



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

Kombiglyze XR
(saxagliptina / cloridrato de metformina)

Comprimidos revestidos

2,5mg + 1000mg

5mg + 500mg

5mg + 1000mg

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 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, 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 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, 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 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, 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 férrico amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

KOMBIGLYZE XR é indicado como adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 quando o tratamento com saxagliptina e metformina é apropriado.

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.

KOMBIGLYZE XR não foi estudado em pacientes com histórico de pancreatite. Não é conhecido se os pacientes com histórico de pancreatite têm maior risco para o desenvolvimento de pancreatite durante o uso de KOMBIGLYZE XR (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Não foram conduzidos estudos clínicos de eficácia e segurança realizados com KOMBIGLYZE XR para caracterizar seu efeito sobre a redução da hemoglobina A1c (HbA1c). Bioequivalência de KOMBIGLYZE XR com saxagliptina e comprimidos de cloridrato de metformina de liberação prolongada coadministrados foi demonstrada, no entanto, estudos de biodisponibilidade relativa entre KOMBIGLYZE XR e comprimidos de saxagliptina e cloridrato de metformina de liberação imediata coadministrados não foram realizados. Os comprimidos de cloridrato de metformina de liberação prolongada e liberação imediata têm um nível semelhante de absorção (conforme medido pela AUC), enquanto os níveis plasmáticos máximos de comprimidos de liberação prolongada são aproximadamente 20% inferiores aos de comprimidos de liberação imediata, na mesma dose.

Melhora no controle da glicemia

A coadministração de saxagliptina e metformina de liberação imediata foi estudada em pacientes adultos com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com metformina em monoterapia e em pacientes virgens de tratamento inadequadamente controlados apenas com dieta e exercício. Nestes dois estudos, o tratamento com saxagliptina administrada pela manhã mais metformina de liberação imediata em todas as doses proporcionou melhora clinicamente relevante e estatisticamente significativa na hemoglobina A1c (HbA1c), glicemia de jejum (GJ) e glicemia pós-prandial de 2 horas (GPP) após um teste oral de tolerância de glicose padrão (TOTG), em comparação ao controle. As reduções em HbA1c foram observadas em todos os subgrupos, incluindo sexo, idade, raça e índice de massa corporal (IMC) basal.

Nestes dois estudos clínicos, a redução do peso corporal nos grupos de tratamento dado saxagliptina em combinação com metformina de liberação imediata foi semelhante ao observado nos grupos que receberam apenas metformina de liberação imediata. O tratamento com saxagliptina mais metformina de liberação imediata não foi associado a mudanças significativas do basal de lipídios séricos em jejum, em comparação com metformina apenas.

A coadministração de saxagliptina e metformina de liberação imediata também foi avaliada em um estudo de controle ativo comparando a terapia de adição com saxagliptina à glipizida em 858 pacientes inadequadamente controlados com metformina isolada e um estudo placebo-controlado, em que um subgrupo de 314 pacientes inadequadamente controlados com insulina mais metformina receberam terapia de adição com saxagliptina ou placebo.

Em um estudo de 24 semanas, duplo-cego, randomizado, os pacientes tratados com metformina 500 mg de

liberação imediata duas vezes ao dia por pelo menos 8 semanas foram randomizados para a continuação do tratamento com metformina de liberação imediata de 500 mg duas vezes por dia ou metformina de liberação prolongada ou 1000 mg uma vez por dia ou 1500 mg por dia. A mudança média em A1c do basal até a semana 24 foi de 0,1% (intervalo de confiança 95% de 0%, 0,3%) para o braço de metformina de liberação imediata, 0,3% (intervalo de confiança 95% de 0,1%, 0,4%) para o braço de metformina 1000 mg de liberação prolongada e 0,1% (intervalo de confiança 95% de 0%, 0,3%) para o braço de metformina 1500 mg de liberação prolongada. Os resultados deste estudo sugerem que pacientes recebendo tratamento com metformina de liberação imediata podem ser transferidos para metformina de liberação prolongada uma vez por dia na mesma dose diária total, até 2000 mg por dia. Depois da troca de metformina de liberação imediata para metformina de liberação prolongada, o controle glicêmico deve ser cuidadosamente monitorado e os ajustes de dose realizados de acordo.

Administração de saxagliptina pela manhã e à noite

Um estudo de monoterapia de 24 semanas foi realizado para avaliar uma série de regimes de dose para saxagliptina. Pacientes virgens de tratamento com o diabetes inadequadamente controlado ($A1c \geq 7\%$ a $\leq 10\%$) foram submetidos a um período inicial de duas semanas simples-cego, com dieta, exercício e placebo. Um total de 365 pacientes foram randomizados para 2,5 mg a cada manhã, 5 mg a cada manhã, 2,5 mg com titulação possível para 5 mg a cada manhã, 5 mg a cada noite de saxagliptina, ou placebo. Os pacientes que não conseguiram cumprir objetivos específicos da glicemia durante o estudo foram tratados com terapia de resgate de metformina adicionada ao placebo ou saxagliptina, o número de pacientes randomizados por grupo de tratamento variou de 71 a 74.

Tratamento tanto com saxagliptina 5 mg a cada manhã quanto com 5 mg a cada noite, proporcionou melhora significativa em A1c versus placebo (reduções placebo-corrigidas média de -0,4% e -0,3%, respectivamente).

Coadministração de saxagliptina e metformina de liberação imediata em pacientes virgens de tratamento

Um total de 1.306 pacientes virgens de tratamento com diabetes mellitus tipo 2 participaram do estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança da saxagliptina co-administrada com metformina de liberação imediata em pacientes com controle glicêmico inadequado ($HbA1c \geq 8\%$ a $\leq 12\%$) com apenas dieta e exercício. Os pacientes obrigatoriamente deveriam ser virgens de tratamento para serem incluídos neste estudo.

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram recrutados em um período introdutório com placebo simples-cego, de 1 semana, associado a dieta e exercício. Os pacientes foram randomizados para um dos quatro braços de tratamento: saxagliptina 5 mg + metformina de liberação imediata 500 mg, saxagliptina 10

mg + metformina de liberação imediata 500 mg, saxagliptina 10 mg + placebo, ou metformina de liberação imediata 500 mg + placebo (a dose máxima recomendada aprovada de saxagliptina é 5 mg ao dia; a dose diária de 10 mg de saxagliptina não fornece eficácia maior do que a dose diária de 5 mg). A saxagliptina foi administrada uma vez ao dia. Nos 3 grupos de tratamento utilizando metformina de liberação imediata, a dose de metformina foi titulada semanalmente em incrementos de 500 mg por dia, conforme tolerado, até um máximo de 2000 mg por dia, com base na GJ. Pacientes que não cumpriram as metas glicêmicas específicas durante o estudo foram tratados com pioglitazone de resgate como terapia adjuvante.

A coadministração de saxagliptina 5 mg e metformina de liberação imediata proporcionou melhoria significativa na HbA1c, GJ, e GPP em comparação com placebo mais metformina de liberação imediata (Tabela 1).

Tabela 1: Parâmetros glicêmicos na 24ª semana em um estudo placebo-controlado de saxagliptina em combinação com metformina de liberação imediata em pacientes virgens de tratamento*

Parâmetros de eficácia	saxagliptina 5 mg + metformina N=320	Placebo + metformina N=328
Hemoglobina A1c (%)	N=306	N=313
Valor basal (média)	9,4	9,4
Alteração no valor basal (média ajustada [†])	-2,5	-2,0
Diferença em relação ao placebo + metformina (média ajustada [†])	-0,5 [‡]	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-0,7, -0,4)	-
Porcentagem de pacientes que atingiram A1c <7%	60% [§] (185/307)	41% (129/314)
Glicemia de jejum (mg/dL)	N=315	N=320
Valor basal (média)	199	199
Alteração no valor basal (média ajustada [†])	-60	-47
Diferença em relação ao placebo + metformina (média ajustada [†])	-13 [§]	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-19, -6)	-
Glicemia pós-prandial de 2 horas (mg/dL)	N=146	N=141
Valor basal (média)	340	355
Alteração no valor basal (média ajustada [†])	-138	-97
Diferença em relação ao placebo + metformina (média ajustada [†])	-41 [§]	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-57, -25)	-

* População com intenção de tratar usando última observação no estudo ou última observação antes do tratamento de resgate com pioglitazona para pacientes que precisaram de resgate.

[†] Média ajustada dos mínimos quadrados do valor basal.

[‡] p <0,0001 comparado ao placebo + metformina

[§] p <0,05 comparado ao placebo + metformina

Adição da saxagliptina ao tratamento com metformina de liberação imediata

Um total de 743 pacientes com diabetes tipo 2 participou deste estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de duração de 24 semanas, para avaliar a eficácia e segurança de saxagliptina em combinação com metformina de liberação imediata em pacientes com controle glicêmico inadequado ($A1c \geq 7\%$ e $\leq 10\%$) apenas com metformina. Foi exigido que os pacientes estivessem utilizando uma dose estável de metformina (1500 mg a 2550 mg diariamente) durante, pelo menos, 8 semanas, para então serem adicionados ao estudo.

Pacientes que obedeceram aos critérios de elegibilidade foram incluídos em um período simples-cego, de duas semanas, com dieta e exercício, e início com placebo durante o qual os pacientes receberam metformina de liberação imediata na dose de pré-estudo deles, até 2500 mg diariamente, durante o período do estudo. Após o período inicial, os pacientes elegíveis foram randomizados para receber de forma aberta 2,5 mg, 5 mg, ou 10 mg de saxagliptina ou placebo, em adição à dose atual de metformina de liberação imediata (a dose máxima recomendada aprovada de saxagliptina é 5 mg ao dia; a dose diária de 10 mg de saxagliptina não fornece eficácia maior do que a dose diária de 5 mg). Os pacientes que não obtiveram a glicemia desejada durante o estudo foram tratados com pioglitazona como terapia de resgate, adicionada às medicações do estudo. Titulações de dose de saxagliptina e de metformina não foram permitidas neste estudo.

Em combinação com a metformina de liberação imediata, a saxagliptina 2,5 mg e 5 mg promoveu melhora significativa em HbA1c, GJ, e GPP comparadas com o grupo placebo mais metformina de liberação imediata (Tabela 2). Alterações médias do valor basal de HbA1c ao longo do tempo e no desfecho são mostrados na Figura 1. A proporção de pacientes que interromperam o tratamento por falta de controle glicêmico, ou que foram tratados com terapia de resgate para atender os critérios glicêmicos pré-especificados foi de 15% para a dose de saxagliptina 2,5 mg adicionada à metformina de liberação imediata, 13% para o grupo de saxagliptina 5 mg adicionada à metformina de liberação imediata, e 27% no grupo placebo adicionada à metformina de liberação imediata.

Tabela 2: Parâmetros glicêmicos na 24ª semana em um estudo placebo-controlado de saxagliptina adicionada ao tratamento com metformina de liberação imediata*

Parâmetros de eficácia	saxagliptina 2,5 mg + metformina N=192	saxagliptina 5 mg + metformina N= 191	Placebo + metformina N= 179
Hemoglobina A1c (%)	N=186	N=186	N=175
Valor basal (média)	8,1	8,1	8,1
Alteração no valor basal (média ajustada [†])	-0,6	-0,7	+ 0,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [†])	-0,7 [‡]	-0,8 [‡]	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-0,9, -0,5)	(-1,0, -0,6)	-
Porcentagem de pacientes que atingiram A1c <7%	37% [§] (69/186)	44% [‡] (81/186)	17% (29/175)
Glicemia de jejum (mg/dL)	N=188	N=187	N=176
Valor basal (média)	174	179	175
Alteração no valor basal (média ajustada [†])	-14	-22	+1
Diferença em relação ao placebo (media ajustada [†])	-16 [§]	-23 [‡]	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-23, -9)	(-30, -16)	-
glicemia pós-prandial de 2 horas (mg/dL)	N=155	N=155	N=135
Valor basal (média)	294	296	295
Alteração no valor basal (média ajustada [†])	-62	-58	-18
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [†])	-44 [§]	-40 [‡]	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-60, -27)	(-56, -24)	-

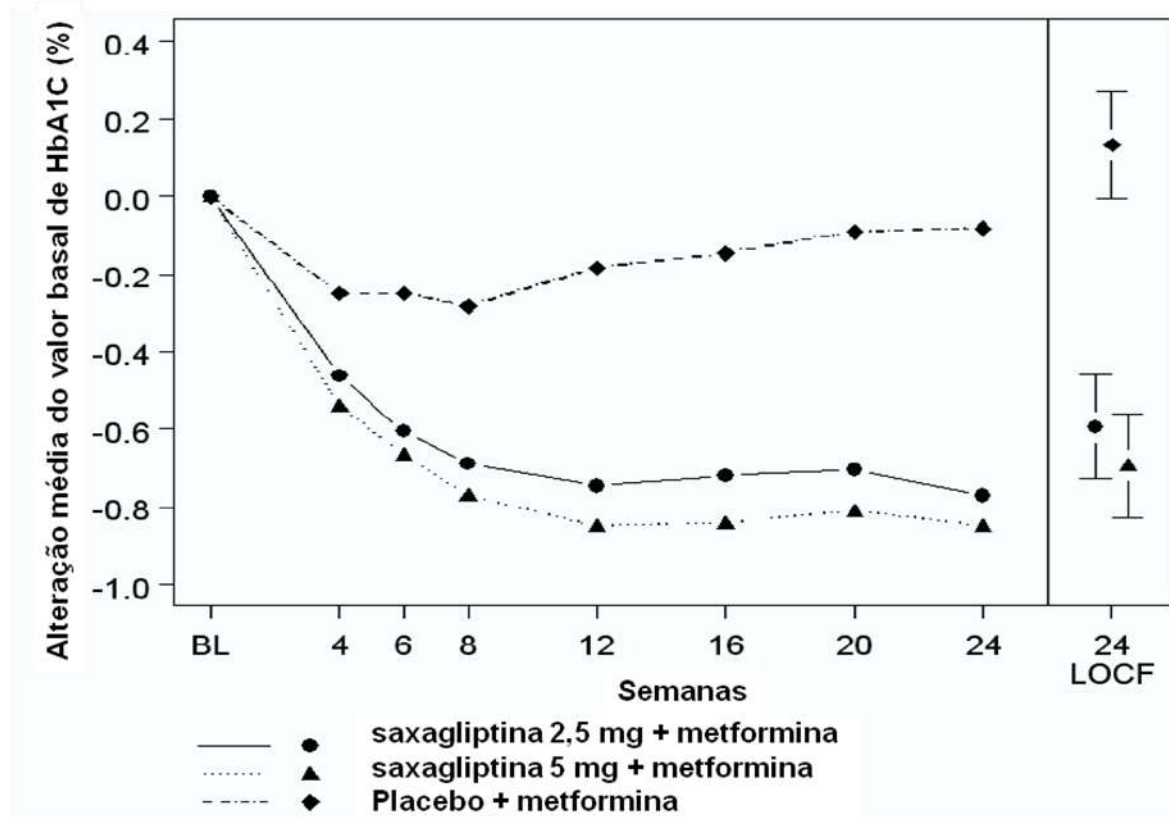
* População com intenção de tratar usando última observação no estudo ou última observação antes do tratamento de resgate com pioglitazona para pacientes que precisaram de resgate.

