

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 2,5 mg de saxagliptina (sob forma de cloridrato) e 850 mg de cloridrato de metformina.

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 2,5 mg de saxagliptina (sob forma de cloridrato) e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, castanho claro a castanho, biconvexos, redondos, com a impressão “2.5/850” numa face e “4246” na outra face, em tinta azul.

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, amarelo pálido a amarelo claro, biconvexos, de forma oval, com a impressão “2.5/1000” numa face e “4247” na outra face, em tinta azul.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Komboglyze é indicado em adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 como adjuvante da dieta e do exercício para melhorar o controlo glicémico:

- em doentes não controlados de forma adequada com a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia
- em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes, incluindo insulina, em doentes não controlados de forma adequada com metformina e estes medicamentos (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1 para dados disponíveis sobre as diferentes associações)
- em doentes já tratados com a associação de saxagliptina e metformina em comprimidos separados.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos com função renal normal (TFG \geq 90 ml/min)

Para doentes não controlados de forma adequada com a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia

Doentes não controlados de forma adequada com metformina em monoterapia devem fazer a toma de uma dose deste medicamento equivalente à dose diária total de 5 mg de saxagliptina, administrada a 2,5 mg duas vezes por dia, mais a dose de metformina já em utilização.

Para doentes transferidos de um regime de toma de saxagliptina e metformina em comprimidos separados

Doentes transferidos de um regime de toma de saxagliptina e metformina em comprimidos separados, devem tomar as doses de saxagliptina e metformina já utilizadas.

Para doentes não controlados de forma adequada com terapêutica de associação dupla de insulina e metformina, ou, para doentes controlados com terapêutica de associação tripla de insulina, e metformina mais saxagliptina em comprimidos separados

A dose deste medicamento deve incluir 2,5 mg de saxagliptina duas vezes por dia (5 mg dose total diária) e uma dose de metformina semelhante à dose já a ser utilizada. Quando este medicamento é utilizado em combinação com insulina, uma dose mais baixa de insulina pode ser necessária para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4).

Para doentes não controlados de forma adequada com terapêutica de associação dupla de uma sulfonilureia e metformina, ou para doentes controlados com terapêutica de associação tripla de saxagliptina, metformina e uma sulfonilureia em comprimidos separados

A dose deste medicamento deve incluir 2,5 mg de saxagliptina duas vezes por dia (5 mg dose total diária), e uma dose de metformina semelhante à dose já a ser utilizada. Quando este medicamento é utilizado em combinação com uma sulfonilureia, uma dose mais baixa de sulfonilureia pode ser necessária para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4).

Para doentes não controlados de forma adequada com terapêutica de associação dupla de dapagliflozina e metformina, ou para doentes transferidos de terapêutica de associação tripla de saxagliptina, metformina e dapagliflozina em comprimidos separados

A dose deste medicamento deve incluir 2,5 mg de saxagliptina duas vezes por dia (5 mg dose total diária), e uma dose de metformina semelhante à dose já a ser utilizada.

Populações especiais

Compromisso renal

Não se recomenda ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro (TFG 60-89 ml/min).

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento com medicamentos contendo metformina e, a partir daí, com uma frequência anual. Nos doentes com maior risco de o compromisso renal continuar a evoluir e nos idosos, a função renal deve ser avaliada com maior frequência, p.ex., a cada 3-6 meses.

A dose máxima diária de metformina deve ser preferencialmente dividida em 2 a 3 doses diárias. Os fatores que podem aumentar o risco de acidose láctica (ver secção 4.4) devem ser revistos antes de se considerar iniciar o Komboglyze em doentes com TFG < 60 ml/min.

Caso não esteja disponível uma dosagem adequada de Komboglyze, devem utilizar-se os componentes individuais em separado em vez da combinação de dose fixa.

Tabela 1 Posologia em doentes com compromisso renal

TFG ml/min	Metformina	Saxagliptina
60-89	Dose máxima diária é de 3.000 mg. Pode ponderar-se reduzir a dose em caso de agravamento da função renal.	Dose máxima diária total é 5 mg.
45-59	Dose máxima diária é de 2.000 mg. A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	Dose máxima diária total é 5 mg.
30-44	Dose máxima diária é 1.000 mg.	Dose máxima diária total é 2,5 mg.

	A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	
< 30	A Metformina está contraindicada.	Dose máxima diária total é 2,5 mg.

Compromisso hepático

Este medicamento não pode ser utilizado em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.3 e 4.5).

Idosos (≥ 65 anos)

Uma vez que a metformina e a saxagliptina são excretadas por via renal, este medicamento deve ser utilizado com precaução nos idosos. É necessário monitorizar a função renal para prevenir a ocorrência de acidose láctica associada à metformina, em particular nos idosos (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia deste medicamento em crianças e adolescentes desde o nascimento até < 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Komboglyze deve ser administrado duas vezes por dia, às refeições, para reduzir as reações adversas gastrointestinais associadas à metformina.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou história de reação de hipersensibilidade grave, incluindo reação anafilática, choque anafilático, e angioedema, a qualquer inibidor da dipeptidil peptidase 4 (DPP4) (ver secções 4.4 e 4.8);
- Qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tal como acidose láctica ou cetoacidose diabética);
- Pré-coma diabético;
- Insuficiência renal aguda (TFG < 30 ml/min) (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2);
- Situações agudas com potencial para alterar a função renal, tais como:
 - desidratação,
 - infeção grave,
 - choque;
- Doença aguda ou crónica passível de causar hipoxia tecidual, tais como:
 - insuficiência cardíaca ou respiratória,
 - enfarte do miocárdio recente,
 - choque;
- Compromisso hepático (ver secções 4.2 e 4.5);
- Intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo (ver secção 4.5);
- Amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Komboglyze não deve ser usado em doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 ou no tratamento da cetoacidose diabética.

Pancreatite aguda

A utilização de inibidores DPP4 tem sido associada ao risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos da pancreatite aguda: dor abdominal grave e persistente. Se houver suspeita de pancreatite, este medicamento deve ser interrompido; caso se confirme pancreatite aguda, este medicamento não deve ser reiniciado. Recomenda-se precaução em doentes com história de pancreatite.

Durante a experiência pós-comercialização de saxagliptina, foram notificadas espontaneamente reações adversas de pancreatite aguda.

Acidose láctica

A acidose láctica, é uma complicação metabólica muito rara, mas grave que ocorre habitualmente com o agravamento agudo da função renal, com a doença cardiorrespiratória ou com a sepsia. Com o agravamento agudo da função renal, dá-se uma acumulação de metformina que aumenta o risco de acidose láctica.

Em caso de desidratação (diarreia ou vômitos graves, febre ou redução da ingestão de líquidos), o Komboglyze deve ser temporariamente interrompido, recomendando-se contactar um profissional de saúde.

Os medicamentos que podem comprometer a função renal de forma aguda (tais como anti-hipertensores, diuréticos e AINE) devem ser iniciados com precaução em doentes tratados com metformina. Outros fatores de risco de acidose láctica são o consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática, diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado e quaisquer situações associadas a hipóxia, assim como a utilização concomitante de medicamentos que possam provocar acidose láctica (ver secções 4.3 e 4.5).

Os doentes e/ou os cuidadores devem ser informados do risco de acidose láctica. A acidose láctica caracteriza-se por dispneia acidótica, dor abdominal, câibras musculares, astenia e hipotermia seguidas de coma. Se ocorrerem sintomas suspeitos, o doente deve parar de tomar Komboglyze e procurar assistência médica imediata. Os resultados laboratoriais que permitem o diagnóstico são a diminuição do pH do sangue ($< 7,35$), o aumento das concentrações plasmáticas de lactato (> 5 mmol/l) e o aumento do hiato aniónico e do quociente lactato/piruvato.

Função renal

A metformina é excretada pelos rins, a função renal deve ser avaliada:

- Antes do início do tratamento e, depois, com regularidade (ver secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).
- Para função renal com níveis de TFG próximas de compromisso renal moderado e em doentes idosos, pelo menos 2 a 4 vezes por ano.
- Em doentes com compromisso renal moderado, com $TFG \geq 30$ a < 45 ml/min, na ausência de outras condições que podem aumentar o risco de acidose láctica, a dose é 2,5 mg/1.000 mg ou 2,5 mg/850 mg uma vez por dia. Não se recomenda iniciar o tratamento nestes doentes. O tratamento pode ser continuado nos doentes bem informados e cuidadosamente monitorizados.
- A metformina está contraindicada em doentes com $TFG < 30$ ml/min e deve ser temporariamente interrompida na presença de situações que alterem a função renal (ver secção 4.3).

A diminuição da função renal em doentes idosos é frequente e assintomática. Recomenda-se precaução especial em situações em que a função renal pode ficar comprometida, por exemplo, quando se inicia uma terapêutica anti-hipertensora ou diurética ou quando se inicia tratamento com um AINE.

Cirurgia

A utilização de Komboglyze deve ser interrompida no momento da cirurgia com anestesia geral, espinal ou epidural. A terapêutica só se pode reiniciar pelo menos 48 horas após a cirurgia ou retoma da alimentação por via oral e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

Administração de agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e no aumento do risco de acidose láctica. A utilização de Komboglyze deve ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.5).

Afeções cutâneas

Foram notificadas lesões ulcerativas e necróticas da pele nas extremidades de macacos em estudos toxicológicos não clínicos para saxagliptina (ver secção 5.3). Em ensaios clínicos não foram observadas com uma maior incidência lesões da pele. Foram notificados casos de erupções cutâneas no período pós-comercialização com a classe dos inibidores da DPP4. A erupção cutânea foi também observada como um acontecimento adverso (AA) para saxagliptina (ver secção 4.8). Por conseguinte, e em linha com a rotina de avaliação do doente diabético, recomenda-se a monitorização de afeções cutâneas, tais como vesículas, ulceração ou erupções cutâneas.

Reações de hipersensibilidade

Uma vez que este medicamento contém saxagliptina, não deve ser utilizado em doentes que já tiveram qualquer reação de hipersensibilidade grave a um inibidor da dipeptidil peptidase 4 (DPP4).

Durante a experiência pós-comercialização, incluindo notificações espontâneas e ensaios clínicos, foram notificadas as seguintes reações adversas com a utilização da saxagliptina: reações graves de hipersensibilidade, incluindo reação anafilática, choque anafilático, e angioedema. Se se suspeita de uma reação grave de hipersensibilidade, este medicamento deverá ser descontinuado, avaliadas outras potenciais causas para o acontecimento e instituído um tratamento alternativo para a diabetes (ver secções 4.3 e 4.8).

Alteração do estado clínico dos doentes com diabetes tipo 2 previamente controlada

Uma vez que este medicamento contém metformina, um doente com diabetes tipo 2 anteriormente bem controlado com Komboglyze que desenvolva anomalias laboratoriais ou doença clínica (especialmente doença vaga e mal definida) deve ser imediatamente avaliado para identificação de cetoacidose ou de acidose láctica. A avaliação deverá incluir os níveis séricos de eletrólitos e cetonas, glicemia e, se indicado, pH sanguíneo, níveis de lactato, piruvato e metformina. Se ocorrer qualquer das formas de acidose, o tratamento com este medicamento deve ser imediatamente suspenso e iniciadas outras medidas correctivas apropriadas.

Insuficiência cardíaca

No ensaio SAVOR foi observado um pequeno aumento na taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca nos doentes tratados com saxagliptina em comparação com placebo, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal (ver secção 5.1). Recomenda-se precaução se este medicamento for utilizado em doentes que têm fatores de risco conhecidos para hospitalização por insuficiência cardíaca, tais como uma história de insuficiência cardíaca ou compromisso renal moderado a grave. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos de insuficiência cardíaca, e para notificarem imediatamente esses sintomas.

Artralgia

Em relatórios pós-comercialização tem sido notificada dor articular, que pode ser grave, para inibidores DPP4 (ver secção 4.8). Os doentes sentiram alívio dos sintomas após interrupção do medicamento e alguns sentiram recorrência dos sintomas com a reintrodução do mesmo ou de outro inibidor DPP4. O aparecimento de sintomas após o início da terapêutica farmacológica pode ser rápido ou pode ocorrer após longos períodos de tratamento. Se um doente apresentar dor articular grave, a continuação da terapêutica farmacológica deve ser avaliada individualmente.

