

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimate filmate
Komboglyze 2,5 mg/1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține saxagliptin 2,5 mg (sub formă de clorhidrat) și metformin clorhidrat 850 mg.

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține saxagliptin 2,5 mg (sub formă de clorhidrat) și metformin clorhidrat 1000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare maron până la maron deschis, biconvexe, rotunde, având inscripționat “2.5/850” pe o parte și “4246” pe cealaltă parte, cu cerneală albastră.

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare galben pal până la galben deschis, biconvexe, ovale, având inscripționat “2.5/1000” pe o parte și “4247” pe cealaltă parte, cu cerneală albastră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Komboglyze este indicat la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2, ca tratament adjuvant la dietă și exercițiu fizic în scopul îmbunătățirii controlului glicemic:

- la pacienții inadecvat controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie
- în terapia combinată, în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului, inclusiv cu insulină, când metformin și acestea nu asigură un control adecvat al glicemiei (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru datele disponibile pentru diferite combinații).
- la pacienții deja tratați cu combinația de saxagliptin și metformin sub formă de comprimate separate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți cu funcție renală normală (RFG \geq 90 ml/min)

Pentru pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie

Pacienții care nu au un control adecvat cu metformin în monoterapie trebuie să fie tratați cu o doză de acest medicament echivalentă la o doză totală zilnică de 5 mg saxagliptin, administrată în două doze zilnice a 2,5 mg, plus doza de metformin care se administrează deja.

Pentru pacienții care trec de la comprimate separate de saxagliptin și metformin

Pacienții care trec de la comprimate separate de saxagliptin și metformin trebuie să primească aceleași doze de saxagliptin și metformin pe care le iau deja.

Pentru pacienții inadecvat controlați cu terapia asociată cu insulină și metformin sau pentru pacienții controlați prin terapie combinată triplă, cu insulină și metformin plus saxagliptin, comprimate individuale.

Doza de acest medicament trebuie să asigure saxagliptin 2,5 mg de două ori pe zi (o doză zilnică totală de 5 mg) și o doză de metformin similară cu doza deja administrată. În cazul în care acest medicament este utilizat în asociere cu insulina, poate fi necesară scăderea dozei de insulină pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.4).

Pentru pacienții inadecvat controlați cu terapia asociată cu o sulfoniluree și metformin sau pentru pacienții care trec de la terapie combinată triplă cu saxagliptin și metformin plus o sulfoniluree, comprimate individuale.

Doza de acest medicament trebuie să asigure saxagliptin 2,5 mg de două ori pe zi (o doză zilnică totală de 5 mg) și o doză de metformin similară cu doza deja administrată. În cazul în care acest medicament este utilizat în asociere cu o sulfoniluree, poate fi necesară scăderea dozei de insulină pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.4).

Pentru pacienții inadecvat controlați cu terapia combinată dublă cu dapagliflozin și metformin, sau pentru pacienții care trec de la terapie combinată triplă cu saxagliptin, metformin și dapagliflozin luate sub formă de comprimate separate

Doza de acest medicament trebuie să asigure saxagliptin 2,5 mg de două ori pe zi (o doză zilnică totală de 5 mg) și o doză de metformin similară cu doza deja administrată.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFG 60-89 ml/min).

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformin și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni. Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformin să fie împărțită în 2-3 doze pe zi. Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformin la pacienții cu RFG < 60 ml/min, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4).

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Komboglyze, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

Tabelul 1. Dozele pentru pacienții cu insuficiență renală

RFG ml/min	Metformin	Saxagliptin
60-89	Doza maximă zilnică este de 3000 mg. Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.	Doza zilnică totală maximă este 5 mg.
45-59	Doza maximă zilnică este de 2000 mg Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Doza zilnică totală maximă este 5 mg.
30-44	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Doza zilnică totală maximă este 2,5 mg.
<30	Metformin este contraindicat	Doza zilnică totală maximă este 2,5 mg.

Insuficiență hepatică

Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Vârstnici (≥ 65 de ani)

Deoarece metformin și saxagliptin se excretă renal, acest medicament trebuie utilizat cu precauție la vârstnici. Monitorizarea funcției renale este necesară pentru a preveni acidoza lactică asociată metforminului, mai ales la vârstnici (vezi pct. 4.3 și 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea acestui medicament la copii și adolescenți de la naștere la vârstă < 18 ani nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Komboglyze se administrează de două ori pe zi, la mese, pentru a reduce reacțiile adverse gastrointestinale asociate cu metformin.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele activae sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau antecedente de reacție severă de hipersensibilitate, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și edem angioneurotic la administrarea oricărui inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP4) (vezi pct. 4.4 și 4.8);
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- Pre-comă diabetică;
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min) (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2);
- Condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale, precum:
 - deshidratare,
 - infecție severă,
 - șoc;
- Suferință acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, precum:
 - insuficiență cardiacă sau respiratorie,
 - infarct miocardic recent,
 - șoc;
- Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.5);
- Intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism (vezi pct. 4.5);
- Alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Komboglyze nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor DPP4 a fost asociată cu riscul crescut de dezvoltare a pancreatitei acute.

Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă. În cazul în care se suspectează pancreatita, se va întrerupe administrarea acestui medicament; dacă diagnosticul de pancreatită acută se confirmă, tratamentul cu acest medicament nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenție sporită pacienților cu pancreatită în antecedente.

În experiența după punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute.