[†] Média ajustada dos mínimos quadrados do valor basal.

[‡] p <0,0001 comparado ao placebo + metformina

[§] p <0,05 comparado ao placebo + metformina

Figura 1- Alteração média do valor basal em HbA1c em um estudo placebo-controlado de saxagliptina em adição ao tratamento com metformina de liberação imediata*



*Inclui pacientes com valores basais e da 24ª semana

Os valores da 24ª semana incluem população com intenção de tratar usando última observação no estudo antes do tratamento de resgate com pioglitazona para pacientes que precisaram de resgate. Alteração média do valor basal é ajustada para o valor basal.

Terapia combinada de adição de saxagliptina com metformina de liberação imediata versus terapia combinada de adição de glipizida com metformina de liberação imediata

Um total de 858 pacientes com diabetes tipo 2 e controle glicêmico inadequado ($A1c > 6,5\%$ e $\leq 10\%$) com metformina de liberação imediata isolada foi randomizado em terapia de adição duplo cega com saxagliptina ou glipizida em um estudo com duração de 52 semanas. Para participarem do estudo, os pacientes deveriam estar em uma dose estável de metformina de liberação imediata (no mínimo 1500 mg por dia) por pelo menos 8 semanas.

Os pacientes que atendiam os critérios de elegibilidade foram incluídos em um período introdutório com placebo, simples-cego, de duas semanas, com dieta e exercício durante o qual receberam metformina de liberação imediata (1500-3000 mg com base em sua dose pré-estudo). Seguindo o período introdutório, os

pacientes elegíveis foram randomizados para 5 mg de saxagliptina ou 5 mg de glipizida em adição a dose aberta atual de metformina de liberação imediata. Os pacientes no grupo de glipizida e metformina de liberação imediata foram submetidos a titulação duplo-cega da dose de glipizida durante as primeiras 18 semanas do estudo até uma dose máxima de glipizida de 20 mg por dia. A titulação foi baseada em um objetivo de $GJ \leq 110$ mg /dL ou a dose de glipizida tolerável mais alta. Cinquenta por cento (50%) dos pacientes tratados com glipizida foram titulados para 20 mg de dose diária; 21% dos pacientes tratados com glipizida tiveram uma dose diária final de glipizida de 5 mg ou menos. A dose diária final média de glipizida foi de 15 mg.

Após 52 semanas de tratamento, a saxagliptina e glipizida resultaram em reduções médias similares no valor basal em A1c quando adicionada à terapia com metformina de liberação imediata (Tabela 3). Esta conclusão pode ser limitada a pacientes com A1c basal comparável aos do estudo (91% dos paciente tiveram A1c basal < 9%).

A partir de um peso corpóreo basal de 89 kg, houve uma redução média estatisticamente significativa de 1,1 kg em pacientes tratados com saxagliptina em comparação com um ganho médio de peso de 1,1 kg em pacientes tratados com glipizida ($p < 0,0001$).

Tabela 3: Parâmetros glicêmicos na semana 52 em um estudo de controle ativo de saxagliptina versus glipizida em combinação com metformina de liberação imediata*.

Parâmetro de eficácia	saxagliptina 5 mg + metformina N=428	glipizida titulada + metformina N=430
Hemoglobina A1c (%)	N=423	N=423
Valor basal (médio)	7,7	7,6
Alteração do valor basal (média ajustada [†])	-0,6	-0,7
Diferença em relação à glipizida mais metformina (média ajustada [†])	0.1	
Intervalo de Confiança 95%	(-0,02, 0,2) [‡]	
Glicose plasmática de jejum (mg/dL)	N=420	N=420
Valor basal (médio)	162	161
Alteração do valor basal (média ajustada [†])	-9	-16
Diferença em relação à glipizida mais metformina (média ajustada [†])	6	
Intervalo de Confiança 95%	(2, 11) [§]	

* População com intenção de tratar usando última observação no estudo.

† Média ajustada dos mínimos quadrados do valor basal.

‡ saxagliptina mais metformina é considerada não inferior à glipizida mais metformina porque o limite superior deste intervalo de confiança é menor do que a margem de não inferioridade preestabelecida de 0,35%.

§ Significância não testada.

Terapia combinada de adição de saxagliptina com insulina (com ou sem metformina de liberação imediata).

Um total de 455 pacientes com diabetes tipo 2 participou deste estudo randomizado de 24 semanas, duplo-cego, controlado com placebo, para avaliar a eficácia e segurança de saxagliptina em combinação com a insulina em pacientes com controle glicêmico inadequado ($A1C \geq 7,5\%$ e $\leq 11\%$) com insulina isolada ($n = 141$) ou insulina em combinação com uma dose estável de metformina de liberação imediata ($n = 314$). Os pacientes precisavam estar em uma dose estável de insulina (≥ 30 a ≤ 150 unidades diárias), com variação $\leq 20\%$ da dose diária total por ≥ 8 semanas antes da triagem. Os pacientes estavam sob insulina de ação intermediária ou longa (basal) ou insulina pré-misturada. Os pacientes utilizando insulina de ação curta foram excluídos a menos que a insulina de ação curta fosse administrada como parte de uma insulina pré-misturada.

Os pacientes que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos em um período introdutório simples-cego de quatro semanas, com dieta, exercício e placebo, durante o qual receberam insulina (e metformina de liberação imediata, se aplicável) com a sua dose pré estudo. Após este período introdutório, os pacientes elegíveis foram randomizados para saxagliptina 5 mg ou placebo. As doses das terapias antidiabéticas permaneceram estáveis, mas os pacientes foram resgatados e foi permitido o ajuste do esquema de insulina, se as metas glicêmicas específicas não fossem alcançadas ou se o investigador notasse que o paciente tivesse aumentado por si só a dose de insulina por $> 20\%$. Os dados após resgate foram excluídos das análises de eficácia primárias.

A terapia de adição com saxagliptina 5 mg proporcionou melhora significativa em relação ao valor basal até a semana 24 na A1C e GPP em comparação à adição de placebo (Tabela 4). Reduções médias similares na A1C *versus* placebo foram observadas para pacientes utilizando saxagliptina 5 mg em adição à insulina isolada e saxagliptina 5 mg em adição à insulina em combinação com metformina de liberação imediata ($-0,4\%$ e $-0,4\%$, respectivamente). A porcentagem de pacientes que interromperam o tratamento devido perda de controle glicêmico ou que foram resgatados, foi de 23% no grupo saxagliptina e 32% no grupo de placebo.

A dose média diária de insulina no valor basal foi 53 unidades em pacientes tratados com saxagliptina 5 mg e 55 unidades em pacientes tratados com placebo. A alteração média em relação ao valor basal na dose diária de insulina foi 2 unidades para o grupo saxagliptina 5 mg e 5 unidades para o grupo placebo.

Tabela 4: Parâmetros glicêmicos na semana 24 em um estudo placebo controlado de saxagliptina como terapia de adição à insulina*.

Parâmetro de Eficácia	saxagliptina 5 mg + insulina (+/- metformina) N=304	Placebo + insulina (+/- metformina) N=151
Hemoglobina A1C (%)	N=300	N=149
Valor basal (médio)	8.7	8.7
Alteração do valor basal (média ajustada [†])	-0.7	-0.3
Diferença do placebo (média ajustada [†])	-0.4 [‡]	
Intervalo de Confiança 95%	(-0,6, -0,2)	
Porcentagem de pacientes que atingiram A1C <7%	17% (52/300)	7% (10/149)
Glicemia de jejum (mg/dL)	N=300	N=149
Valor basal (médio)	173	173
Alteração do valor basal (média ajustada [†])	- 10	- 6
Diferença do placebo (média ajustada [†])	- 4	
Intervalo de Confiança 95%	(-13, 5)	
Glicemia pós-prandial após 2 horas (mg/dL)	N=262	N=129
Valor basal (médio)	251	255
Alteração do valor basal (média ajustada [†])	-27	-4
Diferença do placebo (média ajustada [†])	-23 [§]	
Intervalo de Confiança 95%	(-37, -9)	

* População com intenção de tratar usando a última observação sobre o estudo ou última observação antes da terapia de resgate com insulina para pacientes precisando de resgate.

† Média ajustada dos mínimos quadrados para o valor basal e uso de metformina no valor basal.

‡ Valor de p <0,0001 comparado ao placebo mais insulina.

§ Valor de p < 0,05 comparado ao placebo mais insulina.

Terapia combinada de adição de saxagliptina com metformina mais sulfonilureia

Um total de 257 pacientes com diabetes tipo 2 participou deste estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, para avaliar a eficácia e a segurança de saxagliptina em combinação com metformina mais uma sulfonilureia em pacientes com controle glicêmico inadequado ($HbA1c \geq 7\%$ e $\leq 10\%$). Os pacientes estavam em uma dose estável combinada de metformina de liberação prolongada ou de liberação imediata (na dose máxima tolerada, com a dose mínima para a inclusão no estudo sendo 1500 mg) e sulfonilureia (na dose máxima tolerada, com a dose mínima para a inclusão no estudo sendo $\geq 50\%$ da dose máxima recomendada) durante pelo menos oito semanas antes do recrutamento.

Os pacientes que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos em um período de recrutamento de 2 semanas para permitir a avaliação dos critérios de inclusão/exclusão. Após o período de recrutamento de 2 semanas, os pacientes elegíveis foram randomizados para saxagliptina duplo-cego (5 mg uma vez ao dia) ou placebo duplo-cego durante 24 semanas. Durante o período de 24 semanas em tratamento duplo cego, os pacientes estavam recebendo metformina e sulfonilureia com a mesma dose constante verificada durante o recrutamento. A dose de sulfonilureia poderia ser diminuída uma vez no caso de um evento hipoglicêmico grave ou eventos hipoglicêmicos recorrentes não graves. Na ausência de hipoglicemia, foi proibida a titulação (aumento ou diminuição) da medicação em estudo durante o período de tratamento.

A saxagliptina, em combinação com metformina mais uma sulfonilureia, proporcionou melhora significativas na A1c e GPP comparado ao placebo em combinação com metformina mais uma sulfonilureia (Tabela 4).

Tabela 4: Parâmetros glicêmicos na semana 24 em um estudo controlado com placebo de saxagliptina como terapia combinada de adição com metformina mais sulfonilureia*.

Parâmetro de Eficácia	saxagliptina 5 mg + metformina mais sulfonilureia N=129	Placebo + metformina mais sulfonilureia N=128
Hemoglobina A1c (%)	N=127	N=127
Valor basal (média)	8,4	8,2
Variação a partir do valor basal (média ajustada [†])	-0,7	-0,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [†])	-0,7 [‡]	
Intervalo de Confiança de 95%	(-0,9, -0,5)	
Porcentagem de pacientes que atingiram A1c < 7%	31% [§] (39/127)	9% (12/127)
Glicemia de jejum (mg/dL)	N=121	N=123
Valor basal (média)	162	155
Variação a partir do valor basal (média ajustada [†])	-5	3
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [†])	-8 [¶]	
Intervalo de Confiança de 95%	(-17, 1)	
Glicemia pós-prandial de 2 horas (mg/dL)	N=115	N=113
Valor basal (média)	268	262
Variação a partir do valor basal (média ajustada [†])	-12	5
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [†])	-17 [#]	
Intervalo de Confiança de 95%	(-32, -2)	

* População com intenção de tratar usando última observação antes da interrupção do tratamento.

[†] Média ajustada dos mínimos quadrados do valor basal.

[‡] p < 0,0001 comparado ao placebo + metformina mais sulfonilureia.

[§] Significância não testada.

[¶] Não estatisticamente significativa.

[#] Valor de p < 0,05 comparado ao placebo + metformina mais sulfonilureia.