Doentes imunocomprometidos

Os doentes imunocomprometidos, tais como doentes que foram submetidos a transplante de órgãos ou doentes diagnosticados com a síndrome da imunodeficiência humana, não foram estudados no programa clínico de saxagliptina. Por conseguinte, o perfil de eficácia e segurança da saxagliptina não foi estabelecido nestes doentes.

Utilização com indutores potentes do CYP3A4

A utilização de indutores do CYP3A4 como a carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína, e rifampicina pode reduzir o efeito da saxagliptina na redução da glicemia (ver secção 4.5).

Utilização com medicamentos conhecidos por causarem hipoglicemia

A insulina e as sulfonilureias são conhecidas por causarem hipoglicemia. Assim, pode ser necessário uma dose inferior de insulina ou sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia quando utilizada em associação com Komboglyze.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração concomitante de doses múltiplas de saxagliptina (2,5 mg duas vezes por dia) e metformina (1.000 mg duas vezes por dia) não alterou significativamente o perfil farmacocinético da saxagliptina nem da metformina em doentes com diabetes tipo 2.

Não foram realizados estudos formais de interação com Komboglyze. O seguinte texto reflete a informação disponível sobre cada uma das substâncias ativas.

Saxagliptina

Os dados clínicos a seguir descritos sugerem que é baixo o risco de interações clinicamente significativas com outros medicamentos administrados concomitantemente.

O metabolismo da saxagliptina é mediado principalmente pelo citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Em estudos *in vitro*, a saxagliptina e o seu principal metabolito não inibiram o CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ou 3A4, nem induziram o CYP1A2, 2B6, 2C9, ou 3A4. Em estudos realizados em indivíduos saudáveis, nem a farmacocinética da saxagliptina nem a do seu principal metabolito foram significativamente alteradas pela metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, sinvastatina, omeprazol, antiácidos ou famotidina. Adicionalmente, a saxagliptina não alterou significativamente a farmacocinética da metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, sinvastatina, os componentes ativos dos contraceptivos orais combinados (etinilestradiol e norgestimato), diltiazem ou cetoconazol.

A administração concomitante de saxagliptina com o diltiazem, um inibidor moderado do CYP3A4/5, aumentou a C_{max} e a AUC da saxagliptina em cerca de 63% e 2,1 vezes, respetivamente, e os valores correspondentes para o metabolito ativo diminuíram em cerca de 44% e 34%, respetivamente.

A administração concomitante de saxagliptina com o cetoconazol, um inibidor potente do CYP3A4/5, aumentou a C_{max} e a AUC da saxagliptina em cerca de 62% e 2,5 vezes, respetivamente, e os valores correspondentes para o metabolito ativo diminuíram em cerca de 95% e 88%, respetivamente.

A administração concomitante de saxagliptina com a rifampicina, um indutor potente do CYP3A4/5, reduziu a C_{max} e a AUC da saxagliptina em cerca de 53% e 76%, respetivamente. A exposição ao metabolito ativo e a inibição da atividade plasmática da DPP4 num intervalo de dose não foram afetadas pela rifampicina (ver secção 4.4).

A administração concomitante de saxagliptina e indutores da CYP3A4/5, que não seja a rifampicina (tais como carbamazepina, dexametasona, fenobarbital e fenitoína) não foi estudada e pode resultar numa concentração plasmática reduzida da saxagliptina e numa concentração aumentada do seu metabolito principal. O controlo glicémico deverá ser cuidadosamente avaliado quando a saxagliptina é utilizada concomitantemente com um indutor potente do CYP3A4.

Os efeitos do tabagismo, dieta, produtos à base de plantas e consumo de álcool na farmacocinética da saxagliptina não foram especificamente estudados.

Metformina

Utilização concomitante não recomendada

As substâncias catiónicas que são eliminadas por secreção renal tubular (p.ex., cimetidina) poderão interagir com a metformina competindo pelos sistemas de transporte renais tubulares comuns. Um estudo realizado em sete voluntários saudáveis normais demonstrou que a cimetidina, administrada a 400 mg duas vezes por dia, aumentou em cerca de 50% a exposição sistémica (AUC) à metformina e em cerca de 81% a C_{max} . Assim, quando são administrados concomitantemente medicamentos catiónicos que são eliminados por secreção renal tubular, deve ser considerada uma monitorização

cuidadosa do controlo glicémico, o ajuste da dose dentro da posologia recomendada e a introdução de alterações no tratamento antidiabético.

Álcool

A intoxicação alcoólica está associada a um risco acrescido de acidose láctica, particularmente em casos de jejum, má nutrição ou compromisso hepático devido à metformina, a substância ativa de Komboglyze (ver secção 4.4). Deve evitar-se o consumo de álcool e de medicamentos que contenham álcool.

Agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e no aumento do risco de acidose láctica. A utilização de Komboglyze deve ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.4).

Associações que requerem precauções de utilização

Os glucocorticoides (administrados pelas vias sistémica e local), agonistas beta-2 e os diuréticos possuem uma atividade hiperglicémica intrínseca. O doente deve ser informado e submetido a uma monitorização mais frequente dos níveis de glicemia, especialmente no início do tratamento com esses medicamentos. Se necessário, deve ajustar-se a dose do medicamento anti-hiperglicémico durante a terapêutica com o outro medicamento e após a sua interrupção.

Alguns medicamentos podem afetar negativamente a função renal, o que pode aumentar o risco de acidose láctica; p.ex.: AINEs, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX) 2, inibidores da ECA, inibidores do recetor da angiotensina II e diuréticos, sobretudo diuréticos da ansa. Quando se iniciam ou utilizam esses medicamentos em associação com metformina, é necessária uma monitorização atenta da função renal.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foi estudada a utilização de Komboglyze ou de saxagliptina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva com doses elevadas de saxagliptina em monoterapia ou em associação com metformina (ver secção 5.3). É desconhecido o risco potencial para seres humanos. O número limitado de dados disponíveis sugere que a utilização de metformina em mulheres grávidas não está associado a um aumento do risco de malformações congénitas. Os estudos em animais com metformina não indicam efeitos nocivos sobre a gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez. Se uma doente pretender engravidar, ou se ocorrer uma gravidez, o tratamento com este medicamento deverá ser interrompido e substituído, logo que possível, por um tratamento com insulina.

Amamentação

Estudos em animais revelaram que a saxagliptina e/ou o metabolito e a metformina são excretados no leite. Desconhece-se se a saxagliptina é excretada no leite humano, mas a metformina é excretada no leite humano em pequenas quantidades. Este medicamento não deverá, portanto, ser utilizado em mulheres a amamentar (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não foi estudado o efeito da saxagliptina na fertilidade nos seres humanos. Foram observados efeitos na fertilidade em ratos machos e fêmeas com doses elevadas causando sinais evidentes de toxicidade (ver secção 5.3). Os estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva para a metformina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A saxagliptina ou a metformina têm uma influência negligenciável sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Quando conduzir ou utilizar máquinas, dever-se-á ter em consideração que foram notificados casos de tonturas em estudos com saxagliptina. Adicionalmente, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando Komboglyze é utilizado em associação com outros medicamentos antidiabéticos conhecidos por causarem hipoglicemia (p.ex. insulina, sulfonilureias).

4.8 Efeitos indesejáveis

Não foram realizados ensaios clínicos terapêuticos com Komboglyze comprimidos, no entanto, foi demonstrada bioequivalência de Komboglyze com a administração concomitante de saxagliptina e metformina (ver secção 5.2).

Saxagliptina

Resumo do perfil de segurança

Foram aleatorizados 4.148 doentes com diabetes tipo 2, incluindo 3.021 doentes tratados com saxagliptina, em seis estudos clínicos de segurança e eficácia, controlados, em dupla ocultação, realizados para avaliar os efeitos de saxagliptina no controlo glicémico. Em ensaios clínicos, aleatorizados, controlados, em dupla ocultação (incluindo desenvolvimento e experiência pós-comercialização), mais de 17.000 doentes com diabetes tipo 2 foram tratados com saxagliptina.

Numa análise combinada, em cinco estudos de eficácia e segurança clínicas, aleatorizados, controlados com placebo, em dupla ocultação, de 1.681 doentes com diabetes tipo 2 incluindo 882 doentes tratados com saxagliptina 5 mg, realizados para avaliar os efeitos da saxagliptina no controlo glicémico, a incidência global de AAs em doentes tratados com saxagliptina 5 mg foi semelhante à do placebo. A descontinuação da terapêutica devido a AAs foi superior nos doentes que receberam saxagliptina 5 mg em comparação com placebo (3,3% em comparação com 1,8%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas em $\geq 5\%$ dos doentes tratados com saxagliptina 5 mg e mais frequentemente do que em doentes tratados com placebo ou que foram notificadas em $\geq 2\%$ dos doentes tratados com saxagliptina 5 mg e $\geq 1\%$ mais frequentemente comparado com placebo são apresentadas na Tabela 2.

As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), ou muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2 Frequência de reações adversas por classes de sistemas de órgãos

Classes de sistemas de órgãos	Frequência das reações adversas por regime terapêutico
Reação adversa	Saxagliptina com metformina ¹
Infeções e infestações	
Infeção do trato respiratório superior	Frequentes
Infeção do trato urinário	Frequentes
Gastroenterite	Frequentes
Sinusite	Frequentes
Nasofaringite	Frequentes ²
Doenças do sistema nervoso	
Cefaleias	Frequentes
Doenças gastrointestinais	
Vómitos	Frequentes

¹ Inclui saxagliptina em associação com metformina e associação inicial com metformina.

² Apenas na terapêutica de associação inicial.

Experiência pós-comercialização de ensaios clínicos e notificações espontâneas

A Tabela 3 apresenta reações adversas adicionais que foram notificadas na experiência pós-comercialização com a saxagliptina. As frequências baseiam-se na experiência dos ensaios clínicos.

Tabela 3 Frequência de reações adversas adicionais por classes de sistemas de órgãos

Classes de sistemas de órgãos Reação adversa	Frequência das reações adversas ¹
Doenças gastrointestinais	
Náuseas	Frequentes
Pancreatite	Pouco frequentes
Obstipação	Desconhecida
Doenças do sistema imunitário	
Reações de hipersensibilidade ² (ver secções 4.3 e 4.4)	Pouco frequentes
Reações anafiláticas incluindo choque anafilático (ver secções 4.3 e 4.4)	Raros
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Angioedema (ver secções 4.3 e 4.4)	Raros
Dermatite	Pouco frequentes
Prurido	Pouco frequentes
Erupção cutânea ²	Frequentes
Urticária	Pouco frequentes

¹ As frequências estimadas baseiam-se numa análise combinada de ensaios clínicos da saxagliptina em monoterapia, em associação com a metformina e em combinação inicial com a metformina, em associação com uma sulfonilureia e em associação com uma tiazolidinediona.

² Estas reações foram também identificadas nos ensaios clínicos pré-aprovação, mas não cumprem critérios para a Tabela 2.

Resultados do ensaio SAVOR

O ensaio SAVOR incluiu 8.240 doentes tratados com saxagliptina 5 mg ou 2,5 mg uma vez por dia e 8.173 doentes com placebo. Neste ensaio, a incidência global de AA em doentes tratados com saxagliptina foi semelhante ao placebo (72,5% versus 72,2%, respetivamente).

A incidência de acontecimentos de pancreatite adjudicados foi de 0,3% em ambos os doentes tratados com saxagliptina e tratados com placebo na população intenção-de-tratar.