Acidoza lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformin survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea de metformin trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (de exemplu antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformin. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. În caz de simptome suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea de metformin și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin ($< 7,35$), creștere a concentrațiilor plasmatiche de lactat (> 5 mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

Funcția renală

Deoarece metformin este excretat renal, funcția renală trebuie evaluată:

- Înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).
- La pacienții cu valori ale RFG apropiate de cele observate în insuficiență renală moderată și la pacienții vârstnici, de cel puțin 2 până la 4 ori pe an.
- La pacienții cu insuficiență renală moderată, cu RFG de la ≥ 30 la < 45 mL/min, în absența altor afecțiuni care ar putea crește riscul de acidoză lactică, doza este 2,5 mg/1000 mg sau 2,5 mg/850 mg o dată pe zi. Inițierea tratamentului la acești pacienți nu este recomandată. Tratamentul poate fi continuat în cazul pacienților bine informați, cu monitorizare atentă.
- Metformina este contraindicată la pacienții cu RFG < 30 ml/min și administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală, vezi pct. 4.3.

Diminuarea funcției renale la vârstnici este frecventă și asimptomatică. Este necesară o precauție deosebită în situațiile în care funcția renală poate fi afectată, de exemplu la inițierea unui tratament antihipertensiv sau diuretic sau la inițierea unui tratament cu un AINS.

Intervenție chirurgicală

Administrarea de metformin trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

Administrarea de substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformin și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea de Komboglyze trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.5.

Afecțiuni cutanate

Au fost raportate leziuni ulcerative și necrotice cutanate la nivelul extremităților la maimuțe, în studii non-clinice de toxicitate pentru saxagliptin (vezi pct. 5.3). Leziunile cutanate nu s-au observat cu incidență crescută în studiile clinice. În cazul clasei inhibitorilor DPP4, s-au descris raportări de erupții cutanate după punerea pe piață. Erupția cutanată este, de asemenea, observată ca eveniment advers (EA) la saxagliptin (vezi pct. 4.8). De aceea, este recomandată monitorizarea afecțiunilor cutanate, cum sunt veziculele, ulcerările sau erupțiile, în îngrijirea de rutină a pacientului diabetic.

Pemfigoid bulos

După punerea pe piață, la pacienții cărora li s-a administrat inhibitor DPP4, inclusiv saxagliptin, au existat raportări privind cazuri de pemfigoid bulos care au necesitat spitalizare. În cazurile raportate, pacienții au răspuns în mod obișnuit la tratamentul topic sau sistemic cu medicamente imunosupresive și la întreruperea inhibitorului DPP4. Dacă un pacient dezvoltă vezicule sau eroziuni în timp ce primește saxagliptin și se suspectează pemfigoid bulos, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu acest medicament și trimiterea la un dermatolog pentru diagnostic și tratament adecvat (vezi pct. 4.8).

Reacții de hipersensibilitate

Deoarece acest medicament conține saxagliptin, nu trebuie administrat la pacienții care au prezentat orice reacție gravă de hipersensibilitate la un inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP4).

După punerea pe piață incluzând și cazurile raportate spontan și în studiile clinice, s-au raportat următoarele reacții adverse asociate administrării saxagliptin: reacții grave de hipersensibilitate, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și edem angioneurotic. În cazul în care se suspectează apariția unei reacții severe de hipersensibilitate la saxagliptin, se întrerupe terapia cu acest medicament, se evaluează alte cauze posibile ale apariției acestei reacții și se instituie un tratament alternativ pentru diabetul zaharat (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Modificări ale stării clinice a pacienților cu diabet zaharat tip 2 anterior controlat

Deoarece acest medicament conține metformin, un pacient cu diabet zaharat tip 2 anterior bine controlat cu Komboglyze, care dezvoltă anomalii de laborator sau suferință clinică (mai ales o suferință vagă și slab definită) va trebui să fie prompt evaluat cu căutarea semnelor de cetoacidoză sau acidoză lactică. Evaluarea trebuie să includă electroliții și cetonenele serice, glicemia și, dacă este indicat, pH-ul sanguin și concentrațiile plasmatiche de lactat, piruvat și metformin. Dacă este prezentă acidoza sub oricare formă, acest medicament trebuie oprit imediat și trebuie inițiate măsurile corective adecvate.

Insuficiența cardiacă

În studiul clinic SAVOR s-a observat o creștere ușoară a ratei de spitalizare pentru insuficiență cardiacă în cazul pacienților tratați cu saxagliptin, comparativ cu placebo, cu toate că nu a fost stabilită

o relație cauzală (vezi pct. 5.1). Este necesară o atenție sporită în cazul pacienților tratați cu acest medicament care prezintă factori de risc cunoscuți pentru spitalizare pentru insuficiență cardiacă, cum sunt antecedente de insuficiență cardiacă sau insuficiență renală moderată și severă. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice insuficienței cardiace și sfătuiți să raporteze imediat astfel de simptome.

Artralgie

Durerile articulare, care pot fi severe, au fost incluse în rapoartele de după punerea pe piață pentru inhibitorii DPP4 (vezi pct. 4.8). Pacienții au experimentat remisia simptomelor după întreruperea medicamentului iar unii au experimentat reapariția simptomelor la reluarea tratamentului cu același inhibitor DPP4, sau cu un altul. Apariția simptomelor după inițierea tratamentului medicamentos poate fi rapidă sau se poate întâmpla după perioade lungi de tratament. Dacă un pacient prezintă artralgii severe, continuarea tratamentului trebuie evaluată individual.