Segurança cardiovascular

No estudo para avaliação da saxagliptina em desfechos cardiovasculares, do inglês: *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus–Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR-TIMI) 53*, o efeito da saxagliptina na ocorrência de eventos de doença cardiovascular (DCV) grave foi avaliado em 16492 pacientes adultos com diabetes tipo 2 que tinham DCV estabelecida ou múltiplos fatores de risco para doença vascular, incluindo pacientes com insuficiência renal moderada ou grave. Os pacientes com > 40 anos de idade, diagnosticados com diabetes tipo 2, com A1c > 6,5% e ainda com DCV estabelecida ou múltiplos fatores de risco cardiovasculares foram selecionados.

Os pacientes foram randomizados para placebo (n=8212) ou saxagliptina (5mg ou 2,5mg para pacientes com insuficiência renal moderada ou grave) uma vez ao dia (n=8280). A randomização para o grupo saxagliptina e placebo foi estratificada por risco CV com 3533 pacientes (21,4%) com fatores de risco CV somente e 12959 pacientes (78,6%) com DCV estabelecida e por insuficiência renal, incluindo 13.916 indivíduos (84,4%) com função renal normal ou insuficiência renal leve, 2240 indivíduos (13,6%) com insuficiência renal moderada e 336 indivíduos (2,0%) com insuficiência renal grave. Os pacientes com DCV estabelecida foram definidos pelo histórico de doença cardíaca isquêmica, doença vascular periférica ou acidente vascular cerebral isquêmico. Os pacientes com fatores de risco CV somente tinham a idade como fator de risco CV (homens $\geq$ 55 anos e mulheres $\geq$ 60 anos) adicionado de pelo menos um dos fatores de risco adicional, dislipidemia, hipertensão ou tabagismo.

As características demográficas e basais dos indivíduos foram balanceadas entre os grupos saxagliptina e placebo. A população do estudo era 67% masculina e 33% feminina com idade média randomizada de 65 anos de idade. De 16492 pacientes randomizados, 8561 (52%) tinham 65 anos de idade ou mais e 2330 (14%) tinham 75 anos de idade ou mais.

Todos os indivíduos do estudo tinham DM2 em média por 12 anos (mediana = 10,3) e o nível médio da A1c de 8,0 % (mediana = 7,6%). Do total, 25% dos indivíduos tinham níveis basais de A1c < 7%. Os indivíduos foram acompanhados por um período médio de 2 anos (mediana = 2,0).

O uso concomitante de medicação foi similar para os dois grupos de tratamento. Em geral, o uso de medicamentos para diabetes foi consistente com a prática de tratamento local e o programa clínico da saxagliptina (metformina 69%, insulina 41%, sulfonilureia 40% e TZDs 6%). O uso de medicamentos para DCV também foi consistente com a prática de tratamento local (inibidor ECA ou BRAs 79%, estatinas 78%, ácido acetilsalicílico 75%, betabloqueador 62% e medicamentos antiplaquetários sem ácido acetilsalicílico 24%).

Aproximadamente 6% dos indivíduos foram tratados somente com dieta e exercício como tratamento basal. A administração de medicação concomitante foi gerenciada ao longo do estudo pelas diretrizes de controle glicêmico alvo e redução do risco cardiovascular para minimizar as diferenças entre os dois grupos de tratamento, particularmente para o controle da glicemia.

O desfecho primário de segurança e eficácia foi um desfecho composto, consistindo do tempo para primeira ocorrência de qualquer um dos eventos adversos CV graves (MACE, sigla em inglês): morte CV, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral isquêmico não fatal.

O objetivo primário de segurança do estudo foi estabelecer que o limite superior do IC bi-caudal de 95% para a razão do risco estimado, comparando a incidência do desfecho composto por morte CV, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral isquêmico não fatal, observado no grupo saxagliptina daquele observado no grupo placebo foi $< 1,3$.

O objetivo primário de eficácia foi determinar, como avaliação de superioridade, se o tratamento com a saxagliptina comparado ao placebo, quando adicionado à terapia basal atual, resultou em redução significativa no desfecho de eficácia primário MACE.

O primeiro desfecho secundário de eficácia foi um desfecho composto que consistia do tempo para primeira ocorrência de MACE adicionado de hospitalização por insuficiência cardíaca, angina pectoris instável ou revascularização coronária (MACE adicional). O próximo desfecho secundário de eficácia foi determinar se o tratamento com saxagliptina comparado ao placebo, quando adicionado à terapia basal, em indivíduos com DM2 deveria resultar em redução da mortalidade por todas as causas.

A segurança cardiovascular da saxagliptina foi avaliada no estudo SAVOR, o qual estabeleceu que a saxagliptina não aumentou o risco cardiovascular (morte CV, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral isquêmico não fatal) em pacientes com DM2 comparada ao placebo quando adicionados à terapia basal atual (HR 1.00; 95% IC: 0,89, 1,12; $P < 0.001$ para não inferioridade).

O desfecho de eficácia primário não demonstrou diferença estatisticamente significativa em eventos adversos coronários graves para a saxagliptina comparada ao placebo, quando adicionado à terapia basal atual em pacientes com DM2.

Tabela 5: Desfecho primário e secundário de eficácia por grupo de tratamento no estudo SAVOR *

Desfecho de eficácia	Saxagliptina (N=8280)	Placebo (N=8212)	Taxa de risco
----------------------	--------------------------	---------------------	------------------

	Indivíduos com eventos N(%)	Taxa evento por 100 pacientes- ano	Indivíduos com eventos N(%)	Taxa evento por 100 pacientes- ano	relativo (95% de IC) †
Desfecho primário composto MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) ^{‡,§}
Desfecho secundário composto MACE adicional	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) [¶]
Todas as causas de mortalidade	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) [¶]

* População por intenção de tratar

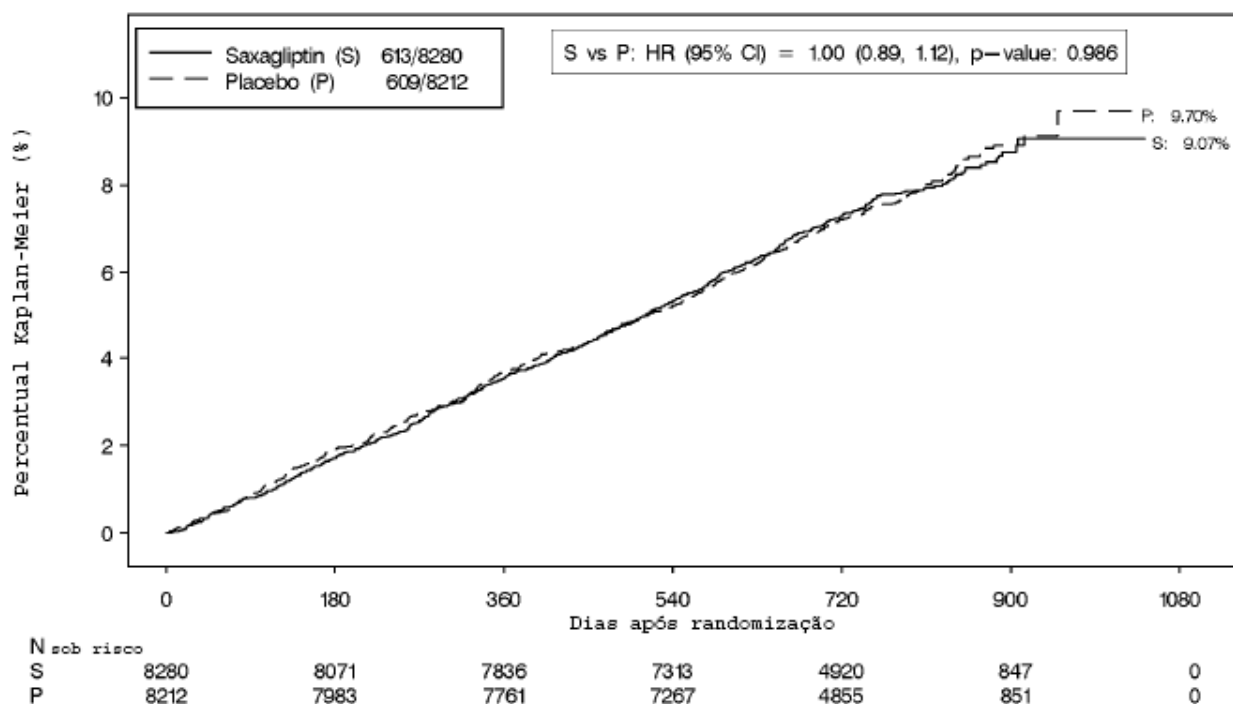
† Taxa de risco relativo ajustada para categoria de função renal basal e categoria de risco DCV basal.

‡ Valor de P <0,001 para não inferioridade (baseado em Taxa de risco relativo <1,3) comparado ao placebo.

§ Valor de P = 0,99 para superioridade (baseado em Taxa de risco relativo <1,0) comparado ao placebo.

¶ Significância não testada

Figura 2 Percentual cumulativo de tempo para o primeiro evento cardiovascular para o desfecho primário composto*



* População avaliada por intenção de tratar

Os eventos acumulados de forma consistente ao longo do tempo e a taxa de eventos para saxagliptina e placebo não tiveram divergência significativa ao longo do tempo.

Um componente do desfecho secundário de eficácia composto, hospitalização por insuficiência cardíaca, ocorreu numa taxa maior no grupo saxagliptina (3,5%), comparado ao grupo placebo (2,8%) com significância estatística nominal (ex.: sem ajuste para teste de múltiplos desfechos) favorecendo placebo [HR = 1.27; (95% de IC 1.07, 1.51); P = 0.007]. Os fatores clinicamente relevantes preditivos de risco relativo aumentado no tratamento com a saxagliptina não puderam ser definitivamente identificados. Os indivíduos com alto risco de hospitalização por insuficiência cardíaca, independente do tratamento designado, puderam ser identificados pelos fatores de risco conhecidos para insuficiência cardíaca como histórico de insuficiência cardíaca ou comprometimento da função renal basal. Entretanto, os indivíduos tratados com saxagliptina com histórico de insuficiência cardíaca ou função renal basal comprometida não tiveram risco relativo aumentado comparado ao placebo para os desfechos de eficácia compostos primários e secundários ou todas as causas de mortalidade.

Não foi observado aumento no risco para o desfecho primário de eficácia entre saxagliptina e placebo em nenhum dos subgrupos: DCV, fatores de risco múltiplos para DCV, insuficiência renal leve, moderada ou

grave, idade, gênero, raça, região, duração da diabetes tipo 2, histórico de insuficiência cardíaca, A1c basal, razão albumina/creatinina, medicação antidiabética basal ou uso de estatina, ácido acetilsalicílico, inibidores ECA, BRAs, beta-bloqueadores ou medicamentos antiplaquetários.

Apesar do gerenciamento ativo de terapias antidiabéticas concomitantes em ambos os braços do estudo, níveis médios de A1c foram mais baixos no grupo saxagliptina comparado ao grupo placebo no ano 1 (7,6% versus 7,9%, diferença de -0,35% [95% de IC: -0,38, -0,31]) e no ano 2 (7,6% versus 7,9%, diferença de -0,30% [95% de IC: -0,34, -0,26]). A proporção de indivíduos com A1c <7% no grupo saxagliptina comparado ao placebo foi de 38% versus 27% no ano 1 e 38% versus 29 % no ano 2.

A saxagliptina resultou em menor necessidade de início novos tratamentos ou aumento da terapia antidiabética oral atual ou insulina quando comparada ao placebo. A melhora na A1c e a proporção de indivíduos que alcançaram a A1c alvo entre os indivíduos tratados com saxagliptina foi observada, apesar da baixa taxa de ajuste para aumento da medicação ou início de novo medicamento antidiabéticos ou insulina quando comparada ao placebo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

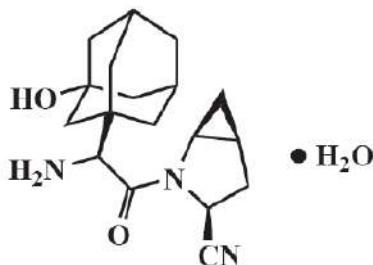
O tratamento com saxagliptina em combinação com metformina de liberação prolongada produz uma redução na glicose plasmática de jejum média em 2 semanas, que é o primeiro tempo de medida no estudo. Em estudos com pacientes diabéticos, uma dose oral única de saxagliptina 2,5 mg ou mais produziu um decréscimo da atividade da DPP-4 plasmática 15 minutos após a dose com efeito sustentado durante as 24 horas do intervalo de dose.

Os comprimidos de KOMBIGLYZE XR (saxagliptina + cloridrato de metformina liberação prolongada) contêm dois fármacos hipoglicemiantes orais utilizados no tratamento do diabetes tipo 2: saxagliptina e cloridrato de metformina.

saxagliptina

A saxagliptina é um inibidor ativo por via oral da enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4).

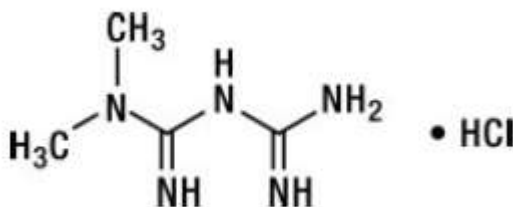
A saxagliptina monohidratada é descrita quimicamente como: (1S,3S,5S)- 2- [(2S)- 2- amino-2- (3- hidroxitriciclo [3.3.1.1^{3,7}] dec- 1- il)acetil]- 2- azabicyclo [3.1.0] hexano- 3- carbonitrila monohidratada ou (1S,3S,5S)- 2- [(2S)- 2- amino- 2- (3- hidroxi- 1- adamantan- 1- il)acetil]- 2- azabicyclo[3.1.0]hexano- 3- carbonitrila hidratada. A fórmula empírica é $C_{18}H_{25}N_3O_2 \cdot H_2O$ e o peso molecular é 333,43. A fórmula estrutural é:



A saxagliptina monohidratada é um pó cristalino branco a amarelo claro ou marrom claro, não higroscópico. É pouco solúvel em água à temperatura de $24^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, altamente solúvel em acetato de etila e solúvel em metanol, etanol, álcool isopropílico, acetonitrila, acetona e polietilenoglicol 400 (PEG 400).

cloridrato de metformina

O cloridrato de metformina (cloridrato de N,N-dimetilbiguanida) é um composto cristalino branco a esbranquiçado, com fórmula molecular de $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ e peso molecular de 165,63. O cloridrato de metformina é muito solúvel em água, ligeiramente solúvel em álcool, e é praticamente insolúvel em acetona, éter e clorofórmio. O pKa da metformina é 12,4. O pH de uma solução aquosa a 1% de cloridrato de metformina é 6,68. A fórmula estrutural é:



Os componentes biologicamente inertes do comprimido podem, ocasionalmente, permanecer intactos durante o trânsito GI e serem eliminados nas fezes como uma massa macia e hidratada.