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

A incidência global de hipoglicemia notificada (registada diariamente nos diários dos doentes) foi de 17,1% em indivíduos tratados com saxagliptina e 14,8% entre os indivíduos tratados com placebo. A percentagem de indivíduos com notificações de acontecimentos *major* de hipoglicemia em tratamento (definida como um acontecimento que requer assistência de outra pessoa) foi mais elevada no grupo da saxagliptina do que no grupo placebo (2,1% e 1,6%, respetivamente). O aumento do risco de hipoglicemia global e hipoglicemia *major* observado no grupo tratado com saxagliptina ocorreu principalmente em indivíduos tratados inicialmente com SU e não em indivíduos inicialmente tratados com insulina ou metformina em monoterapia. O aumento do risco de hipoglicemia global e hipoglicemia *major* foi principalmente observado em indivíduos com A1c < 7% no início do estudo.

Foi notificado diminuição do número de linfócitos em 0,5% de doentes tratados com saxagliptina e 0,4% de doentes tratados com placebo.

A hospitalização por insuficiência cardíaca, ocorreu numa taxa superior no grupo tratado com saxagliptina (3,5%) comparado com o grupo placebo (2,8%), com significância estatística nominal a favor do placebo [Probabilidade de risco (HR) = 1,27; IC 95% 1,07; 1,51]; p=0,007]. Ver também secção 5.1.

Descrição de reações adversas seleccionadas

Os AAs, considerados pelo investigador como estando, pelo menos, possivelmente relacionados com o fármaco e notificados em pelo menos mais dois doentes tratados com saxagliptina 5 mg comparativamente ao controlo, encontram-se descritos abaixo por regime de tratamento.

Em monoterapia: tonturas (frequentes) e fadiga (frequentes).

Em terapêutica de associação com metformina: dispepsia (frequentes) e mialgia (frequentes).

Em terapêutica de associação inicial com metformina: gastrite (frequentes), artralgia* (pouco frequentes), mialgia (pouco frequentes) e disfunção erétil (pouco frequentes).

Em terapêutica de associação com metformina mais uma sulfonilureia: tonturas (frequentes), fadiga (frequentes) e flatulência (frequentes).

*Artralgia também foi notificada durante a experiência pós-comercialização (ver secção 4.4).

Hipoglicemia

As reações adversas de hipoglicemia foram baseadas em todas as notificações de hipoglicemia; não foi necessário uma medição adicional de glucose. A incidência de hipoglicemia notificada para saxagliptina 5 mg *versus* placebo, administrado como terapêutica de associação à metformina, foi de 5,8% *versus* 5%. A incidência de hipoglicemia notificada foi de 3,4% em doentes não previamente tratados, aos quais foi administrado saxagliptina 5 mg mais metformina, e foi de 4,0% em doentes tratados com metformina em monoterapia. Quando utilizado como adjuvante da insulina (com ou sem metformina), a incidência global de hipoglicemias notificadas foi de 18,4% para saxagliptina 5 mg e 19,9% para placebo.

Quando utilizado em terapêutica de associação com metformina mais uma sulfonilureia, a incidência global de hipoglicemia notificada foi de 10,1% para saxagliptina 5 mg e 6,3% para placebo.

Exames complementares de diagnóstico

No decurso dos estudos clínicos, a incidência de AAs laboratoriais foi semelhante em doentes tratados com saxagliptina 5 mg em comparação com os doentes tratados com placebo. Foi observada uma pequena descida na contagem absoluta de linfócitos. A partir de uma contagem média absoluta inicial de linfócitos de aproximadamente 2.200 células/ μ l, foi observada uma descida média de aproximadamente 100 células/ μ l em relação ao placebo na análise combinada controlada com placebo. As contagens médias absolutas de linfócitos mantiveram-se estáveis com uma administração diária durante um período até 102 semanas. As descidas na contagem de linfócitos não foram associadas a reações adversas clinicamente relevantes. Desconhece-se o significado clínico destas descidas na contagem de linfócitos em relação ao placebo.

Metformina

Dados obtidos em ensaios clínicos e pós-comercialização

A Tabela 4 apresenta as reações adversas por classes de sistemas de órgãos e por categoria de frequência. As categorias de frequência baseiam-se na informação contida no Resumo das Características do Medicamento da metformina disponível na União Europeia.

Tabela 4 Frequência de reações adversas da metformina identificadas nos dados obtidos nos ensaios clínicos e pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos	Frequência
Reação adversa	
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Acidose láctica	Muito raros
Deficiência de vitamina B12 ¹	Muito raros
Doenças do sistema nervoso	

Sabor metálico	Frequentes
Doenças gastrointestinais	
Sintomas gastrointestinais ²	Muito frequentes
Afeções hepatobiliares	
Alterações da função hepática, hepatite	Muito raros
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Urticária, eritema, prurido	Muito raros

¹ O tratamento a longo prazo com metformina tem sido associado a uma redução da absorção da vitamina B12, a qual poderá, em casos muito raros, resultar numa deficiência clinicamente significativa de vitamina B12 (p. ex., anemia megaloblástica).

² Os sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite ocorrem mais frequentemente durante o início da terapêutica e resolvem-se espontaneamente na maioria dos casos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não existem dados disponíveis relativamente a sobredosagem com Komboglyze.

Saxagliptina

Saxagliptina mostrou ser bem tolerada sem efeito clinicamente significativo no intervalo QTc ou na frequência cardíaca com doses orais diárias até 400 mg durante 2 semanas (80 vezes a dose recomendada). Em caso de sobredosagem, devem iniciar-se as medidas terapêuticas de suporte adequadas de acordo com o estado clínico do doente. A saxagliptina e o seu metabolito principal podem ser removidos por hemodiálise (23% da dose durante 4 horas).

Metformina

Uma grande sobredosagem de metformina ou riscos concomitantes poderão causar acidose láctica. A acidose láctica é considerada uma emergência médica e deve ser tratada em meio hospitalar. A hemodiálise é o método mais eficaz para remover o lactato e a metformina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes. Associações de fármacos hipoglicemiantes orais, código ATC: A10BD10

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Komboglyze associa dois medicamentos anti-hiperglicémicos com mecanismos de ação complementares para melhorar o controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2: saxagliptina, um inibidor da dipeptidil peptidase 4 (DPP4) e cloridrato de metformina, um membro da classe das biguanidas.

Saxagliptina

A saxagliptina é um inibidor da DPP4 altamente potente (Ki: 1,3 nM), selectivo, reversível e competitivo. Em doentes com diabetes tipo 2, a administração de saxagliptina conduziu à inibição da atividade da enzima DPP4 durante um período de 24 horas. Após uma sobrecarga oral de glucose, esta inibição da DPP4 resultou num aumento 2 a 3 vezes superior dos níveis circulantes de hormonas incretinas ativas, incluindo o peptídeo tipo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o polipeptídeo insulínico dependente da glucose (GIP), numa diminuição das concentrações de glucagon e num aumento da capacidade de resposta das células beta-dependentes da glucose, resultando em concentrações superiores de insulina e C-peptídeo. O aumento de insulina das células

beta-pancreáticas e a diminuição de glucagon das células alfa-pancreáticas foram associados a baixas concentrações de glucose em jejum e a uma resposta de glucose reduzida após uma sobrecarga oral de glucose ou uma refeição. Saxagliptina melhora o controlo glicémico por redução das concentrações de glucose em jejum e pós-prandial em doentes com diabetes tipo 2.

Metformina

A metformina é uma biguanida com efeitos anti-hiperglicemiantes que reduz a glucose plasmática tanto basal como pós-prandial. Não estimula a secreção da insulina, logo, não induz hipoglicemia.

A metformina poderá atuar através de três mecanismos:

- por redução da produção de glucose hepática inibindo a gluconeogénese e a glicogenólise no músculo;
- aumentando modestamente a sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização de glucose periférica;
- retardando a absorção intestinal da glucose.

A metformina estimula a síntese do glicogénio intracelular atuando sobre a glicogénio sintase. A metformina aumenta a capacidade de transporte de tipos específicos de transportadores de membrana da glucose (GLUT-1 e GLUT-4).

No ser humano, independentemente da sua ação sobre a glicemia, a metformina exerce efeitos favoráveis no metabolismo dos lípidos. Este facto foi demonstrado com doses terapêuticas em estudos clínicos controlados, realizados a médio ou a longo prazo: a metformina reduz os níveis de colesterol total, C-LDL e triglicéridos.

Eficácia e segurança clínicas

Em ensaios clínicos, aleatorizados, controlados, em dupla ocultação (incluindo desenvolvimento e experiência pós-comercialização), mais de 17.000 doentes com diabetes tipo 2 foram tratados com saxagliptina.

Saxagliptina em associação com metformina para controlo glicémico

A administração concomitante de saxagliptina e metformina foi estudada em doentes com inadequado controlo da diabetes tipo 2 com metformina em monoterapia e em doentes sem tratamento prévio em que a dieta e o exercício isoladamente não proporcionam um controlo adequado. O tratamento com saxagliptina 5 mg uma vez por dia proporcionou melhorias clinicamente relevantes e estatisticamente significativas na hemoglobina A1c (HbA1c), glicemia em jejum (GPJ) e glicemia pós-prandial (GPP) em comparação com placebo em associação com metformina (terapêutica inicial ou adjuvante). Foram observadas reduções na A1c dentro dos subgrupos incluindo sexo, idade, raça, e o índice de massa corporal (IMC) inicial. A redução do peso corporal registada nos grupos de tratamento com a associação de saxagliptina e metformina foi semelhante à observada nos grupos com metformina em monoterapia. A saxagliptina mais metformina não foi associada a alterações significativas do valor inicial de lípidos séricos em jejum em comparação com metformina em monoterapia.

Saxagliptina como adjuvante à terapêutica com metformina

Foi realizado um estudo em adjuvante à metformina, controlado com placebo, com a duração de 24 semanas para avaliar a eficácia e segurança de saxagliptina em associação com metformina em doentes com inadequado controlo glicémico (HbA1c 7-10%) em tratamento com metformina em monoterapia. A saxagliptina (n=186) proporcionou melhorias significativas na HbA1c, GPJ e GPP em comparação com placebo (n=175). As melhorias na HbA1c, GPP e GPJ, após tratamento com saxagliptina 5 mg mais metformina, mantiveram-se até à Semana 102. A alteração de HbA1c para saxagliptina 5 mg mais metformina (n=31) em comparação com placebo mais metformina (n=15) foi de -0,8% na Semana 102.

Saxagliptina duas vezes por dia como adjuvante à terapêutica com metformina

Foi realizado um estudo em adjuvante à metformina, controlado com placebo, com a duração de 12 semanas para avaliar a eficácia e segurança de saxagliptina 2,5 mg duas vezes por dia em associação com metformina em doentes com inadequado controlo glicémico (HbA1c 7-10%) em

tratamento com metformina em monoterapia. Após 12 semanas, a redução média da HbA1c em relação aos valores iniciais foi maior no grupo da saxagliptina (n=74) do que no grupo placebo (n=86) (-0,6% vs. -0,2%, respetivamente, diferença de -0,34% para uma HbA1c inicial média de 7,9% para o grupo da saxagliptina e 8,0% para o grupo placebo), e uma redução da GPJ superior (-13,73 mg/dl vs. -4,22 mg/dl) mas sem significado estatístico (p=0,12, IC 95% [-21,68; 2,66]).

Saxagliptina em associação com metformina em comparação com sulfonilureia em associação com metformina

Foi realizado um estudo de 52 semanas para avaliar a eficácia e segurança de saxagliptina 5 mg em associação com metformina (428 doentes), em comparação com sulfonilureia (glipizida, 5 mg titulada conforme necessário até 20 mg, dose média de 15 mg) em associação com metformina (430 doentes) em 858 doentes com inadequado controlo glicémico (HbA1c 6,5-10%) em tratamento com metformina em monoterapia. A dose média de metformina foi de aproximadamente 1.900 mg em cada grupo de tratamento. Após 52 semanas, as reduções médias da HbA1c em relação aos valores iniciais foram semelhantes nos grupos da saxagliptina e da glipizida na análise por-protocolo (-0,7% vs. -0,8%, respetivamente, valor inicial médio da HbA1c de 7,5% para ambos os grupos). A análise de intenção de tratar mostrou resultados consistentes. A redução na GPJ foi ligeiramente inferior no grupo saxagliptina e ocorreram mais interrupções (3,5% vs. 1,2%) devido à falta de eficácia com base nos critérios GPJ nas primeiras 24 semanas do estudo. A saxagliptina resultou também numa proporção significativamente inferior de doentes com hipoglicemia, 3% (19 acontecimentos em 13 indivíduos) vs. 36,3% (750 acontecimentos em 156 doentes) para glipizida. Os doentes tratados com saxagliptina apresentaram uma redução significativa no peso corporal em relação aos valores iniciais em comparação com o aumento de peso nos doentes tratados com glipizida (-1,1 vs. +1,1 kg).