Pacienți imunocompromiși

Pacienții imunocompromiși, cum sunt cei care au suferit transplant de organ sau cei diagnosticați cu sindromul imunodeficienței umane, nu au fost investigați în programul clinic cu saxagliptin. Prin urmare, nu s-a stabilit profilul de siguranță și eficacitate al saxagliptinului la această categorie de pacienți.

Utilizarea cu inductori puternici ai CYP3A4

Utilizarea de inductori ai CYP3A4, precum carbamazepina, dexametazona, fenobarbitalul, fenitoina și rifampicina, poate reduce efectul saxagliptinului de scăderea glicemiei (vezi pct. 4.5).

Administrare în asociere cu medicamente cu efect hipoglicemiant

Insulina și preparatele sulfonilureice au efect hipoglicemiant recunoscut. Din acest motiv, la administrarea acestora în asociere cu Komboglyze, poate fi necesară reducerea dozelor de insulină sau de sulfonilureice, în scopul diminuării riscului de hipoglicemie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a unor doze multiple de saxagliptin (2,5 mg de două ori pe zi) și metformin (1000 mg de două ori pe zi) nu a modificat în mod semnificativ nici farmacocinetica saxagliptinului, nici pe cea a metforminului, la pacienți cu diabet zaharat tip 2.

Nu s-au efectuat studii oficiale de interacțiune pentru Komboglyze. Următoarele afirmații reflectă informațiile disponibile pentru fiecare substanță activă în parte.

Saxagliptin

Datele clinice descrise mai jos sugerează că riscul de interacțiuni relevante clinic cu medicamente administrate concomitent este mic.

Metabolizarea saxagliptinului este mediată în principal de citocromul P450 3A4/5 (CYP3A4/5). În studiile *in vitro*, saxagliptinul și principalul său metabolit nici nu au inhibat CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4, nici nu au indus CYP1A2, 2B6, 2C9 sau 3A4. În studiile efectuate la voluntari sănătoși, nici farmacocinetica saxagliptinului și nici cea a metabolitului său principal nu au fost semnificativ modificate de metformin, glibenclamidă, pioglitazonă, digoxină, simvastatină, omeprazol, antiacide sau famotidină. În plus, saxagliptinul nu a modificat semnificativ farmacocinetica metforminului, glibenclamidei, pioglitazonei, digoxinei, simvastatinei, substanțelor active dintr-un contraceptiv oral combinat (etinil-estradiol și norgestimat), diltiazemului sau ketoconazolului.

Administrarea concomitentă a saxagliptinului cu diltiazem, inhibitor moderat al CYP3A4/5, a determinat creșterea C_{max} și ASC ale saxagliptinului cu 63%, respectiv, de 2,1 ori, iar valorile corespunzătoare pentru metabolitul activ au fost scăzute cu 44%, respectiv 34%.

Administrarea concomitentă a saxagliptinului cu ketoconazol, inhibitor puternic al CYP3A4/5 a determinat creșterea C_{max} și ASC ale saxagliptinului cu 62%, respectiv, de 2,5 ori, iar valorile corespunzătoare pentru metabolitul activ au fost scăzute cu 95%, respectiv 88%.

Administrarea concomitentă de saxagliptin cu rifampicină, inductor puternic al CYP3A4/5, a determinat scăderea C_{max} și ASC ale saxagliptinului cu 53%, respectiv, 76%. Expunerea la metabolitul activ și inhibarea activității plasmatice a DPP4 pe parcursul unui interval de doze nu au fost influențate de rifampicină (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă de saxagliptin și inductori CYP3A4/5, alții decât rifampicină (precum carbamazepină, dexametazonă, fenobarbital sau fenitoină) nu a fost studiată și poate determina scăderea concentrației plasmatice de saxagliptin și creșterea concentrației metabolitului său principal. Controlul glicemic trebuie să fie evaluat cu atenție atunci când saxagliptinul este utilizat concomitent cu un inductor puternic al CYP3A4.

Nu au fost studiate în mod specific efectele fumatului, alimentației, produselor din plante și consumului de alcool etilic asupra farmacocineticii saxagliptinului.

Metformin

Administrări concomitente nerecomandate

Substanțele cationice care se elimină prin secreție tubulară renală (de exemplu cimetidină) pot interacționa cu metforminul prin competiție la nivelul sistemelor de transport tubular renal. Un studiu efectuat la șapte voluntari normali sănătoși a arătat că cimetidina, administrată în doză de 400 mg de două ori pe zi, a crescut expunerea sistemică la metformin (ASC) cu 50% și C_{max} cu 81%. De aceea, atunci când sunt administrate concomitent medicamente cationice eliminate prin secreție renală tubulară, trebuie luate în considerare monitorizarea atentă a controlului glicemic, ajustarea dozei în cadrul schemei terapeutice recomandate și modificări ale tratamentului antidiabetic.

Alcool etilic

Intoxicația cu alcool etilic se asociază cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică, din cauza substanței active metformin din Komboglyze (vezi pct. 4.4). Consumul de alcool etilic și de medicamente care conțin alcool etilic trebuie evitat.

Substanțe de contrast iodate

Administrarea substanțelor de contrast iodate poate determina nefropatie indusă de substanța de contrast, ducând la acumulare de metformin și risc crescut de acidoză lactică. Administrarea de Komboglyze trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Asocieri care necesită prudență la utilizare

Glucocorticoizii (administrați pe cale sistemică și locală), beta-2-agoniștii și diureticele au activitate hiperglicemiantă intrinsecă. Pacientul trebuie informat și controlul glicemic trebuie monitorizat mai frecvent, mai ales la începutul tratamentului cu astfel de medicamente. Dacă este necesar, doza de medicament antidiabetic trebuie ajustată în timpul terapiei cu celălalt medicament și la oprirea acestuia.

