

XIGDUO™ XR
dapagliflozina + cloridrato de metformina

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos de liberação modificada

5mg/ 1000mg, 10mg/ 500mg e 10mg/ 1000mg

XIGDUO™ XR

dapagliflozina + cloridrato de metformina

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

XIGDUO™ XR

dapagliflozina + cloridrato de metformina

APRESENTAÇÃO

XIGDUO XR (dapagliflozina + cloridrato de metformina) é apresentado na forma de:

Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 5 mg/1000 mg em embalagens com 14 e 60 comprimidos.

Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 10 mg/500 mg em embalagens com 14 comprimidos.

Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 10 mg/1000 mg em embalagens com 14 e 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

XIGDUO XR 5 mg/1000 mg: cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 6,15 mg de dapagliflozina propanodiol, equivalente a 5 mg de dapagliflozina e 1005,04 mg de cloridrato de metformina de liberação prolongada, equivalente a 1000 mg de metformina base.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, carmelose sódica, hipromelose, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido férrico vermelho.

XIGDUO XR 10 mg/500 mg: cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 12,30 mg de dapagliflozina propanodiol, equivalente a 10 mg de dapagliflozina e 502,61 mg de cloridrato de metformina de liberação prolongada, equivalente a 500 mg de metformina base.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, carmelose sódica, hipromelose, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido férrico vermelho.

XIGDUO XR 10 mg/1000 mg: cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 12,30 mg de dapagliflozina propanodiol, equivalente a 10 mg de dapagliflozina e 1005,04 mg de cloridrato de metformina de liberação prolongada, equivalente a 1000 mg de metformina base.



Excipientes: celulose microcristalina, lactose, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, carmelose sódica, hipromelose, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido férrico amarelo.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

XIGDUO XR é indicado como adjuvante à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em adultos com diabetes mellitus tipo 2 quando o tratamento com ambos dapagliflozina e metformina é apropriado.

XIGDUO XR não é indicado para uso em pacientes com diabetes tipo 1.

XIGDUO XR não deve ser usado para o tratamento da cetoacidose diabética.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

XIGDUO XR é uma associação de dois medicamentos, a dapagliflozina e a metformina. A dapagliflozina é um medicamento que bloqueia o cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), uma proteína responsável pela reabsorção de glicose (açúcar) no rim, fazendo com que essa glicose seja eliminada na urina. A metformina diminui a produção hepática de glicose, diminui a absorção intestinal de glicose e melhora a sensibilidade à insulina. A ação desses dois medicamentos age melhorando o controle do diabetes mellitus tipo 2.

Foi observada redução da quantidade de açúcar no sangue em jejum após uma semana de tratamento com XIGDUO XR.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve utilizar XIGDUO XR nas seguintes situações:

- Doença renal ou disfunção renal;
- Acidose metabólica aguda ou crônica;
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes;
- Disfunção hepática.

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

Informe seu médico se:

- Você apresentar diabetes tipo 1. XIGDUO XR não é indicado para diabetes tipo 1.

- Você apresentar ou se já apresentou dispneia acidótica (falta de ar), dor abdominal e hipotermia (queda da temperatura corporal) ou qualquer outro sintoma que possa indicar acidose láctica (condição causada pelo acúmulo de ácido láctico no organismo).
- Você apresenta alteração do funcionamento do rim ou do fígado.
- Você apresenta depleção de volume (alteração fisiológica manifestada através de pressão baixa, desmaio, desidratação ou tontura ao levantar-se).
- Você apresentar infecções urinárias.
- Você apresentar problemas cardíacos.
- Você tem ou já teve câncer de bexiga.

O tratamento com XIGDUO XR deve ser descontinuado no momento ou antes da realização de procedimentos com utilização de contraste intravascular com material iodado. O tratamento deve ser suspenso pelas 48 horas subsequentes e reinstituído apenas após avaliação da função renal como normal, uma vez que esses procedimentos podem levar à alteração aguda da função renal, o que tem sido associado à acidose láctica em pacientes em uso de metformina.

O uso de XIGDUO XR deve ser temporariamente suspenso quando da realização de qualquer procedimento cirúrgico que requeira ingestão restrita de alimentos e líquidos, e não deve ser reiniciado até que a ingestão oral do paciente tenha reiniciado e a função renal tenha sido avaliada como normal.