Saxagliptina em associação com metformina em comparação com sitagliptina em associação com metformina

Foi realizado um estudo de 18 semanas para avaliar a eficácia e segurança de saxagliptina 5 mg em associação com metformina (403 doentes), em comparação com sitagliptina 100 mg em associação com metformina (398 doentes) em 801 doentes com inadequado controlo glicémico em tratamento com metformina em monoterapia. Após 18 semanas, a saxagliptina foi não inferior em relação à sitagliptina na redução média na HbA1c em relação aos valores iniciais na análise por-protocolo e no total da população analisada. As reduções da HbA1c em relação aos valores iniciais para a saxagliptina e sitagliptina na análise por-protocolo primária foram de -0,5% (média e mediana) e -0,6% (média e mediana), respetivamente. Na análise confirmatória completa, as reduções médias foram de -0,4% e -0,6% para a saxagliptina e sitagliptina, respetivamente, com reduções medianas de -0,5% para ambos os grupos.

Saxagliptina em associação com metformina como terapêutica inicial

Foi realizado um estudo de 24 semanas para avaliar a eficácia e segurança de saxagliptina 5 mg em associação com metformina como terapêutica inicial de associação em doentes sem tratamento prévio com inadequado controlo glicémico (HbA1c 8-12%). A terapêutica inicial de associação de saxagliptina 5 mg mais metformina (n=306) proporcionou melhorias significativas na HbA1c, GPJ e GPP em comparação quer com saxagliptina (n=317) quer com metformina (n=313) isoladamente como terapêutica inicial. Foram observadas reduções na HbA1c em relação aos valores iniciais até à Semana 24 em todos os sub-grupos avaliados definidos pelos valores iniciais de HbA1c, com maiores reduções observadas em doentes com um valor inicial de HbA1c $\geq 10\%$ (ver Tabela 5). As melhorias na HbA1c, GPP e GPJ, após terapêutica inicial com saxagliptina 5 mg mais metformina, mantiveram-se até à Semana 76. A alteração de HbA1c para saxagliptina 5 mg mais metformina (n=177) em comparação com placebo mais metformina (n=147) foi de -0,5% na Semana 76.

Saxagliptina em terapêutica de associação combinada com insulina (com ou sem metformina)

Um total de 455 doentes com diabetes tipo 2 participaram num estudo aleatorizado de 24-semanas, duplamente cego, controlado com placebo para avaliar a eficácia e segurança de saxagliptina em associação com uma dose estável de insulina (média inicial: 54,2 Unidades) em doentes com inadequado controlo glicémico (HbA1c $\geq 7,5\%$ e $\leq 11\%$) a fazerem insulina em monoterapia (n=141) ou a fazerem insulina em associação com uma dose estável de metformina (n=314). A saxagliptina 5 mg como adjuvante à insulina, com ou sem metformina, provocou melhorias significativas após

24 semanas na HbA1c e GPP em comparação com placebo como adjuvante à insulina com ou sem metformina. Reduções semelhantes na HbA1c *versus* placebo foram conseguidas para doentes a receber saxagliptina 5 mg como adjuvante à insulina independentemente da utilização de metformina (-0,4% para ambos os subgrupos).

As melhorias na HbA1c desde o início foram sustentadas no grupo de saxagliptina como adjuvante à insulina em comparação com o grupo placebo como adjuvante à insulina, com ou sem metformina na Semana 52. A alteração na HbA1c para o grupo saxagliptina (n=244) em comparação com placebo (n=124) foi de -0,4% na Semana 52.

Terapêutica combinada de associação de saxagliptina com metformina e uma sulfonilureia

Um total de 257 doentes com diabetes tipo 2 participaram num estudo de 24 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo para avaliar a eficácia e a segurança de saxagliptina (5 mg uma vez por dia) em combinação com metformina mais uma sulfonilureia (SU) em doentes com inadequado controlo glicémico (HbA1c \geq 7% e \leq 10%). A saxagliptina (n=127) proporcionou melhorias significativas na HbA1c e na GPP em comparação com placebo (n=128). A alteração na HbA1c para a saxagliptina em comparação com placebo foi de -0,7% na Semana 24.

Terapêutica de associação de saxagliptina a dapagliflozina mais metformina

Um estudo aleatorizado de 24 semanas, em dupla ocultação, controlado com placebo realizado em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 comparou saxagliptina 5 mg com placebo em terapêutica de associação em indivíduos com HbA1c 7-10,5% tratados com dapagliflozina (inibidor SGLT2) e metformina. Doentes que completaram o período inicial de 24 semanas de estudo foram elegíveis para entrar numa extensão (52 semanas) controlada do estudo a longo prazo de 28 semanas.

Os indivíduos tratados com saxagliptina adicionada a dapagliflozina e metformina (n=153) atingiram reduções superiores da HbA1c estatisticamente significativas (valor-p < 0,0001) *versus* o grupo com placebo adicionado a dapagliflozina mais metformina (n=162) às 24 semanas (ver Tabela 5). O efeito sobre a HbA1c observado na semana 24 manteve-se até à semana 52. O perfil de segurança de saxagliptina adicionada a dapagliflozina mais metformina no período de tratamento a longo prazo foi consistente com o observado no período de tratamento de 24 semanas neste estudo e no ensaio em que a saxagliptina e dapagliflozina foram concomitantemente adicionadas à terapêutica de doentes tratados com metformina (descrição abaixo).

Proporção de doentes que atingiram HbA1c < 7%

A proporção de doentes que atingiu HbA1c < 7% na semana 24 foi mais elevada no grupo de saxagliptina 5 mg mais dapagliflozina mais metformina 35,3% (IC 95% [28,2; 42,2]) comparativamente ao grupo de placebo mais dapagliflozina mais metformina 23,1% (IC 95% [16,9; 29,3]). O efeito observado na HbA1c na Semana 24 manteve-se até à Semana 52.

Tabela 5 Principais resultados de eficácia em estudos terapêuticos de associação da saxagliptina e metformina, controlados com placebo

	Valor inicial médio da HbA1c (%)	Alteração média ¹ em relação ao valor inicial da HbA1c (%)	Alteração média corrigida em relação ao placebo da HbA1c (%) (IC a 95%)
Estudos de associação adjuvante/inicial com a metformina			
24 semanas	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) ²
Saxa 5 mg diária como adjuvante à metformina; Estudo CV181014 (n=186)			

Saxa 5 mg diária em associação inicial com metformina; Estudo CV181039 ³			
População total (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) ⁴
Estratos com valor inicial HbA1c ≥ 10% (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) ⁵
12 semanas			
Saxa 2,5 mg duas vezes dia como adjuvante à metformina; Estudo CV181080 (n=74)			
	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6; -0,1) ⁶
Estudos adjuvante/associação com terapêuticas adicionais			
Adjuvante à insulina (+/- metformina)			
Saxa 5 mg diária; Estudo CV181057			
População total (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) ²
24 semanas			
Saxa 5 mg diária em associação com metformina mais sulfonilureia			
Estudo D1680L00006 (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9; -0,5) ²
Saxa 5 mg diária em associação com metformina mais dapagliflozina			
Estudo CV181168 (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5; -0,2) ⁷

n= Doentes aleatorizados

¹ Variação média ajustada do valor inicial ajustada para o valor inicial (ANCOVA).

² p< 0,0001 comparativamente com placebo.

³ A metformina teve ajuste para doses mais elevadas de 500 até 2000 mg por dia conforme tolerado.

⁴ Variação média do valor inicial da HbA1c é a diferença entre os grupos de saxagliptina 5 mg+metformina e metformina em monoterapia (p< 0,0001).

⁵ Variação média do valor inicial da HbA1c é a diferença entre os grupos de saxagliptina 5 mg+metformina e metformina em monoterapia.

⁶ valor-p=0,0063 (entre grupos comparados significativo a $\alpha=0,05$).

⁷ Variação média do valor inicial da HbA1c é a diferença entre os grupos de saxagliptina 5 mg+dapagliflozina+metformina e dapagliflozina+metformina (p< 0,0001).

Saxagliptina e dapagliflozina adicionadas à terapêutica com metformina

Um total de 534 doentes adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 e inadequado controlo glicémico com metformina em monoterapia (HbA1c 8%-12%), participaram neste ensaio de 24 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com substância ativa, para comparar a associação de saxagliptina e dapagliflozina adicionadas concomitantemente à metformina, *versus* saxagliptina ou dapagliflozina adicionadas à metformina. Os doentes foram aleatorizados para um de três grupos de tratamento em dupla ocultação para receber saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg adicionadas à metformina, saxagliptina 5 mg e placebo adicionados à metformina, ou dapagliflozina 10 mg e placebo adicionados à metformina.

O grupo de saxagliptina e dapagliflozina atingiu reduções significativamente superiores na HbA1c *versus* o grupo de saxagliptina ou o grupo de dapagliflozina às 24 semanas (ver Tabela 6).

Tabela 6 HbA1c na semana 24 num estudo controlado com substância ativa comparando a associação de saxagliptina e dapagliflozina adicionadas simultaneamente à metformina com saxagliptina ou dapagliflozina adicionadas à metformina

Parâmetro de eficácia	Saxagliptina 5 mg + dapagliflozina 10 mg + metformina N=179 ²	Saxagliptina 5 mg + metformina N=176 ²	Dapagliflozina 10 mg + metformina N=179 ²
HbA1c (%) na semana 24¹			
Valor inicial (média)	8,93	9,03	8,87

Varição desde o início (média ajustada ³) (Intervalo de confiança [IC] 95%)	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Diferença de saxagliptina + metformina (média ajustada ³) (IC 95%)	-0,59 ⁴ (-0,81; -0,37)	-	-
Diferença de dapagliflozina + metformina (média ajustada ³) (IC 95%)	-0,27 ⁵ (-0,48; -0,05)	-	-

¹ LRM = Análise longitudinal de medidas repetidas (utilizando valores anteriores ao resgate).

² Doentes aleatorizados e tratados, com avaliação de eficácia no início e pelo menos 1 avaliação pós-início.

³ Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial.

⁴ valor-p <0,0001.

⁵ valor-p=0,0166.

Proporção de doentes que atingiram HbA1c < 7%

No grupo da associação de saxagliptina e dapagliflozina, 41,4% (IC 95% [34,5; 48,2]) dos doentes atingiram níveis de HbA1c inferiores a 7% comparativamente com 18,3% (IC 95% [13,0; 23,5]) no grupo de doentes de saxagliptina e 22,2% (IC 95% [16,1; 28,3]) no grupo de doentes de dapagliflozina.

Estudo da Avaliação dos Resultados Vasculares de Saxagliptina Registados em Doentes com Diabetes Mellitus–Trombólise no Enfarte do Miocárdio (SAVOR)

O SAVOR foi um ensaio de resultados cardiovasculares (CV) em 16.492 doentes com HbA1c \geq 6,5% e < 12% (12.959 com doença CV estabelecida; apenas 3.533 com múltiplos fatores de risco), que foram aleatorizados para saxagliptina (n=8.280) ou placebo (n=8.212) em adição aos padrões de cuidados regionais para a HbA1c e fatores de risco CV. A população do estudo incluiu os que tinham \geq 65 anos (n=8.561) e \geq 75 anos (n=2.330), com função renal normal ou compromisso renal ligeiro (n=13.916) bem como compromisso renal moderado (n=2.240) ou grave (n=336).

O objetivo primário de segurança (não-inferioridade) e eficácia (superioridade) foi um objetivo composto consistindo no tempo até à primeira ocorrência de qualquer dos seguintes acontecimentos adversos CV *major* (MACE): morte CV, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral isquémico não fatal.