Unele medicamente pot avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază (COX) II, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformin, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu a fost studiată administrarea Komboglyze sau a saxagliptinului la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari de saxagliptin administrat în monoterapie sau în asociere cu metformin (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om este necunoscut. O cantitate limitată de date sugerează că utilizarea metforminului la gravide nu se asociază cu un risc crescut de malformații congenitale. Studiile efectuate cu metformin la animale nu indică efecte toxice asupra sarcinii, dezvoltării embrionare și fetale, parturii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Dacă pacienta dorește să rămână gravidă sau dacă apare o sarcină, tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt, trecându-se la tratament cu insulină cât mai repede posibil.

Alăptarea

Studiile la animale au demonstrat excreția în lapte atât pentru saxagliptin și/sau metabolitul său, cât și pentru metformin. Nu se cunoaște dacă saxagliptinul se excretă în laptele uman, dar metforminul se excretă în laptele uman în cantități mici. Acest medicament nu trebuie așadar utilizat de către femeile care alăptează (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Efectul saxagliptinului asupra fertilității nu a fost studiat la om. Efectele asupra fertilității au fost observate la șobolani masculi și femele, la doze mari producând semne evidente de toxicitate (vezi pct. 5.3). Pentru metformin, studiile la animale nu au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Saxagliptinul sau metforminul pot avea o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce și folosi utilaje. În cazul conducerii sau folosirii utilajelor, trebuie ținut cont de faptul că amețeala a fost raportată în studiile cu saxagliptin. În plus, pacienții trebuie informați asupra riscului de hipoglicemie la utilizarea Komboglyze în asociere cu alte medicamente antidiabetice cu efect hipoglicemiant recunoscut (de exemplu insulină, sulfoniluree).

4.8 Reacții adverse

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu comprimatele de Komboglyze, fiind demonstrată totuși bioechivalența Komboglyze cu saxagliptin și metformin administrate concomitent (vezi pct. 5.2).

Saxagliptin

Rezumatul profilului de siguranță

4148 de pacienți cu diabet zaharat tip 2, incluzând 3021 de pacienți tratați cu saxagliptin, au fost randomizați în șase studii clinice controlate, dublu-orb, de siguranță și eficacitate, efectuate în scopul evaluării efectelor saxagliptinului asupra controlului glicemic. Mai mult de 17000 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost tratați cu saxagliptin în studii clinice randomizate, controlate, dublu-orb (incluzând experiența de dezvoltare și de după punerea pe piață).

Într-o analiză cumulată cu 1681 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 incluzând 882 pacienți tratați cu saxagliptin 5 mg, randomizați în cinci studii clinice dublu-orb, controlate placebo, de siguranță și eficacitate, desfășurate pentru evaluarea efectului saxagliptin asupra controlului glicemic, incidența totală a EA la pacienții tratați cu saxagliptin 5 mg a fost similară cu cea observată la placebo. Întreruperea tratamentului din cauza EA a fost mai mare la pacienții cărora li s-a administrat saxagliptin 5 mg în comparație cu placebo (3,3% în comparație cu 1,8%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate la $\geq 5\%$ dintre pacienții tratați cu saxagliptin 5 mg și mai frecvent decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo sau care au fost raportate la $\geq 2\%$ dintre pacienții tratați cu saxagliptin 5 mg și $\geq 1\%$ mai frecvent comparativ cu placebo sunt prezentate în Tabelul 2.

Reacțiile adverse sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) sau foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimată pe baza datelor disponibile).

Tabelul 2: Frecvența reacțiilor adverse pe aparate, sisteme și organe

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse în funcție de regimul terapeutic
Reacția adversă	Saxagliptin cu metformin¹
Infecții și infestări	
Infecții ale căilor aeriene superioare	Frecvente
Infecții ale tractului urinar	Frecvente
Gastroenterită	Frecvente
Sinuzită	Frecvente
Nazofaringită	Frecvente ²
Tulburări ale sistemului nervos	
Cefalee	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	
Vărsături	Frecvente

¹ Include saxagliptin ca terapie adjuvantă la metformin și asocierea inițială cu metformin.

² Numai în terapia asociată inițială

Experiența după punerea pe piață provenită din studiile clinice și din raportările spontane.

Tabelul 3 prezintă reacții adverse suplimentare raportate după punerea pe piață. Frecvențele se bazează pe experiența provenită din studiile clinice.

Tabelul 3 Frecvența reacțiilor adverse suplimentare pe aparate, sisteme și organe

Aparate, sisteme și organe Reacția adversă	Categoria de frecvență a reacției adverse¹
Tulburări gastro-intestinale	
Greață	Frecvente
Pancreatită	Mai puțin frecvente
Constipație	Frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	
Reacții de hipersensibilitate ² (vezi pct. 4.3 și 4.4)	Mai puțin frecvente
Reacții anafilactice inclusiv șoc anafilactic (vezi pct. 4.3 și 4.4)	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4)	Rare
Dermatită	Mai puțin frecvente
Prurit	Mai puțin frecvente
Erupție cutanată tranzitorie ²	Frecvente
Urticarie	Mai puțin frecvente
Pemfigoid bulos	Frecvență necunoscută

¹ Estimările referitoare la frecvență se bazează pe analiza cumulată a datelor privind monoterapia cu saxagliptin, asocierea cu metformin și asocierea inițială cu metformin, terapia asociată cu o sulfoniluree și terapia asociată cu o tiazolidindionă în studiile clinice.