Mecanismo de ação**KOMBIGLYZE XR**

KOMBIGLYZE XR combina dois agentes hipoglicemiantes com mecanismos de ação complementares para melhorar o controle glicêmico em pacientes adultos com diabetes tipo 2: saxagliptina, um inibidor da DPP4, e cloridrato de metformina, um membro da classe das biguanidas.

saxagliptina

Concentrações aumentadas dos hormônios incretínicos como o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e do polipeptídeo insulínico glicose-dependente (GIP) são liberadas do intestino delgado para a corrente sanguínea em resposta a uma refeição. Esses hormônios causam a liberação de insulina das células beta pancreáticas de modo glicose-dependente, mas são inativados pelas enzimas DPP-4 dentro de minutos. Além disso, o GLP-1 também diminui a secreção de glucagon pelas células pancreáticas *alfa* reduzindo a produção hepática de glicose. Em pacientes com diabetes tipo 2, as concentrações de GLP-1 estão reduzidas, mas a resposta da insulina ao GLP-1 é preservada. A saxagliptina é um inibidor competitivo da DPP-4 que desacelera a inativação dos hormônios incretínicos, aumentando suas concentrações na circulação sanguínea e reduzindo as concentrações de glicose em jejum e pós-prandial de modo glicose-dependente em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

cloridrato de metformina

A metformina é um agente hipoglicemiante que melhora a tolerância à glicose em pacientes com diabetes tipo 2, reduzindo a glicose plasmática basal e pós-prandial. A metformina diminui a produção hepática de glicose, diminui a absorção intestinal de glicose e melhora a sensibilidade à insulina pelo aumento da captação e utilização de glicose periférica. Ao contrário de sulfonilureias, a metformina não produz hipoglicemia em pacientes com diabetes tipo 2 ou indivíduos normais (exceto em circunstâncias especiais [vide item 5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES]) e não causa hiperinsulinemia. No tratamento com metformina, a secreção de insulina mantém-se inalterada, enquanto níveis de insulina em jejum e a resposta de insulina plasmática ao longo do dia podem de fato diminuir.

Propriedades Farmacodinâmicas

Melhora no controle da glicemia

saxagliptina

Nos pacientes com diabetes do tipo 2, a administração de saxagliptina levou à inibição da atividade da enzima DPP-4 durante um período de 24 horas. Após uma carga oral de glicose ou uma refeição, esta inibição da DPP-4 resultou em um aumento de 2 a 3 vezes dos níveis de GLP1 e GIP ativos circulantes, diminuiu as concentrações de glucagon e aumentou a secreção de insulina glicose-dependente das células beta pancreáticas. O aumento da insulina e a diminuição do glucagon foram associados a uma menor concentração de glicose em jejum e reduziram a excursão da glicose após uma carga oral de glicose ou uma refeição.

Eletrofisiologia cardíaca

saxagliptina

Em um ensaio randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, cruzado de quatro braços, com comparador de ativo usando moxifloxacino em 40 indivíduos saudáveis, a saxagliptina não foi associada com prolongamento clinicamente significativo do intervalo QTc ou frequência cardíaca em doses de até 40 mg (8 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos).

Propriedades Farmacocinéticas

KOMBIGLYZE XR

A bioequivalência e o efeito da alimentação em KOMBIGLYZE XR foram caracterizados sob dieta de baixa caloria. A dieta de baixa caloria consistiu de 324 kcal com composição de 11,1% de proteínas, 10,5% de gordura e 78,4% de carboidratos. Os resultados dos estudos de bioequivalência em voluntários saudáveis demonstraram que os comprimidos de KOMBIGLYZE XR são bioequivalentes à coadministração da combinação de doses correspondentes de saxagliptina (ONGLYZA®) e cloridrato de metformina de liberação prolongada em comprimidos individuais com alimentação.

saxagliptina

A farmacocinética da saxagliptina e de seu metabólito ativo, 5-hidroxi-saxagliptina, foram similares em indivíduos saudáveis e em pacientes com *diabetes* mellitus tipo 2. Os valores de concentração plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) e área sob a curva (AUC) da saxagliptina e de seu metabólito ativo aumentaram proporcionalmente no intervalo de dose de 2,5 mg a 400 mg. Após uma dose oral única de 5 mg de saxagliptina em indivíduos saudáveis, os valores de AUC plasmática média para a saxagliptina e o seu metabólito ativo foram 78 ng·h/mL e 214 ng·h/mL, respectivamente. Os valores plasmáticos correspondentes de $C_{\text{máx}}$ foram 24 ng/mL e 47 ng/mL, respectivamente. A variação média (CV%) para a AUC e $C_{\text{máx}}$ para ambos, saxagliptina e seu metabólito ativo, foi inferior a 25%.

Nenhum acúmulo apreciável foi observado da saxagliptina e de seu metabólito ativo com repetidas doses únicas diárias em qualquer nível de dose. Nenhuma dependência de dose e de tempo foi observada na depuração da saxagliptina e de seu metabólito ativo durante 14 dias, administrando doses diárias de saxagliptina que variaram entre 2,5 mg e 400 mg.

cloridrato de metformina

A $C_{\text{máx}}$ da metformina de liberação prolongada é atingida em um valor mediano de 7 horas e uma faixa de 4 a 8 horas. No estado de equilíbrio, a AUC e $C_{\text{máx}}$ são menos do que dose-proporcionais para a metformina de liberação prolongada dentro do intervalo de 500 a 2000 mg. Depois de repetidas administrações de metformina de liberação prolongada, a metformina não se acumula no plasma. A metformina é excretada inalterada na urina e não sofre metabolismo hepático. O pico dos níveis plasmáticos dos comprimidos de metformina de liberação prolongada são aproximadamente 20% menores comparados com em comprimidos de metformina de liberação imediata na mesma dose, no entanto, a extensão da absorção (medida pela AUC) é similar entre os comprimidos de liberação prolongada e liberação imediata.

Absorção

saxagliptina

O tempo médio para a concentração máxima ($T_{\text{máx}}$) após a administração de uma dose oral de 5 mg uma vez ao dia foi de 2 horas para saxagliptina e 4 horas para o seu metabólito ativo. A administração com uma refeição rica em gorduras resultou em um aumento no $T_{\text{máx}}$ da saxagliptina de aproximadamente 20 minutos em relação ao jejum. Houve um aumento de 27% na AUC da saxagliptina quando administrada com uma refeição, em comparação com condições de jejum. A

saxagliptina pode ser administrada com ou sem alimentos. Os alimentos não têm efeito significativo na farmacocinética da saxagliptina quando administrado como comprimidos de KOMBIGLYZE XR.

cloridrato de metformina

Após uma dose única oral de metformina de liberação prolongada, a $C_{\text{máx}}$ é atingida com um valor médio de 7 horas e um intervalo de 4 a 8 horas. Embora a extensão da absorção de metformina (como determinado pela AUC) de comprimidos de liberação prolongada tenha aumentado aproximadamente 50% quando administrado com alimentos, não houve efeito dos alimentos na $C_{\text{máx}}$ e $T_{\text{máx}}$ de metformina. Ambas as refeições com altos ou baixos índices de gordura apresentaram o mesmo efeito sobre a farmacocinética da metformina de liberação prolongada. Os alimentos não tem efeito significativo na farmacocinética da metformina quando administrado como comprimidos de KOMBIGLYZE XR.

Distribuição

saxagliptina

A ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* da saxagliptina e do seu metabólito ativo no soro humano está abaixo dos níveis mensuráveis. Por isso, não é esperado que se altere a disposição da saxagliptina com mudanças nos níveis de proteínas sanguíneas em vários estados da doença (por exemplo, insuficiência renal ou hepática).

cloridrato de metformina

Estudos de distribuição com metformina de liberação prolongada, não foram realizados, porém o volume de distribuição aparente (V/F) da metformina após doses orais únicas de metformina 850 mg de liberação imediata foi em média 654 ± 358 L. A metformina liga-se de forma não significativa às proteínas plasmáticas, ao contrário das sulfonilureias, que estão mais de 90% ligadas às proteínas. Frações de metformina são encontradas dentro dos eritrócitos ao longo do tempo. A metformina é ligada de forma não significativa a proteínas plasmáticas e, por isso, menos predisposta a interagir com medicamentos altamente ligados a proteínas como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol e probenecida, quando comparada às sulfonilureias, que são extensivamente ligadas às proteínas séricas.

Metabolismo

saxagliptina

O metabolismo da saxagliptina é mediado, principalmente, pelos citocromos P450 3A4/5 (CYP3A4/5). O metabólito ativo da saxagliptina também é inibidor da DPP-4, apresentando a metade da potência da saxagliptina. Portanto, fortes inibidores e indutores dos CYP3A4/5 alterarão a farmacocinética da saxagliptina e de seu metabólito ativo (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

cloridrato de metformina

Estudos de dose única intravenosa em indivíduos normais demonstram que a metformina é excretada inalterada na urina e não sofre metabolismo hepático (não foram identificados metabólitos em humanos) ou excreção biliar.

Não foram realizados estudos de metabolismo com comprimidos de metformina de liberação prolongada.

Excreção

saxagliptina

A saxagliptina é eliminada por ambas as vias: renal e hepática. Após uma dose única de 50 mg de ¹⁴C-saxagliptina, 24%, 36% e 75% da dose foram excretadas na urina como saxagliptina, seu metabólito ativo e radioatividade total, respectivamente. A média da depuração renal da saxagliptina (~230 mL/min) foi maior do que a velocidade média estimada de filtração glomerular (~120 mL/min), sugerindo alguma excreção renal ativa. Um total de 22% da radioatividade administrada foi recuperado nas fezes, o que representa a fração da dose da saxagliptina excretada pela bile e/ou do fármaco não absorvido no trato gastrointestinal. Após uma dose oral única de saxagliptina 5 mg a indivíduos saudáveis, a meia-vida plasmática terminal média ($t_{1/2}$) para saxagliptina e seu metabólito ativo foi de 2,5 e 3,1 horas, respectivamente.

cloridrato de metformina

A depuração renal é aproximadamente 3,5 vezes maior do que o *clearance* de creatinina, o que indica que a secreção tubular é a principal via de eliminação da metformina. Após administração oral, aproximadamente

90% da metformina absorvida é eliminada por via renal nas primeiras 24 horas, com uma meia-vida de eliminação plasmática de aproximadamente 6,2 horas. No sangue, a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 17,6 horas, sugerindo que a massa de eritrócitos pode ser um compartimento de distribuição.

Populações especiais

- Insuficiência Renal

Nos pacientes com função renal diminuída (com base na medida da creatinina), as meias-vida da metformina plasmática e sanguínea são prolongadas e a depuração renal diminui proporcionalmente à diminuição do *clearance* de creatinina. O uso de metformina em pacientes com insuficiência renal aumenta o risco de acidose láctica. Devido ao fato de KOMBIGLYZE XR conter metformina, KOMBIGLYZE XR é contraindicado a pacientes com insuficiência renal [vide itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES].

- Insuficiência hepática

Nenhum estudo de farmacocinética foi realizado em pacientes com insuficiência hepática. O uso de metformina em pacientes com insuficiência hepática foi associado a alguns casos de acidose láctica. Devido ao fato de KOMBIGLYZE XR conter metformina, KOMBIGLYZE XR não é recomendado a pacientes com insuficiência hepática (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

- Índice de massa corporal

saxagliptina

Nenhum ajuste de dose é recomendado baseado no IMC. O IMC não foi identificado como variável significativa no *clearance* aparente da saxagliptina ou do seu metabólito ativo em uma análise farmacocinética populacional.

- Sexo**saxagliptina**

Não há recomendação de ajuste de dose baseado no sexo do paciente. Não foi observada diferença significativa na farmacocinética da saxagliptina entre homens e mulheres. Comparado aos homens, as mulheres obtiveram valores de exposição (AUC) do metabólito ativo da saxagliptina 25% maiores, mas é improvável que essa diferença possua relevância clínica. O sexo do paciente não foi identificado como uma variante significativa no *clearance* da saxagliptina ou do seu metabólito ativo em uma análise farmacocinética populacional.

cloridrato de metformina

Os parâmetros farmacocinéticos não diferiram significativamente entre sujeitos normais e pacientes com diabetes do tipo 2 quando analisados de acordo com o sexo (homens=19, mulheres=16). Similarmente, em estudos clínicos controlados em pacientes com diabetes do tipo 2, o efeito hipoglicemiante da metformina foi comparável em homens e mulheres.