Após um seguimento médio de 2 anos, o ensaio atingiu o seu principal objetivo de segurança demonstrando que a saxagliptina não aumenta o risco cardiovascular em doentes com diabetes tipo 2 comparativamente ao placebo quando adicionado à terapêutica de base presente.

Não foi observado nenhum benefício para MACE ou mortalidade por todas as causas.

Tabela 7 Objetivos clínicos primários e secundários por grupo de tratamento no estudo SAVOR*

Objetivo	Saxagliptina (N=8.280)		Placebo (N=8.212)		Probabilidade de risco (HR) (IC 95%) [†]
	Indivíduos com acontecimentos n (%)	Taxa de acontecimentos por 100 doentes-ano	Indivíduos com acontecimentos n (%)	Taxa de acontecimentos por 100 doentes-ano	
Objetivo primário composto: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89; 1,12) ^{‡,§, #}
Objetivo secundário composto: MACE mais	1.059 (12,8)	6,72	1.034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11) [†]

Mortalidade por todas as causas	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27) [†]
---------------------------------	--------------	------	--------------	------	-----------------------------------

* População intenção-de-tratar

† Probabilidade de risco (HR) ajustada para a categoria função renal no início do estudo e categoria de risco de doença cardiovascular (CVD) no início do estudo.

‡ valor-p <0,001 para não-inferioridade (baseado em HR <1,3) comparado com placebo.

§ valor-p =0,99 para superioridade (baseado em HR <1,0) comparado com placebo.

Acontecimentos acumulados consistentemente ao longo do tempo, e as taxas de acontecimentos para saxagliptina e placebo não divergiram notavelmente ao longo do tempo.

¶ Não foi testada a significância.

Um dos componentes do objetivo secundário composto, a hospitalização por insuficiência cardíaca, ocorreu numa taxa superior no grupo saxagliptina (3,5%) comparado com o grupo placebo (2,8%), com significado estatístico nominal favorecendo o placebo [HR = 1,27; (IC 95% 1,07; 1,51); p = 0,007]. Não foi possível identificar definitivamente os fatores clinicamente relevantes preditivos do aumento do risco relativo com o tratamento de saxagliptina. Indivíduos em risco elevado para hospitalização por insuficiência cardíaca, independentemente do tratamento atribuído, podem ser identificados pelos fatores de risco conhecidos para a insuficiência cardíaca como sejam a história inicial de insuficiência cardíaca ou compromisso da função renal. No entanto, indivíduos a fazer saxagliptina com uma história de insuficiência cardíaca ou compromisso da função renal no início do estudo não apresentavam um risco aumentado em relação ao placebo para os objetivos compostos primários ou secundários ou mortalidade por todas as causas.

Outro objetivo secundário, mortalidade por todas as causas, ocorreu a uma taxa de 5,1% no grupo saxagliptina e 4,6% no grupo placebo (ver Tabela 7). As mortes CVs foram distribuídas pelos grupos de tratamento. Houve um desequilíbrio numérico na morte não-CV, com mais acontecimentos na saxagliptina (1,8%) do que no placebo (1,4%) [HR = 1,27; (IC 95% 1,00; 1,62); p = 0,051].

Numa análise exploratória, a A1c foi mais baixa com saxagliptina em comparação com placebo.

Metformina

O estudo prospectivo aleatorizado (UKPDS) estabeleceu o benefício a longo prazo do controlo intensivo da glicemia na diabetes tipo 2. A análise dos resultados obtidos em doentes com excesso de peso tratados com metformina após insucesso da dieta isoladamente demonstrou:

- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer complicação relacionada com a diabetes no grupo da metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-anos) *versus* dieta isoladamente (43,3 acontecimentos/1.000 doentes-anos), p=0,0023 e *versus* grupos tratados com uma associação com sulfonilureia e insulina em monoterapia (40,1 acontecimentos/1.000 doentes-anos), p=0,0034;
- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer mortalidade relacionada com a diabetes: 7,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina, 12,7 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isoladamente, p=0,017;
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade global: 13,5 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina *versus* 20,6 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isoladamente, (p=0,011) e *versus* grupos tratados com a associação com uma sulfonilureia e com insulina em monoterapia 18,9 acontecimentos/1.000 doentes-anos (p=0,021);
- uma redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: 11 acontecimentos/1.000 doentes-anos com metformina, 18 acontecimentos/1.000 doentes-anos com dieta isoladamente, (p=0,01).

População idosa

No estudo SAVOR em subgrupos com mais de 65 e mais de 75 anos de idade, a eficácia e a segurança foram consistentes com a população global do estudo.

O GENERATION foi um estudo de 52 semanas de controlo glicémico em 720 doentes idosos, a idade média foi de 72,6 anos; 433 indivíduos (60,1%) tinham < 75 anos de idade e 287 indivíduos (39,9%) tinham ≥ 75 anos de idade. O objetivo primário foi a proporção de doentes que atingiam HbA1c < 7%

sem hipoglicemia confirmada ou grave. Aparentemente não houve diferença na percentagem de respostas: 37,9% (saxagliptina) e 38,2% (glimpirida) atingiram o objetivo primário. Uma proporção inferior de doentes no grupo saxagliptina (44,7%) comparado com o grupo glimepirida (54,7%) atingiu uma HbA1c alvo de 7,0%. Uma proporção inferior de doentes no grupo saxagliptina (1,1%) comparado com o grupo glimepirida (15,3%), experimentou um acontecimento hipoglicémico confirmado ou grave.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Komboglyze em todos os sub-grupos da população pediátrica na diabetes *mellitus* tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os resultados de estudos de bioequivalência realizados em indivíduos saudáveis demonstraram que Komboglyze comprimidos em associação é bioequivalente à administração concomitante das doses correspondentes de saxagliptina e cloridrato de metformina em comprimidos individuais.

O seguinte texto reflete as propriedades farmacocinéticas das substâncias ativas individuais de Komboglyze.

Saxagliptina

A farmacocinética da saxagliptina e do seu metabolito principal foi semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com diabetes tipo 2.

Absorção

A saxagliptina foi rapidamente absorvida após administração oral em jejum, com as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de saxagliptina e do seu metabolito principal atingidas entre 2 e 4 horas (T_{max}), respetivamente. A C_{max} e os valores de AUC da saxagliptina e do seu metabolito principal aumentaram proporcionalmente com o incremento da dose de saxagliptina e esta proporcionalidade de dose foi observada em doses até 400 mg. Após a administração oral de uma dose única de 5 mg de saxagliptina em indivíduos saudáveis, os valores médios da AUC plasmática da saxagliptina e do seu metabolito principal foram de 78 ng·h/ml e 214 ng·h/ml, respetivamente. Os valores de C_{max} plasmática correspondentes foram de 24 ng/ml e de 47 ng/ml, respetivamente. Os coeficientes de variação entre indivíduos para a C_{max} e AUC da saxagliptina foram inferiores a 12%.

A inibição da atividade plasmática da DPP4 pela saxagliptina durante pelo menos 24 horas após administração oral de saxagliptina deve-se à elevada potência, elevada afinidade e prolongada ligação ao local ativo.

Interação com os alimentos

Os alimentos tiveram efeitos relativamente modestos na farmacocinética da saxagliptina em indivíduos saudáveis. A administração com alimentos (uma refeição rica em gorduras) não resultou em qualquer alteração na C_{max} da saxagliptina e resultou num aumento de 27% na AUC em comparação com o estado de jejum. O tempo da saxagliptina para atingir a C_{max} (T_{max}) aumentou em aproximadamente 0,5 horas com alimentos em comparação com o estado de jejum. Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

Distribuição

A ligação *in vitro* da saxagliptina e do seu metabolito principal às proteínas no soro humano é desprezível. Assim, não é esperado que as alterações nos níveis sanguíneos de proteínas em vários estadios de doença (p.ex. compromisso renal ou hepático) modifiquem a distribuição da saxagliptina.

Biotransformação

O metabolismo da saxagliptina é mediado primariamente pelo citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). O metabolito principal da saxagliptina é também um inibidor da DPP4, seletivo, reversível e competitivo, com metade da potência da saxagliptina.

Eliminação

Os valores médios da semivida plasmática terminal ($t_{1/2}$) da saxagliptina e do seu metabolito principal são de 2,5 horas e 3,1 horas, respetivamente, e o valor $t_{1/2}$ médio da inibição plasmática da DPP4 foi de 26,9 horas. A saxagliptina é eliminada tanto pela via renal como hepática. Após a administração oral de uma dose única de 50 mg de saxagliptina-¹⁴C, 24%, 36%, e 75% da dose foi excretada na urina na forma de saxagliptina, do seu metabolito principal, e de radioatividade total, respetivamente. A média da depuração renal da saxagliptina (~230 ml/min) foi maior do que a média estimada da taxa de filtração glomerular (~120 ml/min), sugerindo alguma excreção renal ativa. Para o metabolito principal, os valores de depuração renal foram comparáveis à taxa de filtração glomerular estimada. Um total de 22% da radioatividade administrada foi recuperada nas fezes, representando a fração da dose de saxagliptina excretada na bÍlis e/ou medicamento não absorvido pelo trato gastrointestinal.

Linearidade

A C_{max} e AUC da saxagliptina e do seu metabolito principal aumentaram proporcionalmente com a dose de saxagliptina. Não se observou acumulação apreciável quer da saxagliptina quer do seu metabolito principal com tomas únicas diárias repetidas em qualquer das doses. Não se observou dependência da dose- ou do tempo- na depuração da saxagliptina e do seu metabolito principal ao longo de 14 dias de tomas únicas diárias com saxagliptina em doses compreendidas entre 2,5 mg e 400 mg.

Populações especiais

Compromisso renal

Foi realizado um estudo aberto, com dose única, para avaliar a farmacocinética de uma dose oral de 10 mg de saxagliptina em indivíduos com vários graus de compromisso renal crónico, em comparação com indivíduos com função renal normal. O estudo incluiu doentes com compromisso renal classificado com base na depuração da creatinina como ligeiro (TFG ≥ 45 a < 90 ml/min aproximadamente), moderado (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min aproximadamente), ou grave (TFG < 30 ml/min aproximadamente). As exposições à saxagliptina foram 1,2-; 1,4- e 2,1-vezes mais elevadas, respetivamente, e as exposições à BMS-510849 foram 1,7-; 2,9- e 4,5-vezes mais elevadas, respetivamente, do que as observadas em indivíduos com função renal normal.

Compromisso hepático

Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Classe A da escala Child-Pugh), moderado (Classe B da escala Child-Pugh) ou grave (Classe C da escala Child-Pugh) as exposições à saxagliptina foram 1,1-; 1,4- e 1,8-vezes mais elevadas, respetivamente, e as exposições à BMS-510849 foram 22%, 7% e 33% menos elevadas, respetivamente, do que as observadas em indivíduos saudáveis.

Idosos (≥ 65 anos)

Os idosos (65-80 anos) apresentaram uma AUC de saxagliptina superior em 60% comparativamente com doentes mais novos (18-40 anos). Este facto não é considerado clinicamente significativo, pelo que, não se recomenda qualquer ajuste posológico deste medicamento apenas com base na idade.

Metformina

Absorção

Após uma dose oral de metformina, a t_{max} é atingida em 2,5 h. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 mg de metformina é de aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%.

Após administração oral, a absorção da metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção da metformina é não linear. Com as doses e regimes posológicos habituais de metformina, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas no período de 24-48 h, sendo geralmente inferiores a 1 μ g/ml. Em ensaios clínicos controlados verificou-se que os níveis plasmáticos máximos da metformina (C_{max}) não excederam 4 μ g/ml, mesmo nas doses máximas.

Interação com os alimentos

Os alimentos reduzem o grau de absorção da metformina atrasando-a ligeiramente. Após a administração de uma dose de 850 mg, observou-se um pico da concentração plasmática 40% menor, uma redução de 25% da AUC e um prolongamento de 35 min do tempo até ao pico da concentração plasmática. Desconhece-se a relevância clínica desta diminuição.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. O pico sanguíneo é inferior ao pico plasmático, registando-se aproximadamente ao mesmo tempo. Os eritrócitos representam, muito provavelmente, um compartimento de distribuição secundário. O V_d médio oscilou entre 63-276 l.