² Aceste reacții au fost identificate de asemenea în studiile clinice efectuate înainte de aprobare, însă nu îndeplinesc criteriile pentru includerea în Tabelul 2.

Rezultatele studiului clinic SAVOR

În studiul clinic SAVOR au fost incluși 8240 pacienți tratați cu saxagliptin 5 mg sau 2,5 mg o dată pe zi și 8173 pacienți la care s-a administrat placebo. Incidența totală a RA la pacienții tratați cu saxagliptin în acest studiu a fost similară cu cea obținută la pacienții la care s-a administrat placebo (72,5% , respectiv 72,2%).

Incidența evenimentelor atribuite pancreatitei a fost de 0,3% atât în cazul pacienților tratați cu saxagliptin, cât și la pacienții tratați cu placebo, la populația care a luat cel puțin o doză din medicația de studiu.

Incidența reacțiilor de hipersensibilitate a fost de 1,1% a atât în cazul pacienților tratați cu saxagliptin, cât și la administrarea de placebo.

Incidența totală a raportărilor de hipoglicemie (înregistrate în jurnalele zilnice ale pacienților) a fost de 17,1% la pacienții tratați cu saxagliptin și de 14,8% în grupul tratat cu placebo. Procentul subiecților cu raportări de evenimente de hipoglicemie majoră (definită ca un eveniment care necesită asistență din partea altei persoane) a fost mai mare în grupul tratat cu saxagliptin decât în grupul placebo (2,1% și respectiv 1,6%). Riscul general crescut de hipoglicemie și de hipoglicemie majoră observat în grupul tratat cu saxagliptin a apărut mai ales la pacienții tratați inițial cu SU și nu la pacienții tratați inițial cu insulină sau metformin în monoterapie. Riscul crescut de hipoglicemie și de hipoglicemie majoră a fost observat mai ales la pacienții cu valoarea inițială a A1C <7%.

Scăderea numărului de limfocite a fost raportată la 0,5% dintre pacienții tratați cu saxagliptin și la 0,4% dintre pacienții tratați cu placebo.

Spitalizarea pentru insuficiență cardiacă, care a apărut mai frecvent în grupul tratat cu saxagliptin (3,5%) comparativ cu grupul placebo (2,8%), cu semnificație statistică în favoarea placebo [RR = 1,27; 95% ÎI 1,07; 1,51); P = 0,007]. Vezi și pct. 5.1.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

EA, considerate de investigator a fi cel puțin posibil legate de medicament și raportate la cel puțin doi pacienți tratați cu saxagliptin 5 mg comparativ cu medicamentul de control, sunt descrise mai jos în funcție de regimul de tratament.

Ca monoterapie: amețală (frecvent) și fatigabilitate (frecvent)

Asociat la metformin: dispepsie (frecvent) și mialgie (frecvent).

În asociere inițială cu metformin: gastrită (frecvent), artralgie* (mai puțin frecvent) și disfuncție erectilă (mai puțin frecvent).

Ca adjuvant la tratamentul asociat cu metformin și sulfoniluree: amețeli (frecvent), oboseală (frecvent) și flatulență (frecvent).

* Artralgia a fost de asemenea identificată prin supravegherea de după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

Hipoglicemia

Reacțiile adverse au fost identificate pe baza raportărilor de hipoglicemie; nu a fost necesară o măsurare concomitentă a glicemiei. Incidența hipoglicemiei raportate pentru saxagliptin 5 mg versus placebo, administrat ca tratament adjuvant la metformin a fost 5,8% versus 5%. Incidența hipoglicemiei raportate a fost 3,4% la pacienții care nu au fost tratați anterior și la care s-a administrat saxagliptin 5 mg plus metformin și 4,0% la pacienții la care s-a administrat metformin. În asociere inițială cu insulină (cu sau fără metformin), incidența totală a raportărilor de hipoglicemie a fost de 18,4% pentru saxagliptin 5 mg și 19,9% pentru placebo.

Atunci când este utilizat ca adjuvant la tratamentul asociat cu metformin și sulfoniluree, incidența totală a hipoglicemiei a fost de 10,1% pentru administrarea de saxagliptin 5 mg și de 6,3% pentru administrarea de placebo.

Investigații diagnostice

În toate studiile clinice, incidența EA de laborator a fost similară la pacienții tratați cu saxagliptin 5 mg comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo. A fost observată o mică reducere a numărului absolut de limfocite. Într-o analiză cumulată placebo-controlată, a fost observată o scădere medie de aproximativ 100 celule/ μ l în comparație cu placebo, față de o valoare medie la momentul inițial de aproximativ 2200 celule/ μ l a numărului absolut de limfocite. Valorile medii ale numărului absolut de limfocite au rămas stabile în condițiile administrării zilnice timp de până la 102 săptămâni. Reducerea numărului de limfocite nu a fost asociată cu reacții adverse clinic relevante. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei reduceri a numărului de limfocite față de placebo.

Metformin

Date din studiile clinice și date după punerea pe piață

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe și pe categorie de frecvență. Categoriile de frecvență se bazează pe informațiile disponibile în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru metformin din Uniunea Europeană.