- Idosos**saxagliptina**

Não há recomendação de ajuste de dose baseado apenas na idade. Indivíduos idosos (65 – 80 anos) obtiveram valores geométricos médios 23% e 59% maiores de $C_{máx}$ e AUC médias, respectivamente, para saxagliptina em relação a indivíduos jovens (18-40 anos). As diferenças observadas na farmacocinética do metabólito ativo da saxagliptina entre indivíduos idosos e jovens normalmente refletiu as diferenças ocorridas na farmacocinética da saxagliptina. A diferença entre a farmacocinética da saxagliptina e de seu metabólito ativo em indivíduos jovens e idosos provavelmente é decorrente de fatores múltiplos incluindo declínio da função renal e da capacidade metabólica conforme aumenta a idade. A idade não foi identificada como uma variante significativa no *clearance* aparente da saxagliptina ou do seu metabólito ativo em uma análise farmacocinética populacional.

cloridrato de metformina

Dados limitados de estudos controlados de farmacocinética da metformina em indivíduos idosos saudáveis sugerem que a depuração plasmática total da metformina é diminuída, a meia-vida é prolongada e $C_{\text{máx}}$ é aumentada em comparação com indivíduos jovens saudáveis. A partir destes dados, parece que a alteração na farmacocinética da metformina com a idade é principalmente explicada por uma mudança na função renal.

KOMBIGLYZE XR não deve ser iniciado em pacientes de qualquer idade, a não ser que a medida do *clearance* de creatinina demonstrar que a função renal está normal (vide item 5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES).

- Pacientes pediátricos

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

- Raça e etnicidade

saxagliptina

Não há recomendação de ajuste de dose baseado na raça do paciente. Em uma análise de modelo experimental comparou-se a farmacocinética da saxagliptina e de seu metabólito ativo em 309 indivíduos brancos e 105 indivíduos de outra raça que não a branca (consistindo em um grupo de 6 raças). Não foi observada diferença significativa na farmacocinética da saxagliptina entre as duas populações.

cloridrato de metformina

Nenhum estudo de parâmetros farmacocinéticos da metformina foi realizado de acordo com a raça. Em estudos clínicos controlados com metformina em pacientes com diabetes tipo 2, o efeito hipoglicemiante foi semelhante em brancos (n = 249), negros (n = 51) e hispânicos (n = 24).

Dados de segurança pré-clínica

Carcinogênese, mutagênese e problemas de fertilidade

KOMBIGLYZE XR

Não foram realizados estudos em animais com KOMBIGLYZE XR para avaliar a carcinogênese, mutagênese, ou diminuição da fertilidade. Os dados seguintes são baseados em conclusões de estudos realizados com saxagliptina e metformina individualmente.

saxagliptina

A saxagliptina não induziu tumores em camundongos (50, 250 e 600 mg/kg) ou ratos (25, 75, 150 e 300 mg/kg) nas doses mais altas avaliadas. As doses mais altas avaliadas em camundongos foram equivalentes a aproximadamente 870 (machos) e 1165 (fêmeas) vezes a exposição em humanos, na dose humana recomendada de 5 mg/dia. Em ratos, as exposições foram aproximadamente 355 (machos) e 2217 (fêmeas) vezes a dose máxima recomendada para humanos.

A saxagliptina não se demonstrou clastogênica ou mutagênica com ou sem ativação metabólica em um ensaio bacteriano de Ames *in vitro*, um ensaio citogenético *in vitro* em linfócitos humanos primários, um ensaio oral *in vivo* em micronúcleos de ratos, um estudo oral *in vivo* de reparo de DNA em ratos e um estudo oral *in vivo/in vitro* citogenético em linfócitos de sangue periférico de ratos. A saxagliptina não foi mutagênica ou clastogênica baseado nestes estudos combinados. O metabólito ativo não foi mutagênico em um ensaio bacteriano de Ames *in vitro*.

Em estudos de fertilidade em ratos, os machos foram tratados com doses orais por gavagem por duas semanas antes do acasalamento, durante o acasalamento e até o término agendado (aproximadamente quatro semanas no total) e as fêmeas foram tratadas com doses orais por gavagem por duas semanas antes do acasalamento até o 7º dia da gestação. Nenhum efeito adverso na fertilidade foi observado à exposição de aproximadamente 603 (machos) e 776 (fêmeas) vezes a dose máxima recomendada para humanos. Para uma dose de toxicidade materna mais alta, foi observada reabsorção fetal aumentada (aproximadamente 2069 e 6138 vezes a dose máxima recomendada para humanos). Efeitos adicionais no ciclo relacionados à fertilidade, ovulação e implantação, foram observados em aproximadamente 6138 vezes a dose máxima recomendada para humanos.

cloridrato de metformina

Os estudos de longo prazo de carcinogenicidade foram realizados em ratos (duração de 104 semanas) e camundongos (duração de 91 semanas) em doses de até e incluindo 900 mg/kg/dia e 1500 mg/kg/dia, respectivamente. Estas doses são de aproximadamente quatro vezes a dose máxima diária recomendada para humanos de 2000 mg, com base em comparações de área de superfície corporal. Não foram encontradas evidências de carcinogenicidade com metformina em camundongos tanto do sexo masculino quanto feminino. Da mesma forma, não foi observado potencial tumorigênico com metformina em ratos machos. Houve, no entanto, um aumento da incidência de pólipos benignos do estroma uterino em ratas fêmeas tratadas com 900 mg/kg/dia.

Não houve evidência de um potencial mutagênico da metformina nos seguintes testes *in vitro*: teste de Ames (*S. typhimurium*), teste de mutação genética (células de linfoma de camundongo), ou teste de aberrações cromossômicas (linfócitos humanos). Os resultados no teste *in vivo* do micronúcleo de camundongo também foram negativos.

A fertilidade de ratos machos ou fêmeas não foi afetada pela metformina quando administrada em doses tão elevadas quanto 600 mg/kg/dia, que é aproximadamente 3 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos com base em comparações de área de superfície corporal.

Toxicologia animal**saxagliptina**

A saxagliptina produziu alterações na pele nas extremidades de macacos *cynomolgus* (escaras e/ou ulceração de unhas, dedos, escroto e/ou nariz). As lesões cutâneas foram reversíveis com doses ≥ 20 vezes a dose máxima recomendada para humanos, mas em alguns casos eram irreversíveis e necrosantes, com exposições a altas doses. Alterações cutâneas adversas não foram observadas em exposições semelhantes (1 a 3 vezes) à dose máxima recomendada para humanos (5 mg). Correlação clínica a lesões de pele em macacos não foram observadas em ensaios clínicos humanos de saxagliptina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

KOMBIGLYZE XR é contraindicado em pacientes com:

- Doença renal ou insuficiência renal (por exemplo, nível de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL para homens, $\geq 1,4$ mg/dL para mulheres ou *clearance* anormal de creatinina), que também pode resultar de condições tais como colapso cardiovascular (choque), infarto agudo do miocárdio e septicemia.
- Acidose metabólica aguda ou crônica, incluindo cetoacidose diabética, com ou sem coma. A cetoacidose diabética deve ser tratada com insulina.
- Histórico de alguma reação de hipersensibilidade grave, como anafilaxia ou angioedema a qualquer inibidor de DPP-4 ou uma conhecida hipersensibilidade ao cloridrato de metformina (Ver itens 5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS).

KOMBIGLYZE XR deve ser temporariamente descontinuado em pacientes submetidos a estudos radiológicos que envolvem a administração intravascular de material de contraste iodado, porque o uso de tais produtos pode resultar na alteração aguda da função renal (vide item 5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Acidose Láctica

cloridrato de metformina

A acidose láctica é uma rara, mas grave complicação metabólica que pode ocorrer devido ao acúmulo de metformina durante o tratamento com KOMBIGLYZE XR. Quando ocorre, é fatal em aproximadamente 50% dos casos. A acidose láctica pode também ocorrer em associação com algumas condições fisiopatológicas, incluindo diabetes mellitus, e sempre que houver significativa hipoperfusão tecidual e hipoxemia. A acidose láctica é caracterizada por nível elevado de lactato no sangue (> 5 mmol/L), diminuição do pH sanguíneo, distúrbio eletrolítico com *anion gap* aumentado, e um aumento da razão lactato/piruvato. Quando a metformina está associada como causa de acidose láctica, nível plasmático de metformina > 5 µg/mL é geralmente encontrado.

A incidência reportada de acidose láctica em pacientes recebendo cloridrato de metformina é muito baixa (cerca de 0,03 casos por 1.000 pacientes/ano, com aproximadamente 0,015 casos fatais por 1000 pacientes/ano). Em mais de 20.000 pacientes/ano de exposição à metformina em estudos clínicos, não houve relatos de acidose láctica. Os casos relatados ocorreram principalmente em pacientes diabéticos com insuficiência renal significativa, incluindo tanto doença renal intrínseca quanto hipoperfusão renal, muitas

vezes no cenário de múltiplos problemas médicos-cirúrgicos e múltiplas medicações concomitantes. Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva requerendo tratamento farmacológico, em particular aqueles com insuficiência cardíaca congestiva aguda ou instável que estão sob risco de hipoperfusão e hipoxemia, apresentam risco aumentado de acidose láctica. O risco de acidose láctica aumenta com o grau de disfunção renal e com a idade do paciente. O risco de acidose láctica pode, portanto, ser significativamente diminuído através da monitorização regular da função renal em pacientes que tomam metformina e pelo uso da dose mínima eficaz de metformina. Em particular, o tratamento de idosos deve ser acompanhado por uma monitorização cuidadosa da função renal. O tratamento com metformina não deve ser iniciado em pacientes com ≥ 80 anos de idade, salvo quando a medida do *clearance* de creatinina demonstre que a função renal não está reduzida, uma vez que estes pacientes são mais susceptíveis a desenvolverem acidose láctica. Além disso, a metformina deve ser prontamente descontinuada na presença de qualquer condição associada com hipoxemia, desidratação ou sepse. Considerando que a função hepática alterada poder limitar significativamente a capacidade de eliminar lactato, a metformina deve ser evitada em pacientes com evidência clínica ou laboratorial de doença hepática. Os pacientes devem ser advertidos contra o consumo excessivo de álcool, agudo ou crônico, quando em tratamento com metformina, uma vez que o álcool potencializa os efeitos do cloridrato de metformina no metabolismo de lactato. Além disso, a metformina deve ser temporariamente interrompida antes de qualquer estudo radiológico com contraste intravenoso e para qualquer procedimento cirúrgico.

O início da acidose láctica, muitas vezes é sutil e acompanhado apenas por sintomas inespecíficos, como mal-estar, mialgias, dificuldade respiratória, sonolência crescente, e aflição abdominal inespecífica. Pode aparecer associada à hipotermia, hipotensão e bradiarritmias resistentes, com acidose mais evidente. O paciente e médico devem estar cientes da importância de tais sintomas e o paciente deve ser instruído a notificar ao médico imediatamente se algum desses sintomas ocorrerem. A metformina deve ser descontinuada até que a situação seja esclarecida. Os eletrólitos séricos, cetonas, glicose no sangue, e se indicado, o pH do sangue, os níveis de lactato, e mesmo o nível sanguíneo de metformina podem ser úteis. Uma vez que um paciente é estabilizado em qualquer nível de dose de metformina, sintomas gastrointestinais, que são comuns durante o início da terapia, são improváveis de serem relacionados ao medicamento. A ocorrência tardia de sintomas gastrointestinais pode ser devida à acidose láctica ou outra doença grave.

O nível de lactato no plasma venoso em jejum acima do limite superior do normal, mas inferior a 5 mmol/L, em pacientes tomando metformina não indicam, necessariamente, acidose láctica iminente e pode ser explicável por outros mecanismos, como o diabetes mal controlado ou obesidade, atividade física vigorosa ou problemas técnicos no manuseio da amostra.

A suspeita de acidose láctica deve ocorrer em qualquer paciente diabético com acidose metabólica sem evidência de cetoacidose (cetonemia e cetonúria).

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 e medidas gerais de suporte instituídas prontamente. Como o cloridrato de metformina é dialisável (com um *clearance* de até 170 mL/min sob boas condições hemodinâmicas), hemodiálise imediata é recomendada para corrigir a acidose e remover a metformina acumulada. Tal procedimento frequentemente resulta em reversão imediata dos sintomas e recuperação.

Avaliação da função renal

cloridrato de metformina

A metformina é substancialmente excretada pelo rim e o risco de acúmulo de metformina e acidose láctica aumentam com o grau de comprometimento da função renal. Deste modo, KOMBIGLYZE XR é contraindicado em pacientes com insuficiência renal.

Antes do início da terapia com KOMBIGLYZE XR, e pelo menos anualmente, a função renal deve ser avaliada e verificada sua normalidade. Nos pacientes em que o desenvolvimento de disfunção renal é previsto, a função renal deve ser avaliada com mais frequência e KOMBIGLYZE XR deve ser interrompido se houver evidência de insuficiência renal.

Insuficiência hepática

cloridrato de metformina

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

cloridrato de metformina

Em estudos clínicos controlados com metformina de 29 semanas de duração, uma diminuição para nível sérico subnormal de vitamina B12 previamente normal, sem manifestações clínicas, foi observada em aproximadamente 7% dos pacientes. Tal redução, possivelmente devido à interferência com a absorção de vitamina B12 do complexo do fator intrínseco B-12, é, no entanto, muito raramente associada com anemia e

parece ser rapidamente reversível com a descontinuação da metformina ou suplementação com vitamina B12. Medida de parâmetros hematológicos anuais é recomendada em pacientes em tratamento com KOMBIGLYZE XR e qualquer anormalidade aparente deve ser adequadamente investigada e controlada (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Certos indivíduos (aqueles com inadequada ingestão ou absorção de vitamina B12 ou cálcio) parecem ter predisposição para desenvolverem níveis de vitamina B12 subnormais. Nesses pacientes, medidas rotineiras de vitamina B12 sérica - com intervalos de 2 a 3 anos, podem ser úteis.