Biotransformação

A metformina é excretada sob forma inalterada na urina. Não foram identificados quaisquer metabolitos no ser humano.

Eliminação

A depuração renal da metformina é > 400 ml/min, indicando que a metformina é eliminada por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a semivida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 h. Nos casos em que a função renal se encontra diminuída, a redução da depuração renal é proporcional à da creatinina pelo que a semivida de eliminação é prolongada, dando origem a um aumento dos níveis plasmáticos de metformina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Administração concomitante de saxagliptina e metformina

Foram realizados estudos de 3 meses no cão e estudos de desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos com a associação de saxagliptina e metformina.

A administração concomitante de saxagliptina e metformina, a ratos e coelhos fêmeas grávidas durante o período de organogénese não foi embriofetal nem teratogénico em ambas as espécies quando testadas em doses que originaram exposições sistémicas (AUC) até 100 e 10 vezes superiores às doses humanas máximas recomendadas (DHR; 5 mg de saxagliptina e 2.000 mg de metformina), respetivamente, em ratos; e 249 e 1,1 vezes superiores às DHRs nos coelhos. Nos ratos, o desenvolvimento de toxicidade menor foi limitada a uma incidência aumentada de ossificação retardada (“costelas flutuantes”); a toxicidade materna associada esteve limitada a reduções de peso de 5-6% na evolução da gestação nos dias 13 a 18, e relacionada com reduções na ingestão alimentar materna. Nos coelhos, a administração concomitante foi mal tolerada em muitas gestantes, resultando em morte, morbilidade ou aborto. Contudo, nas gestantes que sobreviveram com ninhada avaliável, a toxicidade materna associada esteve limitada a reduções de peso marginais na evolução da gestação nos dias 21 a 29; e o desenvolvimento de toxicidade associada nestas ninhadas esteve limitado a reduções de 7% do peso fetal e a uma baixa incidência de ossificação retardada do hioide fetal.

Foi realizado um estudo de 3 meses no cão com a associação de saxagliptina e metformina. Não foi observada toxicidade associada com níveis de exposição AUC 68 e 1,5 vezes acima das DHRs de saxagliptina e metformina, respetivamente.

Não foram realizados estudos em animais com a associação dos fármacos de Komboglyze para avaliar a carcinogénese, mutagénese ou impacto na fertilidade. Os dados seguintes correspondem a resultados obtidos em estudos realizados com a saxagliptina e metformina individualmente.

Saxagliptina

Em macacos cynomolgus a saxagliptina produziu lesões reversíveis na pele (descamação, ulceração e necrose) nas extremidades (cauda, dedos, escroto e/ou nariz) com doses ≥ 3 mg/kg/dia. O nível sem efeito (NOEL) para as lesões é 1 e 2 vezes a exposição humana para a saxagliptina e o seu principal metabolito, respetivamente, na dose humana recomendada (DHR) de 5 mg/dia.

A relevância clínica das lesões da pele é desconhecida, no entanto, não foram observados equivalentes clínicos das lesões da pele em macacos nos ensaios clínicos com saxagliptina em seres humanos.

Em todas as espécies estudadas em exposições a partir de 7 vezes a DHR foram observados efeitos relacionados com a imunidade, hiperplasia linfóide mínima não progressiva no baço, nódulos linfáticos e medula óssea sem sequelas adversas.

A saxagliptina produziu toxicidade gastrointestinal em cães, incluindo fezes sanguinolentas/mucoides e enteropatia em doses mais elevadas com um NOEL 4 e 2 vezes a exposição humana para a saxagliptina e o seu principal metabolito, respetivamente, na DHR.

A saxagliptina não foi genotóxica num conjunto convencional de estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*. Não se observou potencial carcinogénico em ensaios de carcinogenicidade ao longo de dois anos em ratinhos e ratos.

Foram observados efeitos na fertilidade em ratos machos e fêmeas com doses elevadas causando sinais evidentes de toxicidade. A saxagliptina não foi teratogénica em quaisquer doses avaliadas em ratos ou coelhos. Em doses elevadas em ratos, a saxagliptina causou ossificação reduzida (um atraso no desenvolvimento) da pélvis fetal e redução do peso dos fetos (na presença de toxicidade materna) com um NOEL 303 e 30 vezes a exposição humana para a saxagliptina e o principal metabolito, respetivamente, na DHR. Nos coelhos, os efeitos da saxagliptina limitaram-se a alterações esqueléticas menores somente observadas em doses materno-tóxicas (NOEL 158 e 224 vezes a exposição humana para a saxagliptina e o principal metabolito, respetivamente, na DHR). Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, a saxagliptina causou redução do peso das crias em doses materno-tóxicas, com um NOEL 488 e 45 vezes a exposição humana para a saxagliptina e o principal metabolito, respetivamente, na DHR. O efeito no peso da ninhada foi observado até ao dia 92 e 120 pós-natal em fêmeas e machos, respetivamente.

Metformina

Os dados pré-clínicos da metformina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Povidona K30

Estearato de magnésio

Revestimento

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

Álcool polivinílico

Macrogol 3350

Dióxido de titânio (E171)

Talco (E553b)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

Álcool polivinílico

Macrogol 3350

Dióxido de titânio (E171)

Talco (E553b)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Tinta de impressão
Shellac
Laca de alumínio de indigotina (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar abaixo de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister Alu/Alu.

Embalagens de 14, 28, 56 e 60 comprimidos revestidos por película em blisters não destacáveis.

Embalagens múltiplas contendo 112 (2 embalagens de 56) e 196 (7 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película em blisters não destacáveis.

Embalagem de 60x1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis para dose unitária. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/11/731/001

EU/1/11/731/002

EU/1/11/731/003

EU/1/11/731/004

EU/1/11/731/005

EU/1/11/731/006

EU/1/11/731/013

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/11/731/007

EU/1/11/731/008

EU/1/11/731/009

EU/1/11/731/010

EU/1/11/731/011
EU/1/11/731/012
EU/1/11/731/014

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de novembro de 2011

Data da última renovação: 15 de julho de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(eis) pela libertação do lote

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Alemanha

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

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Itália

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
saxagliptina/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 2,5 mg de saxagliptina (sob forma de cloridrato) e 850 mg de cloridrato de metformina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 112 (2 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 196 (7 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película
60x1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO**CARTONAGEM Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
saxagliptina/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 2,5 mg de saxagliptina (sob forma de cloridrato) e 850 mg de cloridrato de metformina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

56 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

28 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película
saxagliptina/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 2,5 mg de saxagliptina (sob forma de cloridrato) e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 112 (2 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 196 (7 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película
60x1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

komboglyze 2,5 mg/1.000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO

CARTONAGEM Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película
saxagliptina/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 2,5 mg de saxagliptina (sob forma de cloridrato) e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

28 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

komboglyze 2,5 mg/1.000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

**BLISTERS (DESTACÁVEIS/NÃO DESTACÁVEIS) para Komboglyze 2,5 mg/850 mg
comprimidos**

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

**BLISTERS (DESTACÁVEIS/NÃO DESTACÁVEIS) para Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg
comprimidos**

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película saxagliptina/metformina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Komboglyze e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Komboglyze
3. Como tomar Komboglyze
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Komboglyze
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Komboglyze e para que é utilizado

Este medicamento contém duas substâncias diferentes chamadas:

saxagliptina, faz parte de uma classe de medicamentos chamados inibidores da DPP4 (inibidores da dipeptidil peptidase 4) e metformina, faz parte de uma classe de medicamentos chamados biguanidas.

Ambas pertencem a um grupo de medicamentos chamados antidiabéticos orais.

Para que é utilizado Komboglyze

Este medicamento é utilizado para tratar um tipo de diabetes chamado “diabetes tipo 2”.

Como atua Komboglyze

A saxagliptina e a metformina atuam em conjunto para controlar os seus níveis de açúcar no sangue. Aumentam os níveis de insulina após uma refeição. Também diminuem a quantidade de açúcar produzido pelo seu organismo. Em associação com a dieta e o exercício, ajudam a baixar os seus níveis de açúcar no sangue. Este medicamento pode ser utilizado isoladamente ou em associação com outros medicamentos antidiabéticos incluindo insulina.

Para controlar a sua diabetes, precisa de continuar com a dieta e o exercício, mesmo enquanto está a tomar este medicamento. Por conseguinte, é importante que continue a seguir as recomendações do seu médico ou enfermeiro sobre a dieta e o exercício.

2. O que precisa de saber antes de tomar Komboglyze

Não tome Komboglyze

- Se tem alergia à saxagliptina, metformina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- Se já teve uma reação alérgica grave (hipersensibilidade) a qualquer medicação idêntica que toma para controlar o seu açúcar no sangue.
Sintomas de uma reação alérgica grave podem incluir:
 - Erupção na pele
 - Aparecimento de manchas vermelhas na pele (urticária)

- Inchaço da cara, lábios, língua, e garganta que pode causar dificuldade em respirar ou em engolir.
Se tiver estes sintomas, pare de tomar este medicamento e fale imediatamente com o seu médico ou enfermeiro.
- Se já esteve em coma diabético;
- Se tem diabetes não controlada, com, por exemplo, hiperglicemia grave (glicose elevada no sangue), náuseas, vômitos, diarreia, rápida perda de peso, acidose láctica (ver “Risco de acidose láctica” abaixo) ou cetoacidose. A cetoacidose é um problema que ocorre quando substâncias chamadas “corpos cetônicos” se acumulam no sangue, podendo provocar pré-coma diabético. Os sintomas incluem dor de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou aparecimento no hálito de um cheiro frutado invulgar;
- Se tem a função renal gravemente reduzida ou problemas com o seu fígado;
- Se teve recentemente um ataque cardíaco ou se tem insuficiência cardíaca, ou se tem problemas circulatórios graves ou dificuldade respiratória que podem ser um sinal de problemas cardíacos (no coração);
- Se tem uma infecção grave ou se está desidratado (grande perda de líquidos do seu organismo);
- Se está a amamentar (ver também “Gravidez e amamentação”);
- Se consome uma grande quantidade de álcool (quer diariamente quer ocasionalmente) (ver secção “Komboglyze com álcool”);

Não tome este medicamento se alguma das situações acima indicadas se aplica a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Advertências e precauções

Risco de acidose láctica

Komboglyze pode causar um efeito secundário muito raro, mas muito grave, chamado acidose láctica, particularmente se os seus rins não funcionam bem. O risco de sofrer acidose láctica aumenta também em caso de diabetes não controlada, infecção grave, jejum prolongado ou consumo de álcool, desidratação (ver mais informações abaixo), problemas de fígado, e quaisquer problemas médicos em que uma zona do corpo receba menos oxigénio (como nas doenças graves e agudas do coração). Se estiver em alguma destas situações, fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

Pare de tomar Komboglyze durante um curto intervalo de tempo se tiver algum problema que possa estar associado a desidratação (grande perda de líquidos), tal como vômitos graves, diarreia, febre, exposição ao calor ou se beber menos líquidos do que o normal. Fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

Pare de tomar Komboglyze e contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se tiver um ou mais sintomas de acidose láctica, pois este problema pode levar ao coma.