Tabelul 4 Frecvența reacțiilor adverse la metformin identificate din studiile clinice și din datele după punerea pe piață

Aparate, sisteme, organe	Frecvență
Reacție adversă	
Tulburări metabolice și de nutriție	
Acidoza lactică	Foarte rar
Deficit de vitamina B12 ¹	Foarte rar
Tulburări ale sistemului nervos	

Gust metalic	Frecvent
Tulburări gastrointestinale	
Simptome gastrointestinale ²	Foarte frecvent
Tulburări hepatobiliare	
Tulburări ale funcției hepatice, hepatită	Foarte rar
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Urticarie, eritem, prurit	Foarte rar

¹ Tratamentul pe termen lung cu metformin a fost asociat cu o scădere a absorbției vitaminei B12 ce poate duce foarte rar la un deficit clinic semnificativ de vitamină B12 (de exemplu anemia megaloblastică).

² Simptomele gastrointestinale precum greață, vărsături, diaree, durere abdominală și inapetență apar cel mai frecvent la inițierea tratamentului și se rezolvă spontan în majoritatea cazurilor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există date privind supradozajul cu Komboglyze.

Saxagliptin

Saxagliptin s-a dovedit bine tolerat, fără efecte semnificative clinic asupra intervalului QTc sau a frecvenței cardiace, la doze administrate oral de până la 400 mg pe zi timp de 2 săptămâni (de 80 de ori mai mult decât doza recomandată). În eventualitatea unui supradozaj, trebuie inițiat tratamentul de susținere adecvat, în funcție de starea clinică al pacientului. Saxagliptinul și principalul său metabolit pot fi eliminate prin hemodializă (23% din doză în 4 ore).

Metformin

Supradoza de metformin sau factorii de risc concomitenți poate determina acidoză lactică. Acidoza lactică constituie o urgență medicală și trebuie tratată în spital. Cea mai eficientă metodă de îndepărtare a lactatului și metforminului este hemodializa.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente folosite în diabet, Combinații de medicamente administrate pe cale orală care scad nivelul glucozei din sânge, codul ATC: A10BD10.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Komboglyze combină două medicamente antihyperglicemice, cu mecanisme complementare de acțiune, pentru a ameliora controlul glicemiei la pacienți cu diabet zaharat tip 2: saxagliptin, un inhibitor de dipeptidil peptidază 4 (DPP4), și metformin clorhidrat, un membru al clasei biguanidelor.

Saxagliptin

Saxagliptin este un inhibitor al DPP4 foarte puternic (K_i: 1,3 nM), selectiv, reversibil, competitiv. La pacienții cu diabet zaharat tip 2, administrarea saxagliptinului a dus la inhibarea activității enzimatică a DPP4 timp de 24 ore. După o doză de încărcare orală cu glucoză, această inhibare a DPP4 a condus la creșteri de 2-3 ori ale nivelurilor circulante de hormoni endogeni activi, precum peptidul-1 glucagon-like (PGL-1) și polipeptidul insulinotrop glucozo-dependent (IG), a scăzut concentrațiile de glucagon și a crescut responsivitatea celulelor beta glucozo-dependente, ceea ce a determinat concentrații mai mari ale insulinei și peptidului C. Creșterea secreției de insulină din celulele beta pancreatice și reducerea secreției de glucagon din celulele alfa pancreatice au fost asociate cu concentrații mai mici ale glicemiei în condiții de repaus alimentar și cu reducerea variațiilor glicemiei

după o doză de încărcare orală cu glucoză sau postprandial. Saxagliptinul îmbunătățește controlul glicemic prin reducerea valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar și postprandial la pacienții cu diabet zaharat tip 2.

Metformin

Metformin este o biguanidă cu efecte antihyperglicemice, ce scade atât glicemia bazală cât și pe cea postprandială. Nu stimulează secreția de insulină și de aceea nu produce hipoglicemie.

Metforminul poate acționa prin trei mecanisme:

- prin reducerea producției hepatice de glucoză prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei în mușchi
- prin creșterea modestă a sensibilității la insulină, ameliorând captarea periferică și utilizarea glucozei
- prin întârzierea absorbției intestinale a glucozei.

Metformin stimulează sinteza intracelulară de glicogen acționând asupra glicogen-sintetazei.

Metformin crește capacitatea de transport a tipurilor specifice de transportori membranari de glucoză (GLUT- 1 și GLUT- 4).

La oameni, independent de acțiunea asupra glicemiei, metformin are un efect favorabil asupra metabolismului lipidelor. Acest lucru a fost demonstrat la doze terapeutice în studii clinice controlate de durată medie și lungă: metformin reduce valorile colesterolului total, LDL-C și trigliceridelor.

Eficacitate și siguranță clinică

Mai mult de 17000 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost tratați cu saxagliptin în studii clinice randomizate, controlate, dublu-orb (incluzând experiența de dezvoltare și de după punerea pe piață).

Saxagliptin în combinație cu metformin pentru control glicemic

Administrarea concomitentă de saxagliptin și metformin a fost studiată la pacienți cu diabet zaharat tip 2 inadecvat controlați cu metformin în monoterapie și în cazul tratamentului la pacienți netratați anterior inadecvat controlați cu dietă și exerciții fizice. Tratamentul cu saxagliptin 5 mg o dată pe zi a determinat îmbunătățiri relevante clinic și semnificative statistic ale hemoglobinei A1c (HbA1c), glicemiei în condiții de repaus alimentar (GRP) și glicemiei postprandiale (GPP) în comparație cu placebo în asociere cu metformin (inițial sau adăugat la tratament). Reducerile A1c au fost observate în toate subgrupurile clasificate în funcție de sex, vârstă, rasă și valoarea de la momentul inițial a indicelui de masă corporală (IMC). Scăderea masei corporale în grupurile tratate cu saxagliptin în combinație cu metformin a fost similară cu cea din grupurile tratate cu metformin în monoterapie. Combinația saxagliptin plus metformin nu s-a asociat cu modificări semnificative de la momentul inițial ale lipidelor serice comparativ cu metformin în monoterapie.

