corpo humano), que não foi associada com outros problemas importantes.

Não use medicamentos sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar o produto em temperatura ambiente (15º - 30ºC).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

KOMBIGLYZE XR 5 mg/500 mg: comprimido revestido marrom claro a marrom, biconvexo, com 5/500 impresso de um lado e 4221 no outro lado, em tinta azul.

KOMBIGLYZE XR 5 mg/1000 mg: comprimido revestido rosa, biconvexo, com 5/1000 impresso de um lado e 4223 no outro lado, em tinta azul.

KOMBIGLYZE XR 2,5 mg/1000 mg: comprimido revestido amarelo pálido a amarelo claro, biconvexos, com 2,5/1000 impresso de um lado e 4222 no outro lado, em tinta azul.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A dosagem de KOMBIGLYZE XR deve ser individualizada com base no tratamento atual, eficácia e tolerabilidade do paciente, não excedendo a dose máxima recomendada de 5 mg de saxagliptina e 2000 mg de metformina de liberação prolongada. KOMBIGLYZE XR pode ser administrado uma vez ao dia com o jantar, com titulação gradual da dose para reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais associados com a metformina.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

As seguintes concentrações estão disponíveis: KOMBIGLYZE XR 5 mg/500 mg; KOMBIGLYZE XR 5 mg/1000 mg e KOMBIGLYZE XR 2,5 mg/1000 mg.

A dose inicial recomendada de KOMBIGLYZE XR em pacientes que precisam de saxagliptina 5 mg e que não estão sendo tratados com metformina é 5 mg/ 500 mg uma vez ao dia com titulação gradual para reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais da metformina.

Em pacientes tratados com metformina, a dose de KOMBIGLYZE XR deve fornecer a dose de metformina já administrada, ou a dose terapêutica apropriada mais próxima. Após a troca de metformina de liberação imediata para metformina de liberação prolongada, o controle glicêmico deve ser monitorado cuidadosamente e ajustes de doses feitos adequadamente.

Pacientes que precisam de saxagliptina 2,5 mg em combinação com metformina de liberação prolongada devem ser tratados com KOMBIGLYZE XR 2,5 mg/1000 mg. Pacientes que precisam de saxagliptina 2,5 mg e que são virgens de tratamento com metformina ou que requeiram uma dose de metformina maior que 1000 mg devem utilizar os comprimidos separados de saxagliptina e metformina.

Não foram realizados estudos para avaliar especificamente a substituição de outros medicamentos utilizados para reduzir o nível de glicose no sangue por KOMBIGLYZE XR. Qualquer alteração na terapia de diabetes do tipo 2 deve ser realizada com precaução e monitorada pelo seu médico, pois alterações no controle da glicose no sangue podem ocorrer.

KOMBIGLYZE XR deve ser ingerido inteiro e não esmagado ou mastigado.

Ocasionalmente, os ingredientes inativos de KOMBIGLYZE XR podem ser eliminados nas fezes como uma massa macia e hidratada parecida com o comprimido original.
Não há estudos sobre os efeitos de KOMBIGLYZE XR comprimidos administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia desta apresentação, a administração deve ser somente pela via oral.

Interações com outros medicamentos

A dose recomendada de saxagliptina é de 2,5 mg uma vez ao dia quando coadministrada com medicamentos que interagem fortemente com KOMBIGLYZE XR, por exemplo, cetoconazol, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e telitromicina.

Dose liberada por unidade de tempo e tempo total de liberação do princípio ativo

A porção contendo metformina de liberação prolongada de KOMBIGLYZE XR libera a metformina de forma contínua ao longo do tempo para permitir a absorção sustentada após a administração. Quando testado *in vitro*, cerca de 30% da metformina contida é liberada após uma hora e cerca de 50% é liberada por três horas. A liberação de metformina é completada por um período de aproximadamente 12 horas com cerca de 90% da metformina liberada em 10 horas. Sob condições *in vitro*, mudanças na agitação e no pH do meio de liberação não alteraram significativamente os valores de metformina liberada no prazo especificado.

Insuficiência renal

A função renal deve ser avaliada antes do início do tratamento com KOMBIGLYZE XR e posteriormente de maneira periódica (vide item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?)