Os sintomas de acidose láctica incluem:

- vômitos
- dor de barriga (dor abdominal)
- câibras musculares
- sensação de mal-estar geral com grande cansaço
- dificuldade em respirar
- diminuição da temperatura do corpo e dos batimentos cardíacos

A acidose láctica é uma emergência médica e tem de ser tratada no hospital.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Komboglyze

- Se tem diabetes tipo 1 (o seu organismo não produz insulina). Este medicamento não deve ser utilizado para tratar esta condição;
- Se tem ou teve uma doença do pâncreas;
- Se está a tomar insulina ou outro medicamento antidiabético conhecido como “sulfonilureia”, o seu médico poderá querer reduzir a sua dose de insulina ou de sulfonilureia quando tomar qualquer deles em conjunto com este medicamento, para evitar níveis baixos de açúcar no sangue;

- Se teve reações alérgicas a quaisquer outros medicamentos que toma para controlar a quantidade de açúcar no seu sangue;
- Se tem um problema ou toma um medicamento para diminuir as defesas do seu organismo contra infeções;
- Se alguma vez teve insuficiência cardíaca ou tem outros fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca tais como problemas nos seus rins. O seu médico irá informá-lo dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. Deve contactar imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se sentir qualquer um destes sintomas. Os sintomas podem incluir, mas não estão limitados a, intensificação da falta de ar, rápido aumento de peso e inchaço dos pés (edema dos pés);

Se necessitar de efetuar uma grande cirurgia, tem de parar de tomar Komboglyze durante a intervenção e por algum tempo depois desta. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Komboglyze.

As lesões diabéticas na pele são uma complicação frequente da diabetes. Foi observada erupção cutânea com a saxagliptina e outros medicamentos antidiabéticos da mesma classe da saxagliptina. Siga as recomendações do seu médico ou enfermeiro sobre os cuidados a ter com a sua pele e pés.

Caso tenha dúvidas se alguma destas situações se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Exames ou testes aos rins

Durante o tratamento com este medicamento, o médico irá verificar o funcionamento dos seus rins uma vez por ano, ou com mais frequência se for idoso e/ou se os seus rins estiverem a funcionar pior.

Crianças e adolescentes

Komboglyze não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes de idade inferior a 18 anos. Desconhece-se se este medicamento é seguro e eficaz quando utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Komboglyze

Se necessitar de levar uma injeção na corrente sanguínea de um meio de contraste que contenha iodo, por exemplo, no contexto de uma radiografia ou cintigrafia, tem de parar de tomar Komboglyze antes ou no momento da injeção. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Komboglyze.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Pode necessitar de análises mais frequentes da glicemia e da função renal, ou o médico pode necessitar de ajustar a dosagem de Komboglyze. É especialmente importante mencionar o seguinte:

- cimetidina, um medicamento utilizado para tratar problemas de estômago
- cetoconazol que é utilizado para tratar infeções por fungos
- broncodilatadores (agonistas beta-2) que são utilizados para tratar problemas como a asma
- diltiazem que é utilizado para tratar a hipertensão (tensão arterial alta)
- rifampicina, um antibiótico utilizado para tratar infeções tais como tuberculose
- corticosteroides, que são utilizados para tratar a inflamação em doenças como asma e artrite
- carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína que são utilizadas para controlar ataques epiléticos (convulsões) ou dor crónica (que não desaparece).
- medicamentos que aumentam a produção de urina (diuréticos).
- medicamentos utilizados para tratar a dor e a inflamação (AINE e inibidores da COX-2, tais como o ibuprofeno e celecoxib).
- determinados medicamentos para o tratamento da tensão arterial elevada (inibidores da ECA e antagonistas do recetor da angiotensina II).

Se alguma destas situações se aplica a si, ou caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Komboglyze com álcool

Evite o consumo excessivo de álcool enquanto estiver a tomar Komboglyze, uma vez que tal pode aumentar o risco de acidose láctica (ver secção “Advertências e precauções”).

Gravidez e amamentação

Não tome este medicamento se está grávida ou planeia engravidar, uma vez que poderá afetar o bebé.

Não tome este medicamento se está a amamentar ou planeia amamentar, uma vez que a metformina passa para o leite humano em pequenas quantidades.

Antes de tomar este medicamento consulte o seu médico ou farmacêutico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A saxagliptina e a metformina têm um efeito negligenciável na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Existe o risco de hipoglicemia enquanto toma este medicamento em associação com medicamentos conhecidos por causarem hipoglicemia como a insulina e as sulfonilureias e a hipoglicemia pode afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas ou trabalhar sem uma base de apoio firme.

3. Como tomar Komboglyze

Tome este medicamento sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se o seu médico receitar este medicamento em associação com uma sulfonilureia ou insulina, lembre-se de tomar este outro medicamento conforme indicado pelo seu médico para obter os melhores resultados para a sua saúde.

Quanto tomar

- A quantidade de medicamento que irá tomar vai depender da sua doença e das doses de metformina que já está a tomar e/ou dos comprimidos individuais de saxagliptina e metformina. O seu médico irá dizer-lhe exatamente a dose de medicamento a tomar.
 - A dose recomendada é um comprimido duas vezes por dia.
- Se tiver uma função renal diminuída, o seu médico pode receitar-lhe uma dose menor.

Como tomar este medicamento

- Tome este medicamento pela boca.
- Tome com uma refeição para diminuir a probabilidade de sentir desconforto no estômago.

Dieta e exercício

Para controlar a sua diabetes, deverá prosseguir com a dieta e exercício, mesmo enquanto está a tomar este medicamento. Por conseguinte, é importante que continue a seguir as recomendações do seu médico ou enfermeiro sobre a dieta e o exercício. Em particular, se está a seguir uma dieta de controlo de peso para diabéticos, continue enquanto estiver a tomar este medicamento.

Se tomar mais Komboglyze do que deveria

Se tomar mais comprimidos deste medicamento do que deveria, contacte um médico ou dirija-se a um hospital imediatamente. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Komboglyze

- Se se esquecer de tomar uma dose deste medicamento, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se estiver quase na hora de tomar a dose seguinte, esqueça a dose que não tomou e tome a próxima dose conforme habitual.
- Não tome uma dose deste medicamento a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Komboglyze

Continue a tomar este medicamento até que o seu médico lhe diga para parar. Isto ajuda-o a controlar os seus níveis de açúcar no sangue.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de tomar Komboglyze e contacte um médico imediatamente se tiver qualquer um dos seguintes efeitos secundários graves:

- **Acidose Láctica**, Komboglyze pode causar um efeito secundário muito raro (pode afetar até 1 utilizador em cada 10.000), mas muito grave, chamado acidose láctica (ver secção "Advertências e precauções"). Se isto acontecer, **tem de parar de tomar Komboglyze e contactar imediatamente um médico ou o hospital mais próximo**, pois a acidose láctica pode provocar coma.
- **Dor grave e persistente no abdómen** (zona do estômago) que pode irradiar para as suas costas, bem como náuseas e vômitos, dado que pode ser um sinal de pâncreas inflamado (pancreatite).

Deve contactar o seu médico se experimentar o seguinte efeito adverso:

- dor grave nas articulações.

Outros efeitos secundários de Komboglyze incluem:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- dor de cabeça
- dor muscular (mialgia)
- vômitos ou indigestão (dispepsia)
- infeção das estruturas que transportam a urina (infeção das vias urinárias)
- infeção das vias respiratórias superiores
- garganta ou nariz inflamados como numa constipação ou faringite
- inflamação do estômago (gastrite) ou intestino, por vezes causado por uma infeção (gastroenterite)
- infeção das cavidades sinusais, por vezes acompanhado de sensação de dor e obstrução a nível das maçãs do rosto e dos olhos (sinusite)
- flatulência
- tonturas
- cansaço (fadiga).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- dor nas articulações (artralgia)
- dificuldades em ter ou manter uma ereção (disfunção erétil).

Efeitos secundários observados ao tomar saxagliptina isoladamente:

Frequentes

- tonturas
- cansaço (fadiga).

Alguns doentes tiveram prisão de ventre numa frequência desconhecida (não pode ser determinada a partir dos dados disponíveis) quando a saxagliptina foi utilizada isoladamente ou em associação.

Alguns doentes tiveram uma pequena diminuição no número de um tipo de glóbulos brancos (linfócitos) detetada numa análise ao sangue quando a saxagliptina foi utilizada isoladamente ou em associação. Adicionalmente, alguns doentes comunicaram erupção cutânea e reações na pele (hipersensibilidade) enquanto tomavam saxagliptina.

Decorrente da utilização de saxagliptina após a aprovação, foram comunicados outros efeitos secundários que incluem reações alérgicas graves (anafilaxia), inchaço da cara, lábios, língua e garganta que podem causar dificuldade em respirar ou engolir. Se tiver uma reação alérgica, pare de tomar este medicamento e contacte o seu médico imediatamente. O seu médico pode receitar um medicamento para tratar a sua reação alérgica e um medicamento diferente para a sua diabetes.

Efeitos secundários observados ao tomar metformina isoladamente:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- náuseas, vômitos
- diarreia ou dor no estômago
- perda de apetite.

Frequentes

- um sabor metálico na sua boca.

Muito raros

- diminuição dos níveis de vitamina B12
- problemas de fígado (hepatite)
- erupção na pele ou comichão.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Komboglyze

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar abaixo de 25°C.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou mostrar sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Komboglyze

As substâncias ativas são saxagliptina e cloridrato de metformina. Cada comprimido revestido por película contém 2,5 mg de saxagliptina (na forma de cloridrato) e 850 mg de cloridrato de metformina.

Os outros componentes (excipientes) são:

- Núcleo do comprimido: povidona K30, estearato de magnésio.
- Revestimento: álcool polivinílico, macrogol 3350, dióxido de titânio (E171), talco (E553b), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172).
- Tinta de impressão: shellac, laca de alumínio de indigotina (E132).

Qual o aspeto de Komboglyze e conteúdo da embalagem

- Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película (“comprimidos”) são comprimidos castanho claro a castanho, e redondos, com a impressão “2.5/850” numa face e “4246” na outra face, em tinta azul.
- Komboglyze está disponível em blisters de alumínio. As embalagens são de 14, 28, 56 e 60 comprimidos revestidos por película em blisters não destacáveis, embalagens múltiplas contendo 112 (2 embalagens de 56) e 196 (7 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película em blisters não destacáveis, e de 60x1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Alemanha

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

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película saxagliptina/metformina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Komboglyze e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Komboglyze
3. Como tomar Komboglyze
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Komboglyze
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Komboglyze e para que é utilizado

Este medicamento contém duas substâncias diferentes chamadas:

saxagliptina, faz parte de uma classe de medicamentos chamados inibidores da DPP4 (inibidores da dipeptidil peptidase 4) e metformina, faz parte de uma classe de medicamentos chamados biguanidas.

Ambas pertencem a um grupo de medicamentos chamados antidiabéticos orais.

Para que é utilizado Komboglyze

Este medicamento é utilizado para tratar um tipo de diabetes chamado “diabetes tipo 2”.

Como atua Komboglyze

A saxagliptina e a metformina atuam em conjunto para controlar os seus níveis de açúcar no sangue. Aumentam os níveis de insulina após uma refeição. Também diminuem a quantidade de açúcar produzido pelo seu organismo. Em associação com a dieta e o exercício, ajudam a baixar os seus níveis de açúcar no sangue. Este medicamento pode ser utilizado isoladamente ou em associação com outros medicamentos antidiabéticos incluindo insulina.

Para controlar a sua diabetes, precisa de continuar com a dieta e o exercício, mesmo enquanto está a tomar este medicamento. Por conseguinte, é importante que continue a seguir as recomendações do seu médico ou enfermeiro sobre a dieta e o exercício.