Saxagliptin adăugat la tratamentul cu metformin

A fost efectuat un studiu placebo-controlat cu durată de 24 săptămâni, cu scopul de a evalua eficacitatea și siguranța saxagliptin în asociere cu metformin, la pacienți cu control glicemic inadecvat (HbA1c între 7 și 10%) sub monoterapie cu metformin. Saxagliptin (n=186) a determinat îmbunătățiri semnificative ale HbA1c, GRP și GPP în comparație cu placebo (n=175). Îmbunătățirea concentrațiilor de HbA1c, GPP și GRP după tratamentul cu saxagliptin 5 mg în asociere cu metformin s-a menținut până la săptămâna 102. Modificarea HbA1c la administrarea de saxagliptin 5 mg în asociere cu metformin (n=31), comparativ cu placebo plus metformin (n=15) a fost de - 0,8% la săptămâna 102.

Saxagliptin de două ori pe zi adăugat la tratamentul cu metformin

A fost efectuat un studiu placebo-controlat, cu durată de 12 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea și siguranța saxagliptinului 2,5 mg de două ori pe zi în combinație cu metformin la pacienți cu control glicemic inadecvat (HbA1c 7-10%) cu metformin în monoterapie. După 12 săptămâni, grupul tratat cu saxagliptin (n=74) a prezentat o mai mare reducere medie a HbA1c de la momentul inițial decât grupul tratat cu placebo (n=86) (- 0,6% vs. - 0,2%, respectiv o diferență de - 0,34 % pentru o HbA1c medie la momentul inițial de 7,9% pentru grupul tratat cu saxagliptin și 8,0% pentru grupul tratat cu placebo) și

o reducere mai mare a GRP (-13,73 mg/dl versus -4,22 mg/dl, dar fără semnificație statistică ($p=0,12$, 95% Î [-21,68; 2,66]).

Saxagliptin adăugat la tratamentul cu metformin comparativ cu sulfonilureea adăugată la tratamentul cu metformin

Un studiu cu durata de 52 săptămâni a fost efectuat cu scopul de a evalua eficacitatea și siguranța saxagliptin 5 mg în asociere cu metformin (428 pacienți) comparativ cu sulfonilureea (glipizid, doză de 5 mg crescută progresiv până la 20 mg dacă a fost necesar, doză medie 15 mg) în combinație cu metformin (430 pacienți) la 858 pacienți cu control glicemic inadecvat (HbA1c între 6,5 și 10%) în cazul administrării metformin ca monoterapie. Doza medie de metformin a fost de aproximativ 1900 mg în fiecare grup de tratament. După 52 săptămâni, grupurile tratate cu saxagliptin și glipizid au prezentat reduceri medii similare, față de momentul inițial, ale HbA1c în analiza per-protocol (-0,7% versus -0,8%, respectiv, valoarea medie a HbA1c fiind de 7,5% pentru ambele grupuri). Analiza în intenție de tratament a prezentat rezultate concludente. Reducerea GRP a fost ușor mai mică în grupul tratat cu saxagliptin și au apărut mai multe întreruperi (3,5% versus 1,2%) din cauza lipsei de eficacitate bazată pe valoarea GRP în timpul primelor 24 săptămâni ale studiului. Saxagliptinul a determinat, de asemenea, o proporție scăzută de pacienți cu hipoglicemie, 3% (19 evenimente la 13 subiecți) versus 36,3% (750 evenimente la 156 pacienți) pentru glipizid. Pacienții tratați cu saxagliptin au prezentat o scădere semnificativă a greutatei corporale comparativ cu creșterea în greutate observată la pacienții tratați cu glipizid (-1,1 versus +1,1 kg).

Saxagliptin adăugat la tratamentul cu metformin comparativ cu sitagliptin adăugat la tratamentul cu metformin

Un studiu cu durata de 18 săptămâni a fost efectuat cu scopul de a evalua eficacitatea și siguranța saxagliptin 5 mg în asociere cu metformin (403 pacienți), comparativ cu sitagliptin 100 mg în asociere cu metformin (398 pacienți), la 801 pacienți cu un control glicemic inadecvat în cazul administrării metformin în monoterapie. După 18 săptămâni, saxagliptin nu a fost inferior sitagliptin în ceea ce privește reducerea medie a valorii HbA1c față de momentul inițial, atât în analiza per-protocol cât și în seturile complete de analiză. Reducerile valorilor HbA1c față de momentul inițial pentru saxagliptin și sitagliptin în analiza per-protocol au fost de -0,5% (medie și mediană) și de -0,6% (medie și mediană). În setul analizei complete de confirmare, reducerile medii au fost de -0,4% și respectiv -0,6% pentru saxagliptin și sitagliptin, cu o reducere mediană de -0,5% pentru ambele grupuri.