É aconselhável o monitoramento anual dos parâmetros hematológicos em pacientes que fazem uso de XIGDUO XR devido à possível diminuição dos níveis da vitamina B12 sérica.

Uso concomitante com álcool

O álcool é conhecido por potencializar o efeito da metformina, portanto deve-se ter cautela ao ingerir bebidas alcoólicas.

Cetoacidose

Se você apresentar sinais e sintomas compatíveis com cetoacidose, como náuseas, vômito, dor abdominal, mal-estar e falta de ar, você deve consultar imediatamente seu médico para avaliação de suspeita de cetoacidose. Em caso de suspeita de cetoacidose, seu médico pode suspender temporariamente ou interromper o uso de XIGDUO XR.

Infecções do trato urinário

O tratamento com XIGDUO XR aumenta o risco de infecções no trato urinário (ver item **9.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**).

Uso na gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados de XIGDUO XR em mulheres grávidas. Quando a gravidez for detectada, XIGDUO XR deve ser descontinuado.

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

Uso durante amamentação

XIGDUO XR não deve ser usado por mulheres que estão amamentando.

Interação com medicamentos

Relate a seu médico os medicamentos que está tomando, incluindo medicamentos vendidos com ou sem prescrição médica, vitaminas e suplementos naturais. Conheça os medicamentos que você toma. Mantenha uma lista de seus medicamentos e mostre-a a seu médico e farmacêutico quando começar a tomar um novo medicamento. Avise a seu médico se você estiver tomando outros medicamentos para seu diabetes, especialmente sulfonilureias, insulina e medicamentos catiônicos (por exemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triantereno, trimetoprima ou vancomicina).

Outras interações

Os efeitos do fumo, dieta, produtos a base de plantas, e uso de álcool sobre a farmacocinética da dapagliflozina não foram especificamente estudados.

Não se espera que XIGDUO XR afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

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

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

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

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

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

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

Características físicas e organolépticas

- XIGDUO XR 10 mg/500 mg comprimidos revestidos oblongos, biconvexos, rosa, com a gravação "1072" e "10/500" em um dos lados e liso do outro.
- XIGDUO XR 10 mg/1000 mg comprimidos revestidos ovais, biconvexos, amarelo a amarelo escuro, com a gravação "1073" e "10/1000" em um dos lados e liso do outro.
- XIGDUO XR 5 mg/1000 mg comprimidos revestidos ovais, biconvexos, rosa a rosa escuro, com a gravação "1071" e "5/1000" em um dos lados e liso do outro.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Dose Recomendada

A dose de XIGDUO XR deve ser individualizada com base no regime atual de cada paciente, eficácia e tolerabilidade, desde que não exceda a dose máxima recomendada de 10 mg de dapagliflozina e de 2000 mg de cloridrato de metformina de liberação prolongada.

XIGDUO XR deve, de modo geral, ser administrado uma vez ao dia com a refeição da noite.

Se a terapia com um comprimido contendo dapagliflozina e metformina em combinação for considerada apropriada, a dose recomendada de dapagliflozina é de 10 mg uma vez ao dia. A dose inicial recomendada da metformina de liberação prolongada é de 500 mg uma vez ao dia, que pode ser titulada para 2000 mg uma vez ao dia. A dose máxima de XIGDUO XR é dapagliflozina 10 mg/cloridrato de metformina de liberação prolongada 2000 mg tomada como dois comprimidos de 5 mg/1000 mg uma vez ao dia.

A dose inicial recomendada de XIGDUO XR para pacientes que precisam de 10 mg de dapagliflozina e que não estão sendo tratados no momento com a metformina é de 10 mg dapagliflozina/500 mg de cloridrato de metformina de liberação prolongada, uma vez ao dia, com aumento gradual da dose para reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais decorrentes da metformina.



Nos pacientes tratados com metformina, a dose de XIGDUO XR deve fornecer metformina na dose que já estava sendo tomada, ou na dose terapêuticamente apropriada mais próxima. Após a mudança da metformina de liberação imediata para a metformina de liberação prolongada, o controle glicêmico deve ser monitorado de perto e os ajustes na dose devem ser feitos de acordo.