Tabela 13: Ajuste de dose de KOMBIGLYZE XR de acordo com o estágio de função renal classificado pela taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) calculada pela fórmula MDRD (da sigla em inglês *Modification of Diet in Renal Disease*, Modificação da Dieta na Doença Renal)

Estágio	Função renal	TFGe (mL/min)	Ajuste de dose de KOMBIGLYZE XR
1	Função renal normal	> 90	Não é necessário ajustar a dose para pacientes com a função renal preservada.
2	Insuficiência renal leve	60 – 89	Não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência renal leve.
3a	Insuficiência renal moderada	45 – 59	Não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência renal moderada estágio 3a.
3b	Insuficiência renal moderada	30 – 44	Não é recomendado iniciar o tratamento com KOMBIGLYZE XR em pacientes com TFGe < 45 mL/min/1,73 m². Se o tratamento for iniciado com a TFGe acima de 45 mL/min /1,73 m² e durante o tratamento a TFGe cair persistentemente a níveis abaixo de 45 mL/min/1,73 m², avaliar o benefício e o risco da continuação do tratamento e limitar a dose máxima de KOMBIGLYZE XR a 2,5 mg/1000 mg uma vez ao dia (vide item 5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES).

Tabela 13: Ajuste de dose de KOMBIGLYZE XR de acordo com o estágio de função renal classificado pela taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) calculada pela fórmula MDRD (da sigla em inglês *Modification of Diet in Renal Disease*, Modificação da Dieta na Doença Renal)

Estágio	Função renal	TFGe (mL/min)	Ajuste de dose de KOMBIGLYZE XR
4	Insuficiência renal grave	< 30	KOMBIGLYZE XR é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Insuficiência hepática (do fígado)

Como problemas no fígado podem causar acidose láctica, KOMBIGLYZE XR deve ser evitado em pacientes com evidência clínica ou laboratorial de doença hepática.

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de KOMBIGLYZE XR em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Pacientes idosos

Pacientes idosos, normalmente, apresentam diminuição na função dos rins, portanto deve-se ter cuidado na seleção da dose em pacientes idosos baseado na função dos rins.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso você se esqueça de tomar KOMBIGLYZE XR, tome assim que se lembrar. Se já estiver próximo ao horário da próxima dose, tome apenas a dose seguinte, no horário habitual. **Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.**

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

A Tabela 2 mostra as reações adversas relatadas nos estudos clínicos de saxagliptina em monoterapia (utilizada sozinha) ou no tratamento combinado com outros medicamentos para diabetes, como metformina, tiazolidinediona ou glibenclamida. Também estão incluídas as reações a partir da combinação inicial de saxagliptina e metformina.

As frequências são definidas como:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Tabela 2: Reações adversas relatadas nos estudos de saxagliptina em monoterapia (utilizada sozinha) ou no tratamento combinado com outros medicamentos.

Estudo Clínico	**Frequência**	**Reações Adversas**
Análise de todos os estudos clínicos	Comum	Infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, cefaléia (dor de cabeça), sinusite, dor abdominal, gastroenterite, vomito, hipoglicemia.
Combinação de saxagliptina com metformina em pacientes que nunca foram tratados para o diabetes tipo 2.	Comum	Cefaleia, nasofaringite, diarreia*

*diarreia também foi relatada como uma reação comum no estudo de terapia de combinação de saxagliptina e metformina.

A hipoglicemia (diminuição de açúcar no sangue) pode agravar-se em pessoas que estejam fazendo outro tratamento para diabetes, como uso de sulfonilureias. Informe ao seu médico se estiver tomando outros medicamentos para diabetes. Se você tiver sintomas de hipoglicemia, você deve verificar o seu nível de glicose no sangue e se estiver baixo, entrar em contato com o seu médico. Os

sintomas de hipoglicemia incluem: agitação, sudorese, batimento cardíaco rápido, mudança na visão, fome, dor de cabeça e mudança no humor.

Os eventos adversos, na análise dos 5 estudos, incluem eventos de hipersensibilidade (reação alérgica), como urticária e edema facial.

Na tabela a seguir são apresentadas as reações adversas por frequência que ocorreram mais comumente em pacientes tratados com metformina de liberação prolongada:

Tabela 3: Reações adversas de metformina de liberação prolongada em monoterapia.

Estudo Clínico	**Frequencia**	**Reações Adversas**
Estudos clínicos placebo-controlados de cloridrato de metformina de liberação prolongada em monoterapia	Muito comum	Diarreia, nausea, vômito

A tabela 4 mostra uma anormalidade laboratorial da análise em conjunto de cinco estudos da saxagliptina e uma anormalidade laboratorial relatada nos estudos de metformina em monoterapia (sozinha).

Tabela 4: Alterações em exames laboratoriais.

Estudo Clínico	**Frequência**	**Testes laboratoriais**
Análise dos cinco estudos de saxagliptina combinados	Comum	Diminuição na contagem absoluta de linfócitos (células de defesa do sangue)
Estudos clínicos de metformina em monoterapia	Comum	Diminuição do nível de vitamina B_{12}

Uso em combinação com insulina

A incidência de eventos adversos, incluindo eventos adversos graves e interrupção do tratamento devido aos eventos adversos foi similar entre saxagliptina e placebo, exceto para hipoglicemia confirmada.

