

BULA PARA O PACIENTE

KOMBIGLYZE™ XR (saxagliptina / cloridrato de metformina) COMPRIMIDOS REVESTIDOS

KOMBIGLYZE™ XR saxagliptina / cloridrato de metformina

APRESENTAÇÕES

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

Comprimidos revestidos de saxagliptina 5 mg e cloridrato de metformina 1000 mg em embalagens com 14 ou 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de saxagliptina 2,5 mg e cloridrato de metformina 1000 mg em embalagens com 14 ou 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.

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

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUÊ 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 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 ou urina).

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 seu 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:

- Doença renal ou insuficiência renal (funcionamento alterado dos rins);
- Acidose metabólica aguda ou crônica, incluindo cetoacidose diabética com ou sem coma.
- Histórico de alguma reação de hipersensibilidade (reação alérgica) grave, como anafilaxia ou angioedema a qualquer inibidor de DPP-4 (classe de medicamento da saxagliptina, presente no KOMBIGLYZE XR) ou uma conhecida hipersensibilidade (reação alérgica) ao cloridrato de metformina.

O tratamento com KOMBIGLYZE XR deve ser interrompido temporariamente em pacientes submetidos a estudos radiológicos que envolvem a administração intravascular (injeção) de contraste iodado (que possuem iodo em sua composição).

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

Acidose Lática

A acidose lática é uma complicação grave rara do metabolismo que pode ocorrer devido ao acúmulo de metformina durante o tratamento com KOMBIGLYZE XR.

A acidose láctica é uma emergência médica que deve ser tratada em ambiente hospitalar. Em um paciente com acidose láctica, que esteja sob tratamento com metformina, a droga deve ser interrompida imediatamente.

Avaliação da função renal (funcionamento dos rins)

Antes do início da terapia com KOMBIGLYZE XR, e pelo menos uma vez por ano, a função renal deve ser avaliada e verificada sua normalidade.

Insuficiência hepática (funcionamento do fígado alterado)

O uso de metformina em pacientes com função hepática alterada tem sido associado com alguns casos de acidose láctica. Assim, KOMBIGLYZE XR não é recomendado em pacientes com evidência de doença hepática.

Níveis de vitamina B12

Foi observada em estudos clínicos uma diminuição do nível de vitamina B12 no sangue, sem manifestações clínicas. Medida anual do nível de vitamina B12 é aconselhada.

Consumo 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.

Medicamentos que afetam o funcionamento dos rins ou a concentração de metformina

Medicamentos concomitantes que podem afetar a função renal ou resultar em alteração hemodinâmica significativa (alteração no sistema circulatório) ou podem interferir na concentração de metformina, como drogas catiônicas que são eliminadas pelos rins, devem ser usados com cautela.

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.

Estados de hipóxia (baixa concentração de oxigênio)

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 foram associados com acidose láctica e podem também causar azotemia pré-renal (aumento do nível de uréia no sangue). Quando estes eventos ocorrerem durante a terapia com KOMBIGLYZE XR, o medicamento deve ser descontinuado imediatamente.

Descontrole da glicose sanguínea

Quando um paciente estabilizado em qualquer regime diabético é exposto a estresse como febre, trauma, infecção ou cirurgia, um pequeno descontrole da glicose sanguínea pode ocorrer. Nesse tipo de situação pode ser necessário interromper KOMBIGLYZE XR e administrar temporariamente insulina.

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 (inflamação do pâncreas)

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.

Uso em idosos

Pacientes idosos podem apresentar diminuição na função dos rins. Pelo fato da metformina ser contraindicada a pacientes com insuficiência renal, a função renal deve ser cuidadosamente monitorada nos idosos e KOMBIGLYZE XR deve ser usado com precaução com o aumento da idade.

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 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 tireóide, 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 medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

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

KOMBIGLYZE XR deve ser mantido em sua embalagem original, conservado em temperatura ambiente (15° - 30°C).

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 deve 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 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 nunca deve ser partido, esmagado ou mastigado.

Ocasionalmente, os ingredientes inativos de KOMBIGLYZE XR serão eliminados pelas fezes como uma massa macia e hidratada parecida com o comprimido original.

Não há estudos sobre os efeitos dos comprimidos de KOMBIGLYZE XR administrados por vias não recomendadas. Dessa forma, para a segurança e eficácia da apresentação, a administração deve ser feita apenas por 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.

Deficiência dos rins

O risco de acúmulo de metformina e acidose láctica aumentam com o grau de comprometimento da função dos rins. Deste modo, pacientes que não tenham função dos rins normal para sua idade não devem receber KOMBIGLYZE XR.

Deficiência do fígado

Como problemas no fígado podem causar acidose láctica, KOMBIGLYZE XR deve ser evitado em pacientes com evidência 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 1 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 1: 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, vômito, 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 sulfoniluréias. 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 liberação prolongada:

Tabela 2: Reações adversas de metformina de liberação prolongada em monoterapia.

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

A tabela 3 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 3: 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

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 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 associação 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.

Reg. MS – 1.0180.0403

Responsável Técnico:
Dra. Elizabeth M. Oliveira
CRF-SP nº 12.529

Fabricado por:
Bristol-Myers Squibb Company
4601 Highway 62 East
Mount Vernon (Indiana) – Estados Unidos

Importado por:
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.
Rua Carlos Gomes, 924 - Santo Amaro - São Paulo - SP
CNPJ 56.998.982/0001-07



Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/06/2012.



KOMBIGLYZE™ é uma marca do grupo Bristol-Myers Squibb Company.

KOM003

Rev0512