Para os pacientes que precisam de 5 mg de dapagliflozina, e que não estão sendo tratados atualmente com metformina, a dose recomendada é de 5 mg dapagliflozina/500 mg cloridrato de metformina de liberação prolongada, uma vez ao dia, com aumento gradual da dose para reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais decorrentes da metformina. Estes pacientes devem utilizar os medicamentos individualmente.

Os pacientes que precisam de 5 mg de dapagliflozina em combinação com cloridrato de metformina de liberação prolongada podem ser tratados com XIGDUO XR 5 mg/1000 mg. Pacientes que precisam de 5 mg de dapagliflozina e que necessitam de uma dose de metformina superior a 1000 mg devem utilizar os medicamentos individualmente.

Nenhum estudo foi realizado para examinar especificamente a segurança e a eficácia de XIGDUO XR em pacientes previamente tratados com outros agentes hipoglicemiantes que mudaram para o XIGDUO XR.

Qualquer mudança na terapia do diabetes tipo 2 deve ser feita com cuidado e com acompanhamento médico, uma vez que podem ocorrer alterações no controle glicêmico.

Os comprimidos de XIGDUO XR devem ser engolidos inteiros, e nunca esmagados, cortados ou mastigados. Ocasionalmente, os ingredientes inativos de XIGDUO XR serão eliminados nas fezes como uma massa mole, hidratada que pode se assemelhar ao comprimido original.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Não há estudos dos efeitos de XIGDUO XR comprimidos revestidos administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia desta apresentação, a administração deve ser somente pela via oral.

Populações Especiais

Disfunção renal

Não são necessários ajustes de dose. XIGDUO XR não deve ser utilizado em pacientes com disfunção renal moderada a grave (depuração de creatinina [CrCl] < 60 mL/min) (vide sessões 3. QUANDO NÃO DEVO

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

Disfunção hepática

Considerando que a diminuição da função hepática tem sido associada com alguns casos de acidose láctica em pacientes que tomam metformina, XIGDUO XR deve, de modo geral, ser evitado em pacientes com evidência clínica ou laboratorial de disfunção hepática (vide seção **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**).

Crianças e Adolescentes

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

Idosos

Como a metformina é eliminada pelos rins, e pelo fato de pacientes idosos serem mais propensos a ter função renal diminuída, XIGDUO XR deve ser usado com cautela com o aumento da idade (vide seção **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**).

Pacientes sob risco de depleção de volume

Para pacientes sob risco de depleção de volume devido a condições coexistentes, uma dose inicial de 5 mg de dapagliflozina pode ser apropriada.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

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

Se você deixar de tomar uma dose de XIGDUO XR, tome-a assim que se lembrar. Se estiver quase na hora da dose seguinte, pule a dose que esqueceu. Apenas tome a dose seguinte no horário normal. Não tome duas doses ao mesmo tempo. Converse com seu médico se tiver dúvidas sobre uma dose que esqueceu.

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

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

As reações adversas relatadas em estudos clínicos são descritas na tabela abaixo. As frequências são definidas como: muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento), rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento), muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento), não conhecida (não pode ser estimada com os dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas

Sistema ou classe de órgãos	dapagliflozina 10 mg e metformina N = 983
Termo preferido	
Infeções ou infestações Infeção genital‡	comum
Infeções ou infestações Infeções do trato urinário§	comum
Metabolismo e alterações nutricionais Poliúria ¶	comum

‡Infeção genital inclui os termos preferidos, listados em ordem relatada de frequência: infecção micótica (infecção por fungos) vulvovaginal, balanite (infecção da cabeça do pênis), infecção vaginal, infecção genital fúngica, infecção genital, candidíase vulvovaginal (um tipo de fungo), balanite por cândida, vulvovaginite, candidíase genital, vulvite, balanopostites (infecção na pele que recobre a cabeça do pênis), infecção genital em homens, infecção do trato genitourinário, abscesso peniano, infecção peniana, postites, abscesso vulvar e vaginite bacteriana.