Hipoglicemia

saxagliptina

Quando KOMBIGLYZE XR foi utilizado com outros medicamentos para tratar o diabetes, como sulfonilureias, houve um risco maior de hipoglicemia.

Infecções

saxagliptina

Não houve relatos espontâneos de tuberculose associados ao uso de saxagliptina. A causalidade não foi estabelecida e existem poucos casos até o momento para determinar se a tuberculose está relacionada com o uso de saxagliptina.

Não houve relatos espontâneos de infecções oportunistas associadas ao uso de saxagliptina.

Experiência pós-comercialização

Durante a experiência pós-comercialização, as seguintes reações adversas foram relatadas com o uso de saxagliptina, um dos componentes do KOMBIGLYZE XR: pancreatite aguda, artralgia (dor nas articulações), penfigoide bolhoso (doença autoimune que provoca bolhas na pele) e reações de hipersensibilidade (reações alérgicas), tais como erupções cutâneas, urticária e inchaço da face, lábios e garganta podem ocorrer. Se tiver estes sintomas, pare de tomar KOMBIGLYZE XR e entre em contato com seu médico imediatamente.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Existem relatos de acidose láctica com superdose de metformina. A acidose láctica é uma emergência médica e deve ser tratada em um hospital.

Se você ingeriu uma quantidade muito grande de KOMBIGLYZE XR entre em contato com seu médico ou com o Centro de Toxicologia mais próximo.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS – 1.1618.0264

Farm. Resp.: Mauricio Rivas Marante - CRF-SP nº 28.847

Fabricado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP - 4601 Highway 62 East - Mount Vernon (Indiana) – Estados Unidos
Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**
Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000
CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

KOM019

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/06/2020.

AstraZeneca

SAC
@ASTRAZENECA.COM
0800 014 5578

MATERIAL
RECICLÁVEL

AstraZeneca

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
02/10/2017	2067142/17-3	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2017	0040528/17-8	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	03/07/2017	Alteração de Dizeres Legais (transferência da titularidade de registro de Bristol Myers-Squibb Ltda. para Astrazeneca do Brasil Ltda)	VP e VPS	Comprimido revestido 5 MG + 500 MG; 2,5 MG + 1000 MG; 5 MG + 1000 MG
11/07/2019	0608443195	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	11/07/2019	0608443195	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	11/07/2019	Atualização de Apresentações conforme apresentações comercializadas; Atualização do logotipo do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC); Realocação das referências bibliográficas no documento; Alteração da nomenclatura de excipientes conforme DCB	VP e VPS	Comprimido revestido 5 MG + 500 MG; 2,5 MG + 1000 MG; 5 MG + 1000 MG
15/08/2019	1991126192	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	15/08/2019	1991126192	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	15/08/2019	Atualização dos cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	Comprimido revestido 5 MG + 500 MG; 2,5 MG + 1000 MG; 5 MG + 1000 MG

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
16/10/2019	2513696198	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	20/12/2018	1203633181	11121 – RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de nova indicação terapêutica	06/05/2019	Indicações Resultados de Eficácia Reações Adversas	VP e VPS	Comprimido revestido 5 MG + 500 MG; 2,5 MG + 1000 MG; 5 MG + 1000 MG
			16/10/2019	2513696198	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	16/10/2019	Advertências e Precauções Reações Adversas	VP e VPS	Comprimido revestido 5 MG + 500 MG; 2,5 MG + 1000 MG; 5 MG + 1000 MG
22/06/2020	1984908207	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	28/08/2018	0849754181	11119 – RDC 73/2016 – NOVO – Ampliação de Uso	15/06/2020	Indicações Resultados de eficácia Características Farmacológicas Contraindicações Advertências e Precauções Posologia e modo de usar	VP e VPS	Comprimido revestido 5 MG + 500 MG; 2,5 MG + 1000 MG; 5 MG + 1000 MG
			22/06/2020	1984908207	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	22/06/2020	Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimido revestido 5 MG + 500 MG; 2,5 MG + 1000 MG; 5 MG + 1000 MG

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
27/08/2020	2887016206	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	27/08/2020	2887016206	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	27/08/2020	Advertências e Precauções	VPS	Comprimido revestido 5 MG + 500 MG; 2,5 MG + 1000 MG; 5 MG + 1000 MG
----	----	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	----	----	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	----	Reações adversas	VPS	Comprimido revestido 5 MG + 500 MG; 2,5 MG + 1000 MG; 5 MG + 1000 MG