Consumo de álcool

cloridrato de metformina

O álcool é conhecido por potencializar o efeito da metformina sobre o metabolismo de lactato. Portanto, os pacientes devem ser advertidos contra o consumo excessivo de álcool ao receber KOMBIGLYZE XR.

Procedimentos cirúrgicos

cloridrato de metformina

O uso de KOMBIGLYZE XR deve ser temporariamente suspenso para qualquer procedimento cirúrgico (com exceção de procedimentos menores não associados com o consumo limitado de alimentos e líquidos) e não deve ser reiniciado até que a ingestão oral do paciente seja restabelecida e a função renal tenha sido avaliada como normal.

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

cloridrato de metformina

Um paciente com diabetes tipo 2 previamente bem controlado com KOMBIGLYZE XR que desenvolve anormalidades laboratoriais ou doença clínica (especialmente vaga e mal definida) deve ser imediatamente avaliado para evidência de cetoacidose ou acidose láctica. A avaliação deve incluir eletrólitos séricos e cetonas, glicose no sangue e, se indicado, pH sanguíneo, níveis de lactato, piruvato e metformina. Se a acidose de qualquer forma ocorrer, KOMBIGLYZE XR deve ser imediatamente suspenso e outras medidas corretivas apropriadas devem ser iniciadas.

Uso com medicamentos que podem causar hipoglicemia

saxagliptina

Quando a saxagliptina foi utilizada em combinação com uma sulfonilureia ou insulina, medicamentos que podem causar hipoglicemia, a incidência de hipoglicemia confirmada foi maior que placebo utilizado em combinação com uma sulfonilureia ou insulina (vide 9. REAÇÕES ADVERSAS). Portanto, uma dose mais baixa do secretagogo de insulina ou insulina pode ser necessária para minimizar o risco de hipoglicemia, quando utilizado em combinação com KOMBIGLYZE XR (vide 6. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

cloridrato de metformina

Não ocorreu hipoglicemia em pacientes recebendo metformina isolada sob circunstâncias normais de uso, mas poderia ocorrer quando a ingestão calórica é deficiente, quando exercício vigoroso não é compensado por suplementação calórica ou durante o uso concomitante com outros agentes antiglicêmicos (por exemplo, sulfonilureias e insulina) ou etanol. 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 bloqueadores beta-adrenérgicos.

Medicações concomitantes que afetam a função renal ou a disponibilidade de metformina

cloridrato de metformina

Medicações concomitantes que podem afetar a função renal ou resultar em alteração hemodinâmica significativa ou podem interferir com a disponibilidade de metformina, tais como drogas catiônicas que são eliminados por secreção tubular renal (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS), devem ser usadas com cautela.

Estudos radiológicos com materiais de contraste iodado intravascular

cloridrato de metformina

Estudos de contraste intravascular com materiais iodados podem conduzir a alterações agudas da função renal e têm sido associados com acidose láctica em pacientes recebendo metformina (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES). Portanto, em pacientes nos quais qualquer estudo desta natureza está planejado, KOMBIGLYZE XR deve ser temporariamente interrompido antes ou no momento do procedimento, mantida a

suspensão por 48 horas após o procedimento e reiniciado somente após a função renal ter sido reavaliada e ser considerada normal.

Estados de hipóxia

cloridrato de metformina

Colapso cardiovascular (choque), insuficiência cardíaca congestiva aguda, infarto agudo do miocárdio e outras condições caracterizadas por hipoxemia foram associados com acidose láctica e podem também causar azotemia pré-renal. Quando tais eventos ocorrem em pacientes em tratamento com KOMBIGLYZE XR, a droga deve ser imediatamente interrompida.

Descontrole da glicose sanguínea

cloridrato de metformina

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. KOMBIGLYZE XR pode ser reinstituído após resolução do episódio agudo.

Reações de hipersensibilidade

saxagliptina

Durante a experiência pós-comercialização, as seguintes reações adversas foram relatadas com o uso de saxagliptina, um dos componentes do KOMBIGLYZE XR: reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia e angioedema. Como estas reações são relatadas voluntariamente de uma população do tamanho incerto, não é possível estimar confiantemente sua frequência. Se uma reação de hipersensibilidade grave para saxagliptina é suspeita, interrompa KOMBIGLYZE XR, avalie outras possíveis causas para o evento, e institua um tratamento alternativo para o diabetes (vide itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS – Experiência pós-comercialização).

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, KOMBIGLYZE XR deve ser descontinuado (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS – Experiência pós-comercialização).

No estudo para avaliação da saxagliptina em desfechos vasculares registrados em pacientes com diabetes no estudo SAVOR, a incidência de eventos de pancreatite adjudicados foi de 0,3% em ambos os grupos, pacientes tratados com saxagliptina e pacientes tratados com placebo na população com intenção de tratar (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Gravidez e Lactação

Não existem estudos adequados e bem controlados conduzidos em mulheres grávidas com KOMBIGLYZE XR ou seus componentes individuais. Como os estudos realizados em animais nem sempre são preditivos para as repostas em humanos, KOMBIGLYZE XR deve ser usado durante a gravidez apenas se claramente necessário, assim como outros antidiabéticos.

A administração concomitante de saxagliptina e metformina, em ratas e coelhas grávidas durante o período de organogênese, não foi nem embrioletal nem teratogênico em ambas as espécies, quando testado nas doses excedendo exposição sistêmica (AUC) até 100 e 10 vezes a dose máxima recomendada para humanos (saxagliptina 5 mg e metformina 2000 mg), respectivamente, em ratos, e 249 e 1,1 vezes em coelhos. Em ratos, a toxicidade de desenvolvimento menor foi limitada a um aumento na incidência de costelas onduladas; toxicidade materna associada foi limitada a reduções de peso de 11% a 17% durante o estudo, e reduções relacionadas ao consumo de alimentos materno. Em coelhos, a administração concomitante foi mal tolerada em um subconjunto de mães (12 de 30), resultando em aumento da morbi-mortalidade ou aborto. No entanto, entre as mães sobreviventes com ninhadas avaliáveis, a toxicidade materna foi limitada às reduções marginais no peso corpóreo ao longo dos dias 21 a 29 de gestação; e toxicidade associada para o desenvolvimento destas ninhadas limitou-se a decréscimos no peso corpóreo de 7%, e uma baixa incidência de ossificação tardia do hióide fetal.

saxagliptina

A saxagliptina não se demonstrou teratogênica em nenhuma dose testada quando administrada em ratas e coelhas grávidas durante o período da organogênese. Ossificação incompleta da pélvis, uma forma de atraso no desenvolvimento, ocorreu nas ratas a uma dose de 240 mg/kg, ou

aproximadamente 1503 e 66 vezes a exposição humana à saxagliptina e ao seu metabólito ativo, respectivamente, na dose máxima recomendada para humanos de 5 mg. Toxicidade materna e redução no peso fetal foram observadas em doses 7986 e 328 vezes a exposição humana à saxagliptina e seu metabólito principal, respectivamente, na dose máxima recomendada para humanos. Variações menores no esqueleto de coelhas ocorreram na dose tóxica materna de 200 mg/kg, ou aproximadamente 1432 e 992 vezes a dose máxima recomendada para humanos.

A administração de saxagliptina a ratas fêmeas desde o 6º dia de gestação até o 20º dia de amamentação resultou em decréscimo de peso em filhotes machos e fêmeas apenas em doses tóxicas maternas (exposição $\geq$ 1629 e 53 vezes a dose máxima recomendada para humanos à saxagliptina e seu metabólito ativo, respectivamente). Nenhuma toxicidade funcional ou comportamental foi observada na ninhada de ratos que tiveram saxagliptina administrada a qualquer dose.

A saxagliptina atravessa a barreira placentária de ratas prenhas.

cloridrato de metformina

A metformina não foi teratogênica em ratos e coelhos em doses até 600 mg/kg/dia. Isto representa uma exposição de cerca de 2 e 6 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos de 2000 mg com base em comparações de área de superfície corporal para ratos e coelhos, respectivamente. Determinações das concentrações fetais demonstraram uma barreira placentária parcial à metformina.

Lactantes

Não foram realizados estudos em animais lactantes com os componentes combinados de KOMBIGLYZE XR. Em estudos realizados com os componentes individuais, tanto saxagliptina e metformina são secretados no leite de ratos lactantes. Não se sabe se a saxagliptina é secretada no leite humano. Como muitos fármacos são secretados no leite humano recomenda-se precaução quando KOMBIGLYZE XR for administrado em mulheres que estejam amamentando.

Categoria de risco: B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Uso Pediátrico

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

Uso Geriátrico

KOMBIGLYZE XR

Pacientes idosos são mais propícios a ter função renal diminuída. 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 (Vide itens 5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

saxagliptina

Do total de 16492 pacientes randomizados no estudo SAVOR, 8561 (51.9%) pacientes tinham idade ≥ 65 anos e 2330 (14.1%) tinham idade ≥ 75 anos, O número de indivíduos tratados com saxagliptina no estudo SAVOR com idade ≥ 65 anos foi de 4290 e o número de indivíduos com idade ≥ 75 anos foi de 1169.

Nos seis estudos duplo-cegos controlados de segurança e eficácia clínica de KOMBIGLYZE XR, 634 (15,3%) dos 4148 pacientes randomizados tinham idade ≥ 65 anos, e 59 (1.4%) pacientes tinham idade ≥ 75 anos. Nenhuma diferença em segurança e eficácia foi observada entre indivíduos com idade maior ou igual a 65 anos, maior ou igual a 75 anos e pacientes mais jovens.

cloridrato de metformina

Estudos clínicos controlados com metformina não incluíram número suficiente de pacientes idosos para determinar se eles respondem diferentemente de pacientes mais jovens, embora outras experiências clínicas relatadas não identificassem diferenças nas respostas entre os pacientes idosos e jovens. A metformina é conhecida por ser substancialmente excretada pelo rim. Devido ao risco de acidose láctica com metformina ser maior em pacientes com insuficiência renal, KOMBIGLYZE XR só deve ser utilizado em pacientes com função renal normal. A dose inicial e de manutenção de metformina devem ser conservadoras em pacientes com idade avançada, devido ao potencial de diminuição da função renal nesta população. Qualquer ajuste de dose deve ser baseado em uma avaliação cuidadosa da função renal (Vide itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Insuficiência Cardíaca

saxagliptina

No estudo clínico SAVOR, foi observado um aumento na taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes tratados com saxagliptina comparado ao placebo, embora uma relação causal não tenha sido estabelecida. É necessário ter cautela se KOMBIGLYZE XR for utilizado em pacientes com fatores de risco conhecidos para hospitalização por insuficiência cardíaca, tais como histórico de insuficiência cardíaca ou insuficiência renal moderada a grave. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas característicos de insuficiência cardíaca e a reportar imediatamente tais sintomas. (Ver item 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA Estudo de Segurança Cardiovascular)

Artralgia

Dor nas articulações, que pode ser grave, foi relatada na experiência pós-comercialização para inibidores da enzima DPP4. 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 o paciente apresentar dor de forte intensidade nas articulações, a continuação da terapia deve ser individualmente avaliada. (Ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS)

Efeitos na capacidade de dirigir 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

A monoterapia com metformina não causa hipoglicemia e, 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 agentes antidiabéticos (como sulfonilureias, insulina, repaglinida).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram executados estudos específicos de interação medicamentosa com KOMBIGLYZE XR, embora tais estudos tenham sido realizados com os componentes individuais saxagliptina e metformina.

Avaliação *in vitro* de interações medicamentosas

Em estudos *in vitro*, nem a saxagliptina nem seu metabólito ativo inibiram as isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ou 3A4, nem induziram as enzimas CYP1A2, 2B6, 2C9, ou 3A4. Sendo assim, não se espera que a saxagliptina altere o *clearance* metabólico de fármacos coadministrados que sejam metabolizados por essas enzimas. A saxagliptina é substrato da glicoproteína-P (Pgp), mas não é um inibidor, nem um indutor significativo da glicoproteína-P (Pgp). A ligação de proteínas *in vitro* de saxagliptina e do seu metabólito principal no soro humano é inferior a níveis mensuráveis. Assim, a ligação às proteínas não teria uma influência significativa na farmacocinética da saxagliptina ou outros fármacos.