§ Infeções do trato urinário incluem os termos preferidos, listados em ordem relatada de frequência: infecção do trato urinário, cistite (infecção da bexiga), infecção do trato urinário por *Escherichia*, infecção do trato genitourinário (infecção dos rins, uretra ou próstata), pielonefrite (infecção renal), trigonite (infecção da bexiga), uretrite (infecção da uretra) e prostatite (infecção da próstata).

¶ Poliúria inclui os termos preferidos, listados em ordem relatada de frequência: polaciúria (urinar pouca quantidade várias vezes), poliúria (urinar em excesso), débito urinário aumentado (volume urinário aumentado).

Adicionalmente, estudos com dapagliflozina 10 mg apenas identificaram as seguintes reações adversas com frequência comum: infecção genital, infecção do trato urinário, dor nas costas (lombar), dislipidemia e disúria.

Experiência pós-comercialização

A seguinte reação adversa tem sido identificada durante o período de pós-comercialização da dapagliflozina:

Tabela 2. Reações adversas identificadas durante o período pós-comercialização da dapagliflozina

Sistema orgânico	Frequência
Termo preferido	
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Erupção cutânea‡	Desconhecida*

‡ Erupção cutânea inclui os termos preferidos, listados em ordem de frequência nos estudos clínicos: erupção cutânea (lesão de pele), erupção cutânea generalizada, erupção cutânea pruriginosa (lesão de pele que provoca coceira), erupção cutânea macular (lesão de pele em formato de mancha avermelhada), erupção cutânea maculo-papular (lesão de pele em formato de mancha avermelhada com pequenos pontos com tonalidade mais forte), erupção cutânea pustular (lesão de pele com pus), erupção cutânea vesicular (lesão de pele com bolhas), erupção cutânea eritematosa (lesão de pele avermelhada).

*uma vez que estas reações são reportadas voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, nem sempre é possível estimar suas frequências de forma fiel. Em estudos clínicos placebo e ativo-controlados (dapagliflozina N=5936; controles N=3403), a frequência de erupção cutânea foi similar para os grupos da dapagliflozina (1.4%) e do controle (1.4%), correspondendo a frequência “comum” e significando ($\geq 1/100 < 1/10$).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião dentista.

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

Se você tomar uma grande quantidade de XIGDUO XR, entre em contato com seu médico ou o centro de controle de intoxicações local, ou vá imediatamente para um pronto socorro mais próximo.

Em estudos com doses de dapagliflozina maiores que as recomendadas, não houve aumento nas taxas de eventos adversos incluindo desidratação (perda de líquidos) ou hipotensão (queda de pressão arterial). Não ocorreram alterações clinicamente significativas relacionadas aos exames laboratoriais incluindo eletrólitos séricos (por exemplo, sódio e potássio no sangue) e indicadores do funcionamento dos rins. Na ocorrência de uma superdosagem, devem ser iniciados tratamentos apropriados de suporte, de acordo com o estado clínico do paciente. A remoção da dapagliflozina por hemodiálise não foi estudada.

A superdose com o cloridrato de metformina tem ocorrido, incluindo a ingestão de quantidades maiores que 50 gramas. A hipoglicemia foi reportada em aproximadamente 10% dos casos, mas não foi estabelecida associação causal com o cloridrato de metformina. A acidose láctica foi relatada em aproximadamente 32% dos casos de superdose com o cloridrato de metformina. O cloridrato de metformina é removido por diálise com uma depuração de até 170 mL/min sob boas condições hemodinâmicas. Dessa forma, a hemodiálise pode ser útil. No caso de superdose, deve-se iniciar um tratamento de suporte apropriado de acordo com os sinais e sintomas clínicos do paciente.



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

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0262

Farm. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira - CRF SP nº 19.825

Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company

State Road 3, km 77,5

Humacao – Porto Rico

Embalado por:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

4601 Highway 62 East

Mount Vernon - Indiana - EUA

Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

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

CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/08/2017.





XIG007

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas	
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Apresentações relacionadas
21/08/2017	-----	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2017	0040542/17-3	MEDICAMEN TO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	22/05/2017	Alteração de Dizeres Legais (transferência da titularidade de registro de Bristol Myers-Squibb Ltda. para Astrazeneca do Brasil Ltda)	Comprimidos revestidos de liberação prolongada com 5mg/ 1000mg, 10mg/ 500mg e 10mg/ 1000mg