2. O que precisa de saber antes de tomar Komboglyze

Não tome Komboglyze

- Se tem alergia à saxagliptina, metformina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- Se já teve uma reação alérgica grave (hipersensibilidade) a qualquer medicação idêntica que toma para controlar o seu açúcar no sangue.
Sintomas de uma reação alérgica grave podem incluir:
 - Erupção na pele
 - Aparecimento de manchas vermelhas na pele (urticária)

- Inchaço da cara, lábios, língua, e garganta que pode causar dificuldade em respirar ou em engolir.
Se tiver estes sintomas, pare de tomar este medicamento e fale imediatamente com o seu médico ou enfermeiro.
- Se já esteve em coma diabético;
- Se tem diabetes não controlada, com, por exemplo, hiperglicemia grave (glicose elevada no sangue), náuseas, vômitos, diarreia, rápida perda de peso, acidose láctica (ver “Risco de acidose láctica” abaixo) ou cetoacidose. A cetoacidose é um problema que ocorre quando substâncias chamadas “corpos cetônicos” se acumulam no sangue, podendo provocar pré-coma diabético. Os sintomas incluem dor de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou aparecimento no hálito de um cheiro frutado invulgar;
- Se tem a função renal gravemente reduzida ou problemas com o seu fígado;
- Se teve recentemente um ataque cardíaco ou se tem insuficiência cardíaca, ou se tem problemas circulatórios graves ou dificuldade respiratória que podem ser um sinal de problemas cardíacos (no coração);
- Se tem uma infecção grave ou se está desidratado (grande perda de líquidos do seu organismo);
- Se está a amamentar (ver também “Gravidez e amamentação”);
- Se consome uma grande quantidade de álcool (quer diariamente quer ocasionalmente) (ver secção “Komboglyze com álcool”);

Não tome este medicamento se alguma das situações acima indicadas se aplica a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Advertências e precauções

Risco de acidose láctica

Komboglyze pode causar um efeito secundário muito raro, mas muito grave, chamado acidose láctica, particularmente se os seus rins não funcionam bem. O risco de sofrer acidose láctica aumenta também em caso de diabetes não controlada, infecção grave, jejum prolongado ou consumo de álcool, desidratação (ver mais informações abaixo), problemas de fígado, e quaisquer problemas médicos em que uma zona do corpo receba menos oxigénio (como nas doenças graves e agudas do coração). Se estiver em alguma destas situações, fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

Pare de tomar Komboglyze durante um curto intervalo de tempo se tiver algum problema que possa estar associado a desidratação (grande perda de líquidos), tal como vômitos graves, diarreia, febre, exposição ao calor ou se beber menos líquidos do que o normal. Fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

Pare de tomar Komboglyze e contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se tiver um ou mais sintomas de acidose láctica, pois este problema pode levar ao coma.

Os sintomas de acidose láctica incluem:

- vômitos
- dor de barriga (dor abdominal)
- câibras musculares
- sensação de mal-estar geral com grande cansaço
- dificuldade em respirar
- diminuição da temperatura do corpo e dos batimentos cardíacos

A acidose láctica é uma emergência médica e tem de ser tratada no hospital.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Komboglyze

- Se tem diabetes tipo 1 (o seu organismo não produz insulina). Este medicamento não deve ser utilizado para tratar esta condição;
- Se tem ou teve uma doença do pâncreas;
- Se está a tomar insulina ou outro medicamento antidiabético conhecido como “sulfonilureia”, o seu médico poderá querer reduzir a sua dose de insulina ou de sulfonilureia quando tomar qualquer deles em conjunto com este medicamento, para evitar níveis baixos de açúcar no sangue;

- Se teve reações alérgicas a quaisquer outros medicamentos que toma para controlar a quantidade de açúcar no seu sangue;
- Se tem um problema ou toma um medicamento para diminuir as defesas do seu organismo contra infecções;
- Se alguma vez teve insuficiência cardíaca ou tem outros fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca tais como problemas nos seus rins. O seu médico irá informá-lo dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. Deve contactar imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se sentir qualquer um destes sintomas. Os sintomas podem incluir, mas não estão limitados a, intensificação da falta de ar, rápido aumento de peso e inchaço dos pés (edema dos pés);

Se necessitar de efetuar uma grande cirurgia, tem de parar de tomar Komboglyze durante a intervenção e por algum tempo depois desta. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Komboglyze.

As lesões diabéticas na pele são uma complicação frequente da diabetes. Foi observada erupção cutânea com a saxagliptina e outros medicamentos antidiabéticos da mesma classe da saxagliptina. Siga as recomendações do seu médico ou enfermeiro sobre os cuidados a ter com a sua pele e pés.

Caso tenha dúvidas se alguma destas situações se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Exames ou testes aos rins

Durante o tratamento com este medicamento, o médico irá verificar o funcionamento dos seus rins uma vez por ano, ou com mais frequência se for idoso e/ou se os seus rins estiverem a funcionar pior.

Crianças e adolescentes

Komboglyze não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes de idade inferior a 18 anos. Desconhece-se se este medicamento é seguro e eficaz quando utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Komboglyze

Se necessitar de levar uma injeção na corrente sanguínea de um meio de contraste que contenha iodo, por exemplo, no contexto de uma radiografia ou cintigrafia, tem de parar de tomar Komboglyze antes ou no momento da injeção. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Komboglyze.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Pode necessitar de análises mais frequentes da glicemia e da função renal, ou o médico pode necessitar de ajustar a dosagem de Komboglyze. É especialmente importante mencionar o seguinte:

- cimetidina, um medicamento utilizado para tratar problemas de estômago
- cetoconazol que é utilizado para tratar infecções por fungos
- broncodilatadores (agonistas beta-2) que são utilizados para tratar problemas como a asma
- diltiazem que é utilizado para tratar a hipertensão (tensão arterial alta)
- rifampicina, um antibiótico utilizado para tratar infecções tais como tuberculose
- corticosteroides, que são utilizados para tratar a inflamação em doenças como asma e artrite
- carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína que são utilizadas para controlar ataques epiléticos (convulsões) ou dor crónica (que não desaparece).
- medicamentos que aumentam a produção de urina (diuréticos).
- medicamentos utilizados para tratar a dor e a inflamação (AINE e inibidores da COX-2, tais como o ibuprofeno e celecoxib).
- determinados medicamentos para o tratamento da tensão arterial elevada (inibidores da ECA e antagonistas do recetor da angiotensina II).

Se alguma destas situações se aplica a si, ou caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Komboglyze com álcool

Evite o consumo excessivo de álcool enquanto estiver a tomar Komboglyze, uma vez que tal pode aumentar o risco de acidose láctica (ver secção “Advertências e precauções”).

Gravidez e amamentação

Não tome este medicamento se está grávida ou planeia engravidar, uma vez que poderá afetar o bebé.

Não tome este medicamento se está a amamentar ou planeia amamentar, uma vez que a metformina passa para o leite humano em pequenas quantidades.

Antes de tomar este medicamento consulte o seu médico ou farmacêutico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A saxagliptina e a metformina têm um efeito negligenciável na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Existe o risco de hipoglicemia enquanto toma este medicamento em associação com medicamentos conhecidos por causarem hipoglicemia como a insulina e as sulfonilureias e a hipoglicemia pode afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas ou trabalhar sem uma base de apoio firme.

3. Como tomar Komboglyze

Tome este medicamento sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se o seu médico receitar este medicamento em associação com uma sulfonilureia ou insulina, lembre-se de tomar este outro medicamento conforme indicado pelo seu médico para obter os melhores resultados para a sua saúde.

Quanto tomar

- A quantidade de medicamento que irá tomar vai depender da sua doença e das doses de metformina que já está a tomar e/ou dos comprimidos individuais de saxagliptina e metformina. O seu médico irá dizer-lhe exatamente a dose de medicamento a tomar.
 - A dose recomendada é um comprimido duas vezes por dia.
- Se tiver uma função renal diminuída, o seu médico pode receitar-lhe uma dose menor.

Como tomar este medicamento

- Tome este medicamento pela boca.
- Tome com uma refeição para diminuir a probabilidade de sentir desconforto no estômago.

Dieta e exercício

Para controlar a sua diabetes, deverá prosseguir com a dieta e exercício, mesmo enquanto está a tomar este medicamento. Por conseguinte, é importante que continue a seguir as recomendações do seu médico ou enfermeiro sobre a dieta e o exercício. Em particular, se está a seguir uma dieta de controlo de peso para diabéticos, continue enquanto estiver a tomar este medicamento.

Se tomar mais Komboglyze do que deveria

Se tomar mais comprimidos deste medicamento do que deveria, contacte um médico ou dirija-se a um hospital imediatamente. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Komboglyze

- Se se esquecer de tomar uma dose deste medicamento, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se estiver quase na hora de tomar a dose seguinte, esqueça a dose que não tomou e tome a próxima dose conforme habitual.
- Não tome uma dose deste medicamento a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Komboglyze

Continue a tomar este medicamento até que o seu médico lhe diga para parar. Isto ajuda-o a controlar os seus níveis de açúcar no sangue.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de tomar Komboglyze e contacte um médico imediatamente se tiver qualquer um dos seguintes efeitos secundários graves:

- **Acidose Láctica**, Komboglyze pode causar um efeito secundário muito raro (pode afetar até 1 utilizador em cada 10.000), mas muito grave, chamado acidose láctica (ver secção "Advertências e precauções"). Se isto acontecer, **tem de parar de tomar Komboglyze e contactar imediatamente um médico ou o hospital mais próximo**, pois a acidose láctica pode provocar coma.
- **Dor grave e persistente no abdómen** (zona do estômago) que pode irradiar para as suas costas, bem como náuseas e vômitos, dado que pode ser um sinal de pâncreas inflamado (pancreatite).

Deve contactar o seu médico se experimentar o seguinte efeito adverso:

- dor grave nas articulações.

Outros efeitos secundários de Komboglyze incluem:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- dor de cabeça
- dor muscular (mialgia)
- vômitos ou indigestão (dispepsia)
- infeção das estruturas que transportam a urina (infeção das vias urinárias)
- infeção das vias respiratórias superiores
- garganta ou nariz inflamados como numa constipação ou faringite
- inflamação do estômago (gastrite) ou intestino, por vezes causado por uma infeção (gastroenterite)
- infeção das cavidades sinusais, por vezes acompanhado de sensação de dor e obstrução a nível das maçãs do rosto e dos olhos (sinusite)
- flatulência
- tonturas
- cansaço (fadiga).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- dor nas articulações (artralgia)
- dificuldades em ter ou manter uma ereção (disfunção erétil).

Efeitos secundários observados ao tomar saxagliptina isoladamente:

Frequentes

- tonturas
- cansaço (fadiga).

Alguns doentes tiveram prisão de ventre numa frequência desconhecida (não pode ser determinada a partir dos dados disponíveis) quando a saxagliptina foi utilizada isoladamente ou em associação.

Alguns doentes tiveram uma pequena diminuição no número de um tipo de glóbulos brancos (linfócitos) detetada numa análise ao sangue quando a saxagliptina foi utilizada isoladamente ou em associação. Adicionalmente, alguns doentes comunicaram erupção cutânea e reações na pele (hipersensibilidade) enquanto tomavam saxagliptina.

Decorrente da utilização de saxagliptina após a aprovação, foram comunicados outros efeitos secundários que incluem reações alérgicas graves (anafilaxia), inchaço da cara, lábios, língua e garganta que podem causar dificuldade em respirar ou engolir. Se tiver uma reação alérgica, pare de tomar este medicamento e contacte o seu médico imediatamente. O seu médico pode receitar um medicamento para tratar a sua reação alérgica e um medicamento diferente para a sua diabetes.

Efeitos secundários observados ao tomar metformina isoladamente:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- náuseas, vômitos
- diarreia ou dor no estômago
- perda de apetite.

Frequentes

- um sabor metálico na sua boca.

Muito raros

- diminuição dos níveis de vitamina B12
- problemas de fígado (hepatite)
- erupção na pele ou comichão.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Komboglyze

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar abaixo de 25°C.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou mostrar sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Komboglyze

As substâncias ativas são saxagliptina e cloridrato de metformina. Cada comprimido revestido por película contém 2,5 mg de saxagliptina (na forma de cloridrato) e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

Os outros componentes (excipientes) são:

- Núcleo do comprimido: povidona K30, estearato de magnésio.
- Revestimento: álcool polivinílico, macrogol 3350, dióxido de titânio (E171), talco (E553b), óxido de ferro amarelo (E172).
- Tinta de impressão: shellac, laca de alumínio de indigotina (E132).

Qual o aspeto de Komboglyze e conteúdo da embalagem

- Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película (“comprimidos”) são comprimidos amarelo pálido a amarelo claro, e ovais, com a impressão “2.5/1000” numa face e “4247” na outra face, em tinta azul.
- Komboglyze está disponível em blisters de alumínio. As embalagens são de 14, 28, 56 e 60 comprimidos revestidos por película em blisters não destacáveis, embalagens múltiplas contendo 112 (2 embalagens de 56) e 196 (7 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película em blisters não destacáveis, e de 60x1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Alemanha

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

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.