Avaliação *in vivo* de interações medicamentosas

Tabela 6: Efeito do medicamento coadministrado na exposição sistêmica de saxagliptina e 5-hidroxi-saxagliptina

Medicamento coadministrado	Dose do medicamento coadministrado*	Dosagem da saxagliptina*	Razão Média Geométrica (razão com/sem medicamento coadministrado) Sem efeito = 1.00		
				AUC [†]	C _{max}
Sem necessidade de ajuste de dose para:					
metformina	1000 mg	100 mg	saxagliptina	0,98	0,79
			5-hidroxi-saxagliptina	0,99	0,88
glibenclamida	5 mg	10 mg	saxagliptina	0,98	1,08
			5-hidroxi-saxagliptina	ND	ND
pioglitazona [‡]	45 mg uma vez ao dia por 10 dias	10 mg uma vez ao dia por 5 dias	saxagliptina	1,11	1,11
			5-hidroxi-saxagliptina	ND	ND
digoxina	0.25 mg a cada 6h no primeiro dia; a cada 12h no segundo dia e uma vez ao dia por 5 dias	10 mg uma vez ao dia por 7 dias	saxagliptina	1,05	0,99
			5-hidroxi-saxagliptina	1,06	1,02
sinvastatina	40 mg uma vez ao dia por 8 dias	10 mg uma vez ao dia por 4 dias	saxagliptina	1,12	1,21
			5-hidroxi-saxagliptina	1,02	1,08
diltiazem	360 mg LA uma vez ao dia por 9 dias	10 mg	saxagliptina	2,09	1,63
			5-hidroxi-saxagliptina	0,66	0,57
rifampicina [§]	600 mg uma vez ao dia por 6 dias	5 mg	saxagliptina	0,24	0,47
			5-hidroxi-saxagliptina	1,03	1,39
omeprazol	40 mg uma vez ao dia por 5 dias	10 mg	saxagliptina	1,13	0,98
			5-hidroxi-saxagliptina	ND	ND
hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio + simeticona	hidróxido de alumínio: 2400 mg hidróxido de magnésio: 2400 mg simeticona: 240 mg	10 mg	saxagliptina	0,97	0,74
			5-hidroxi-saxagliptina	ND	ND
famotidina	40 mg	10 mg	saxagliptina	1,03	1,14
			5-hidroxi-saxagliptina	ND	ND
Dose de KOMBIGLYZE XR limitada a 2,5 mg/1000 mg uma vez ao dia quando administrada com potentes inibidores da CYP3A4/5:					

Tabela 6: Efeito do medicamento coadministrado na exposição sistêmica de saxagliptina e 5-hidroxi-saxagliptina

Medicamento coadministrado	Dose do medicamento coadministrado*	Dosagem da saxagliptina*	Razão Média Geométrica (razão com/sem medicamento coadministrado)		
			Sem efeito = 1.00		
cetoconazol	200 mg duas vezes ao dia por 9 dias	100 mg	saxagliptina	2,45	1,62
			5-hidroxi-saxagliptina	0,12	0,05
cetoconazol	200 mg duas vezes ao dia por 7 dias	20 mg	saxagliptina	3,67	2,44
			5-hidroxi-saxagliptina	ND	ND

* Dose única a não ser que especificado

† AUC = AUC(INF) para medicamentos administrados como dose única e AUC = AUC(TAU) para medicamentos administrados como dose múltipla

‡ Resultados excluem um sujeito

§ A inibição de atividade de dipeptidil peptidase-4 (DPP4) plasmática sobre um intervalo de dose de 24 horas não foi afetada por rifampicina

ND=não determinado; LA= ação prolongada

Tabela 7: Efeito da saxagliptina na exposição sistêmica do medicamento coadministrado

Medicamento coadministrado	Dose do medicamento coadministrado*	Dosagem da saxagliptina*	Razão Média Geométrica (razão com/sem medicamento coadministrado) Sem efeito = 1.00		
				AUC [†]	Cmax
Sem necessidade de ajuste de dose para:					
metformina	1000 mg	100 mg	metformina	1,20	1,09
glibenclamida	5 mg	10 mg	glibenclamida	1,06	1,16
pioglitazona*	45 mg uma vez ao dia por 10 dias	10 mg uma vez ao dia por 5 dias	pioglitazona	1,08	1,14
			hidroxi-pioglitazona	ND	ND
digoxina	0.25 mg a cada 6h no primeiro dia; a cada 12h no segundo dia e uma vez ao dia por 5 dias	10 mg uma vez ao dia por 7 dias	digoxina	1,06	1,09
sinvastatina	40 mg uma vez ao dia por 8 dias	10 mg uma vez ao dia por 4 dias	sinvastatina	1,04	0,88
			sinvastatina ácida	1,16	1,00
diltiazem	360 mg LA uma vez ao dia por 9 dias	10 mg	diltiazem	1,10	1,16
cetoconazol	200 mg duas vezes ao dia por 9 dias	100 mg	cetoconazol	0,87	0,84
etinilestradiol e norgestimato	etinilestradiol 0,035 mg e norgestimato 0,0250 mg por 21 dias	5 mg uma vez ao dia por 21 dias	etinilestradiol	1,07	0,98
			norelgestromina	1,10	1,09
			norgestrel	1,13	1,17

* Dose única a não ser que especificado

[†] AUC = AUC(INF) para medicamentos administrados como dose única e AUC = AUC(TAU) para medicamentos administrados como dose múltipla

[‡] Resultados excluem um sujeito

ND=não determinado; LA= ação prolongada

Tabela 8: Efeito do medicamento coadministrado na exposição sistêmica da metformina plasmática

Medicamento coadministrado	Dose do medicamento coadministrado*	Dosagem da metformina*	Razão Média Geométrica (razão com/sem medicamento coadministrado) Sem efeito = 1.00		
				AUC [†]	Cmax
Sem necessidade de ajuste de dose para:					
glibenclamida	5 mg	850 mg	metformina	0,91 [‡]	0,93 [‡]
furosemida	40 mg	850 mg	metformina	1,09 [‡]	1,22 [‡]
nifedipino	10 mg	850 mg	metformina	1,16	1,21
propranolol	40 mg	850 mg	metformina	0,90	0,94
ibuprofeno	400 mg	850 mg	metformina	1,05 [‡]	1,07 [‡]
Medicamentos catiônicos eliminados por secreção tubular renal podem reduzir a eliminação de metformina: uso com cuidados. [vide item 5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES]					
cimetidina	400 mg	850 mg	metformina	1,40	1,61

* Toda metformina e medicamentos coadministrados foram dados como dose única

[†] AUC = AUC(INF)

[‡] Razão de médias aritméticas

Tabela 9: Efeito da metformina na exposição sistêmica do medicamento coadministrado

Medicamento coadministrado	Dose do medicamento coadministrado*	Dosagem da metformina*	Razão Média Geométrica (razão com/sem medicamento coadministrado) Sem efeito = 1.00		
				AUC [†]	Cmax
Sem necessidade de ajuste de dose para:					
glibenclamida	5 mg	850 mg	glibenclamida	0,78 [*]	0,63 [‡]
furosemida	40 mg	850 mg	furosemida	0,87 [‡]	0,69 [‡]
nifedipino	10 mg	850 mg	nifedipino	1,10 [§]	1,08
propranolol	40 mg	850 mg	propranolol	1,01 [§]	1,02
ibuprofeno	400 mg	850 mg	ibuprofeno	0,97 [¶]	1,01 [¶]
cimetidina	400 mg	850 mg	cimetidina	0,95 [§]	1,01

* Toda metformina e medicamentos coadministrados foram dados como dose única

[†] AUC = AUC(INF) a não ser que especificado

‡ Razão de médias aritméticas, valor de p da diferença <0,05

§ AUC(0-24 hr) relatada

¶ Razão de médias aritméticas

Potentes inibidores da CYP3A4/5

saxagliptina

O cetoconazol aumentou significativamente a exposição de saxagliptina. Aumentos significativos semelhantes nas concentrações plasmáticas de saxagliptina também são esperados com outros potentes inibidores da CYP3A4/5 (por exemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e telitromicina). A dose de saxagliptina deve ser limitada a 2,5 mg, quando coadministrado com um potente inibidor da CYP3A4/5.

Drogas catiônicas

cloridrato de metformina

Os fármacos catiônicos (por exemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprim ou vancomicina) que são eliminados por secreção tubular renal, teoricamente têm o potencial de interação com a metformina por competição pelos sistemas de transporte tubulares renais comuns. Essa interação entre a metformina e a cimetidina oral foi observada em voluntários saudáveis. Embora tais interações permaneçam teóricas (exceto para a cimetidina), acompanhamento cuidadoso do paciente e ajuste de dose de KOMBIGLYZE XR e/ou da droga interferente são recomendados em pacientes que estão tomando medicamentos catiônicos excretados através do sistema de secreção tubular renal proximal.

Uso com outros fármacos

cloridrato de metformina

Certos medicamentos tendem a produzir hiperglicemia e podem levar à perda do controle glicêmico. Estas drogas incluem as tiazidas e outros diuréticos, corticosteróides, fenotiazinas, hormônios tireoidianos, estrógenos, contraceptivos orais, fenitoína, ácido nicotínico, simpatomiméticos, bloqueadores dos canais de cálcio e isoniazida. Quando tais drogas são administradas a um paciente que recebe KOMBIGLYZE XR, o paciente deve ser cuidadosamente observado para a perda de controle glicêmico no sangue. Quando tais drogas são retiradas de um paciente que recebe KOMBIGLYZE XR, o paciente deve ser observado cuidadosamente devido ao risco de hipoglicemia.

Interação com alimentos

KOMBIGLYZE XR pode ser administrado com ou sem alimentos [vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas].

Interação com exames laboratoriais

Vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS - Achados Laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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, em formato de cápsula, com impressão em tinta azul 5/500 de um lado e 4221 do outro lado.

KOMBIGLYZE XR 5 mg/1000 mg: comprimido revestido, rosa, biconvexo, em formato de cápsula, com impressão em tinta azul 5/1000 de um lado e 4223 do outro lado.

KOMBIGLYZE XR 2,5 mg/1000 mg: comprimido revestido, amarelo pálido a amarelo claro, biconvexo, em formato de cápsula, com impressão em tinta azul 2,5/1000 de um lado e 4222 do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dosagem de KOMBIGLYZE XR deve ser individualizada com base no tratamento corrente, 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. As seguintes concentrações estão disponíveis: KOMBIGLYZE XR 5 mg/500 mg; KOMBIGLYZE XR 5 mg/1000 mg; 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 da dose 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 examinando especificamente a segurança e eficácia de KOMBIGLYZE XR em pacientes previamente tratados com outros agentes anti-hiperglicêmicos e trocados para KOMBIGLYZE XR. Qualquer alteração na terapia de diabetes do tipo 2 deve ser realizada com precaução e monitorada apropriadamente, pois alterações do controle glicêmico podem ocorrer.

Os pacientes devem ser informados que o comprimido de 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.

Para segurança e eficácia desta apresentação, KOMBIGLYZE XR não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Uso concomitante com um secretagogo de insulina ou com insulina

Quando KOMBIGLYZE XR é usado em combinação com um secretagogo de insulina (por exemplo, sulfonilureias) ou com a insulina, uma dose mais baixa do secretagogo de insulina ou insulina pode ser necessária para minimizar o risco de hipoglicemia.

Fortes inibidores da enzima CYP3A4/5

A dose máxima recomendada de saxagliptina é de 2,5 mg uma vez ao dia quando coadministrada com fortes inibidores do citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5) (por exemplo, cetoconazol, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e telitromicina). Para esses pacientes, limitar a dose de KOMBIGLYZE XR em 2,5 mg/1000 mg uma vez ao dia (vide itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Insuficiência renal

Vide item 5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES – Avaliação da Função Renal.

Insuficiência hepática

Vide item 5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES – Insuficiência Hepática.

Pacientes pediátricos

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

Pacientes geriátricos

Considerando que uma parte da saxagliptina e da metformina é eliminada pelos rins, e que pacientes idosos têm maior propensão a diminuição da função renal, KOMBIGLYZE XR deve ser usado com cuidado com o aumento da idade (vide item 5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

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.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

No caso de esquecimento de dose, o paciente deve tomá-la assim que possível, no entanto, se estiver próximo da dose seguinte, o paciente deve aguardá-la, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. **Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.**

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência com Estudos Clínicos – saxagliptina

Como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito diversas, as incidências de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um fármaco não podem ser comparadas diretamente com as incidências encontradas em ensaios clínicos de outro fármaco, pois nem sempre refletem as observadas na prática.

Nos estudos clínicos randomizados, controlados, duplo-cego mais de 17.000 pacientes com diabetes tipo 2 foram tratados com saxagliptina.

Reações adversas associadas à KOMBIGLYZE XR no estudo SAVOR

O estudo SAVOR incluiu 8240 pacientes tratados com saxagliptina 5 mg ou 2,5 mg uma vez ao dia e 8173 pacientes tratados com placebo. A duração média da exposição à saxagliptina, independente de interrupções, foi de 1,8 anos. Um total de 3698 indivíduos (45%) foi tratado com saxagliptina por 2 - 3 anos.

A incidência total de eventos adversos em pacientes tratados com saxagliptina nos estudos clínicos foi similar ao placebo (72,5% versus 72,2%, respectivamente). A descontinuação da terapia devido aos

eventos adversos foi similar entre dois grupos de tratamento (4,9% no grupo tratado com saxagliptina e 5,0% no grupo tratado com placebo).

A segurança cardiovascular da saxagliptina foi avaliada no estudo SAVOR, o qual estabeleceu que a saxagliptina não aumenta o risco cardiovascular (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral isquêmico não fatal) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) comparado ao placebo, quando adicionado à terapia padrão atual (Taxa de risco [HR, sigla em inglês] 1.00; intervalo de confiança de 95% [IC]: 0.89, 1.12; $P < 0.001$ não inferioridade) (vide item 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

No estudo SAVOR, a incidência de eventos de pancreatite adjudicados foi de 0,3% em ambos os grupos, pacientes tratados com saxagliptina e pacientes tratados com placebo na população com intenção de tratar.

A incidência de reações de hipersensibilidade foi de 1,1% em ambos os grupos, pacientes tratados com saxagliptina e pacientes tratados com placebo.

Em dois estudos placebo-controlados em monoterapia de 24 semanas de duração, os pacientes foram tratados com saxagliptina 2,5 mg, saxagliptina 5 mg, e placebo. Três estudos de 24 semanas, placebo-controlados, com terapia de combinação também foram realizados: um com a metformina de liberação imediata, um com tiazolidinedionas (rosiglitazona ou pioglitazona), e outro com glibenclamida. Nestes três estudos, os pacientes foram randomizados para terapia adjuvante com saxagliptina 2,5 mg, saxagliptina 5 mg, ou placebo. Um braço de tratamento com saxagliptina 10 mg foi incluído em um dos estudos em monoterapia e no estudo de combinação com metformina de liberação imediata.

Em uma análise pré-especificada agrupada dos dados de 24 semanas (independentemente de resgate da glicemia) dos dois estudos de monoterapia, o estudo em combinação com metformina de liberação imediata, o estudo em combinação com tiazolidinediona e o estudo em combinação com glibenclamida, a incidência global de eventos adversos em pacientes tratados com saxagliptina 2,5 mg e saxagliptina 5 mg foi similar ao placebo (72,0% e 72,2% versus 70,6%, respectivamente). A descontinuação da terapia por eventos adversos ocorreu em 2,2%, 3,3% e 1,8% dos pacientes que recebem saxagliptina 2,5 mg, saxagliptina 5 mg e placebo, respectivamente. Os eventos adversos mais comuns (relatados em pelo menos dois pacientes tratados com saxagliptina 2,5 mg ou, pelo menos dois pacientes tratados com saxagliptina 5 mg) associados à interrupção prematura da terapia incluíram linfopenia (0,1% e 0,5% versus 0%, respectivamente), erupção cutânea (0,2% e 0,3% versus 0,3%), aumento da creatinina sérica (0,3% e 0% versus 0%) e aumento da creatinofosfoquinase sérica (0,1% e 0,2% versus 0%).

A Tabela 10 mostra as reações adversas relatadas (independentemente da avaliação do investigador da causalidade), em uma análise conjunta de cinco estudos em que a saxagliptina foi administrada como monoterapia ou como terapia de combinação com metformina, tiazolidinediona ou glibenclamida. Também estão incluídas as reações a partir da combinação inicial de estudo saxagliptina e metformina. As frequências são definidas como Muito comum ($\geq 10\%$), Comum ($\geq 1\%$ a $<10\%$), Incomum ($\geq 0,1\%$ a $<1\%$), Raras ($\geq 0,01\%$ a $<0,1\%$) ou Muito Raras ($< 0,01\%$).

Tabela 10: Reações Adversas por frequência na análise dos cinco estudos da saxagliptina combinados e no estudo de combinação inicial de saxagliptina e metformina.

Estudo Clínico	Frequência	Reações Adversas
Análise dos cinco estudos de saxagliptina combinados	Comum	Infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, cefaleia, sinusite, dor abdominal, gastroenterite, vômito, hipoglicemia.
Terapia inicial de combinação de saxagliptina com metformina em pacientes virgens de tratamento.	Comum	Cefaleia, nasofaringite, diarreia*

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

Os eventos adversos, na análise dos 5 estudos agrupados, relatados independentemente da relação de causalidade com a medicação e de ocorrerem mais comumente em pacientes tratados com saxagliptina incluem eventos relacionados a hipersensibilidade, tais como urticária e edema facial, relatada em 1,5%, 1,5% e 0,4 % dos pacientes que receberam saxagliptina 2,5 mg, saxagliptina 5 mg e placebo, respectivamente.

A taxa de incidência de fraturas foi de 1,0 e 0,6 por 100 doentes-ano, respectivamente, para saxagliptina (análise agrupada de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg) e placebo. A taxa de incidência de eventos de fratura em pacientes que receberam saxagliptina não aumentou ao longo do tempo. Causalidade não foi estabelecida e os estudos não-clínicos não demonstraram efeitos adversos da saxagliptina no osso.

Um evento de trombocitopenia, consistente com um diagnóstico de púrpura trombocitopênica idiopática, foi observado no programa clínico. A relação deste evento com a saxagliptina não é conhecido.

Tabela 11: Reações adversas por frequência que ocorreram mais comumente em pacientes tratados com metformina liberação prolongada em comparação com placebo nos estudos clínicos placebo-controlados de cloridrato de metformina

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

A Tabela 12 mostra uma anormalidade laboratorial relatada em uma análise conjunta de cinco estudos da saxagliptina. Entre os estudos clínicos, a incidência de eventos adversos laboratoriais foi similar nos pacientes tratados com saxagliptina 5 mg em comparação com pacientes tratados com placebo. Uma pequena diminuição na contagem absoluta de linfócitos foi observada.

Também foi incluída na Tabela 12 uma anormalidade laboratorial relatada nos estudos de metformina em monoterapia. Definições de frequência como a mesma descrita na Tabela 10.

Tabela 12: Anormalidades em testes laboratoriais

Estudo Clínico	Frequência	Testes laboratoriais
Análise dos cinco estudos de saxagliptina combinados	Comum	Diminuição na contagem absoluta de linfócitos
Estudos clínicos de metformina em monoterapia	Comum	Diminuição dos níveis de vitamina B ₁₂ de níveis previamente normais para níveis subnormais

Uso em combinação com insulina

No estudo de adição à insulina (vide 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA), 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.

No estudo SAVOR, a diminuição da contagem de linfócitos foi reportada em 0,5% dos pacientes tratados com saxagliptina e 0,4% dos pacientes que receberam placebo.

Hipoglicemia

Nos estudos clínicos de saxagliptina, as reações adversas de hipoglicemia foram baseadas em todos os relatos de hipoglicemia. Uma mensuração da glicose concomitante não foi requerida ou estava normal em alguns pacientes. Portanto, não é possível determinar com certeza que todos estes relatos são realmente de hipoglicemia.

A incidência relatada de hipoglicemia para saxagliptina 2,5 mg e 5 mg versus placebo administrado como monoterapia foi de 4,0% e 5,6% versus 4,1%, respectivamente. No estudo de adição à metformina de liberação imediata, a incidência relatada de hipoglicemia foi de 7,8% com saxagliptina 2,5 mg, 5,8% com saxagliptina 5 mg e 5,0% com placebo. Quando saxagliptina e metformina de liberação imediata foram coadministradas em pacientes sem tratamento prévio, foi relatada uma incidência de hipoglicemia de 3,4% em pacientes utilizando saxagliptina 5 mg mais metformina de liberação imediata e de 4,0% em pacientes que receberam placebo mais metformina de liberação imediata.

No estudo de controle ativo, comparando a terapia de adição com saxagliptina 5 mg à glipizida em pacientes inadequadamente controlados com metformina isolada, a incidência de hipoglicemia relatada foi de 3% (19 eventos em 13 pacientes) com saxagliptina 5 mg versus 36,3% (750 eventos em 156 pacientes) com glipizida. Hipoglicemia sintomática confirmada (acompanhamento da glicemia na ponta do dedo ≤ 50 mg/dL) não foi relatada em nenhum dos pacientes tratados com saxagliptina e em 35 pacientes tratados com glipizida (8,1%) ($p < 0,0001$).

No estudo de adição da saxagliptina à metformina mais sulfoniuréia, a incidência geral relatada de hipoglicemia foi de 10,1% para saxagliptina 5 mg e 6,3% para o placebo. Hipoglicemia confirmada foi relatada em 1,6% dos pacientes tratados com saxagliptina e em nenhum dos pacientes tratados com placebo (vide 5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES).

No estudo clínico SAVOR, a incidência total de hipoglicemia reportada (registrado na agenda diária dos pacientes) foi de 17,1% nos pacientes tratados com saxagliptina e 14,8% em pacientes tratados com placebo.

O percentual de indivíduos com eventos de hipoglicemia severa reportado durante o tratamento (definido como evento que requer assistência de outra pessoa) foi maior no grupo saxagliptina do que no grupo placebo (2,1 % e 1,6%, respectivamente).

O aumento do risco de hipoglicemia e hipoglicemia severa observado no grupo tratado com saxagliptina ocorreu primariamente em indivíduos tratados com uma sulfonilureia como tratamento basal e não nos indivíduos em monoterapia com insulina ou metformina como tratamento basal.

O aumento do risco de hipoglicemia e hipoglicemia severa foi primariamente observado em indivíduos com A1c basal <7%.

Infecções

saxagliptina

No banco de dados de estudo clínico controlado não cego para saxagliptina, até o momento, houve seis (0,12%) relatos de tuberculose entre os 4959 pacientes tratados com saxagliptina (1,1 em 1000 pacientes-ano) comparado a nenhum relato de tuberculose entre os 2868 pacientes tratados com placebo. Dois desses seis casos foram confirmados com testes laboratoriais. Os demais casos tinham informação limitada ou tinham diagnóstico presumível de tuberculose. Nenhum dos seis casos ocorreu nos Estados Unidos ou na Europa Ocidental. Um caso ocorreu no Canadá, em um paciente originário da Indonésia, que recentemente visitou a Indonésia. A duração do tratamento com saxagliptina até relato de tuberculose variou de 144 a 929 dias. A contagem de linfócitos pós-tratamento foi consistentemente dentro do intervalo de referência para os quatro casos. Um paciente apresentou linfopenia antes do início do tratamento com saxagliptina que se manteve estável durante todo o tratamento. O último paciente teve contagem de linfócitos isolada abaixo do normal aproximadamente quatro meses antes do relato de tuberculose. Não houve relatos espontâneos de tuberculose associados ao uso 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.

Até o momento, no banco de dados de estudos clínicos controlados não cego, houve um caso de uma potencial infecção oportunista em um paciente tratado com saxagliptina que desenvolveu sepse fatal por salmonela de origem alimentar suspeita após aproximadamente 600 dias de terapia com saxagliptina. Não houve relatos espontâneos de infecções oportunistas associadas ao uso de saxagliptina.

Experiência pós-comercialização

saxagliptina

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 e reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angioedema, exantema e urticária. Como estas reações são relatadas voluntariamente de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar ao certo sua frequência (vide itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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.

10. SUPERDOSE

saxagliptina

Em um estudo clínico controlado, saxagliptina administrada por via oral uma vez ao dia em indivíduos saudáveis não teve nenhuma reação adversa clínica relacionada à dose ou efeito clinicamente significativo no intervalo QTc ou frequência cardíaca em doses de até 400 mg por 2 semanas (80 vezes a dose diária humana recomendada).

Caso ocorra um evento de superdose, tratamento de suporte apropriado deve ser iniciado conforme o estado clínico do paciente. A saxagliptina e seu metabólito ativo são removidos através de hemodiálise (23% da dose a cada quatro horas).

cloridrato de metformina

Overdose de cloridrato de metformina ocorreu, incluindo a ingestão de quantidades superiores a 50g. Hipoglicemia foi relatada em aproximadamente 10% dos casos, mas nenhuma relação causal com cloridrato de metformina foi estabelecida. Acidose láctica foi relatada em aproximadamente 32% dos casos de superdose com metformina (vide item 5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES).

A metformina é dialisável com um *clearance* de até 170 mL/min sob boas condições hemodinâmicas. Portanto, a hemodiálise pode ser útil para remoção da droga acumulada em pacientes nos quais se suspeita de superdose de metformina.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

11. REFERÊNCIAS

DeFronzo RA, Hissa NM, Garber AJ, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care*. 2009;32:1649–1655.

Jadzinsky M, Pflutzner A, Paz-Pacheco E, et al. for the CV181-039 Investigators Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:611–622.

Barnett AH et al. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Curr Med Res Opin* 2012; 28:513–23.

Göke, B et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2010; 64(12):1619–1631.

Pfützner A et al. Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(6):567-76
Scirica BM, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *NEJM*. 2013; 369 (14): 1317-1376.

Frederich R, et al. A Systematic Assessment of Cardiovascular Outcomes in the Saxagliptin Drug Development Program for Type 2 Diabetes, Postgrad Med. 2010;122(3):16-27

Inzucchi S. E, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Diabetes Care 2012;35(6):1364-79

Reg. MS – 1.0180.0403

Responsável Técnico:

Dra. Elizabeth M. Oliveira

CRF-SP nº 12.529

Fabricado por:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

4601 Highway 62 East

Mount Vernon (Indiana) – Estados Unidos

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo – SP

CNPJ 56.998.982/0001-07

Comercializado por:

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia – SP

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/05/2016.



KOM012

Rev0516



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/11/2013	926417135	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	31/08/2012	0709895/12-2	1449 - Medicamento Novo - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	14/10/2013	O item DIZERES LEGAIS foi alterado	VPS/ VP	Comprimidos revestidos 5mg + 500mg 2,5mg + 1000mg 5mg + 1000mg
10/03/2014	0171814142	10451 - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/03/2014	0171814142	10451 - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/03/2014	Os seguintes itens foram alterados: APRESENTAÇÕES RESULTADOS DE EFICÁCIA ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS REAÇÕES ADVERSAS REFERÊNCIAS e foram também realizadas melhorias no texto	VPS/ VP	Comprimidos revestidos 5mg + 500mg 2,5mg + 1000mg 5mg + 1000mg
16/10/2014	0933405140	10451 - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/07/2012	0625691121	1449 - Medicamento Novo - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	15/09/2014	INDICAÇÕES RESULTADOS DE EFICÁCIA ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS	VPS/ VP	Comprimidos revestidos 5mg + 500mg 2,5mg + 1000mg 5mg + 1000mg
			16/10/2014	0933405140	10451 - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/10/2014	O item DIZERES LEGAIS foi alterado		



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/06/2015	0508689152	10451 - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/06/2015	0508689152	10451 - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/06/2015	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS/ VP	Comprimidos revestidos 5mg + 500mg, 2,5mg + 1000mg, 5mg + 1000mg
03/08/2015	0683514157	10451 - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/07/2015	0683514157	10451 - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/07/2015	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS/ VP	Comprimidos revestidos 5mg + 500mg, 2,5mg + 1000mg, 5mg + 1000mg
24/05/2016	--	10451 - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	24/05/2016	--	10451 - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	24/05/2016	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 5mg + 500mg, 2,5mg + 1000mg, 5mg + 1000mg