Saxagliptin în asociere cu metformin ca terapie inițială

Un studiu cu durata de 24 săptămâni a fost efectuat cu scopul de a evalua eficacitatea și siguranța saxagliptin 5 mg în asociere cu metformin ca terapie asociată inițială la pacienții netratați anterior cu control glicemic inadecvat (HbA1c 8-12%). Terapia inițială cu asocierea saxagliptin 5 mg plus metformin ($n=306$) a asigurat îmbunătățiri semnificative ale HbA1c, ale GRP și ale GPP în comparație cu saxagliptin ($n=317$) sau metformin ($n=313$) în monoterapie ca terapie inițială. Reducerile HbA1c în săptămâna 24 față de momentul inițial au fost observate în toate subgrupurile analizate definite prin HbA1c inițială, reduceri mai mari fiind observate la pacienții cu o valoare inițială a HbA1c $\geq 10\%$ (vezi tabelul 5). Îmbunătățirea concentrațiilor de HbA1c, GPP și GRP după tratamentul inițial cu saxagliptin 5 mg în asociere cu metformin s-a menținut până la săptămâna 76. Modificarea HbA1c cu saxagliptin 5 mg în asociere cu metformin ($n=177$) comparativ cu metformin plus placebo ($n=147$) a fost de -0,5% la săptămâna 76.

Saxagliptin adăugat la terapia cu insulină (cu sau fără metformin)

Un număr de 455 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au participat la un studiu dublu orb, randomizat, controlat-placebo, cu durata de 24 săptămâni, cu scopul de a evalua eficacitatea și siguranța saxagliptin administrat în asociere cu o doză stabilă de insulină (valoare medie: 54,2 unități) la pacienții cu control glicemic inadecvat (HbA1c $\geq 7,5\%$ și $\leq 11\%$) sub monoterapie cu insulină ($n=141$) sau combinație de insulină cu o doză stabilă de metformin ($n=314$). Saxagliptin 5 mg asociat cu insulină cu sau fără metformin a determinat îmbunătățiri semnificative ale HbA1c și GPP după 24 săptămâni, în comparație cu asocierea placebo insulină cu sau fără metformin. Reduceri similare ale HbA1c în comparație cu placebo au fost obținute pentru pacienții care au utilizat saxagliptin 5 mg adjuvant la insulină cu sau fără metformin (-0,4% pentru ambele subgrupuri). Au fost confirmate scăderi ale HbA1c față de momentul inițial în grupul tratat cu saxagliptin adjuvant la terapia cu

insulină comparativ cu grupul tratat cu placebo adjuvant la terapia cu insulină cu sau fără metformin la săptămâna 52. Modificarea HbA1c pentru grupul tratat cu saxagliptin (n=244) comparativ cu placebo (n=124) a fost de -0,4% la săptămâna 52.

Saxagliptin adjuvant la tratamentul asociat cu metformin și sulfoniluree

Un total de 257 pacienți cu diabet de tip 2 au participat la un studiu randomizat, dublu orb, placebo-controlat, cu durată de 24 săptămâni cu scopul de a evalua eficacitatea și siguranța saxagliptin (5mg o dată pe zi) în asociere cu combinația metformin cu sulfoniluree (SU) la pacienți cu control glicemic inadecvat (HbA1c $\geq 7\%$ and $\leq 10\%$). Saxagliptin (n=127) a determinat îmbunătățiri semnificative ale HbA1c și GPP comparativ cu placebo (n=128). Modificarea HbA1c pentru grupul tratat cu saxagliptin comparativ cu placebo a fost de -0,7% la săptămâna 24.

Saxagliptin asociat la tratamentul cu dapagliflozin și metformin

Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu durata de 24 de săptămâni la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 a comparat saxagliptin 5 mg și placebo ca terapie de asociere la pacienți cu HbA1c 7-10,5% în tratament cu dapagliflozin (inhibitor SGLT2) și metformin. Pacienții care au finalizat perioada inițială de studiu de 24 de săptămâni au fost eligibili să participe în extensia pe termen lung, de 28 de săptămâni a studiului, cu design controlat (52 de săptămâni).

Pacienții în tratament cu saxagliptin adjuvant la dapagliflozin și metformin (n=153) au obținut, după 24 de săptămâni, reducerea semnificativă statistic (valoarea $p < 0,0001$) a valorilor HbA1c față de grupul cu placebo adjuvant la dapagliflozin plus metformin (n=162) (vezi tabelul 5). Efectul asupra HbA1c observat în săptămâna 24 a fost menținut în săptămâna 52. Profilul de siguranță al saxagliptin adjuvant la dapagliflozin plus metformin în perioada de tratament pe termen lung a fost similar celui observat în perioada de 24 de săptămâni a studiului și în studiul în care saxagliptin și dapagliflozin au fost administrate concomitant ca terapii de asociere la pacienții în tratament cu metformin (descrie în continuare).

Ponderele pacienților care au obținut HbA1c < 7%

Ponderele pacienților care au obținut valori HbA1c < 7% în săptămâna 24 a fost mai mare în grupul cu saxagliptin 5 mg plus dapagliflozin plus metformin 35,3% (ÎI 95% [28,2, 42,4]) comparativ cu grupul cu placebo plus dapagliflozin plus metformin 23,1% (ÎI 95% [16,9, 29,3]). Efectul asupra HbA1c observat în săptămâna 24 a fost menținut în săptămâna 52.

Tabelul 5 Rezultate-cheie privind eficacitatea studiilor cu saxagliptin administrat în asociere cu metformin, controlate cu placebo

	Valoare a medie inițială HbA1c (%)	Modificare medie¹ față de momentul inițial a HbA1c (%)	Modificarea medie cu corecție placebo a HbA1c (%) (În 95%)
Studiile cu terapie adăugată/combinație cu metformin inițială			
24 săptămâni			
Saxagliptin 5 mg pe zi ca terapie adăugată la metformin			
Studiul CV181014(n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ²
Saxagliptin 5 mg pe zi în combinație inițială cu metformin; Studiul CV181039 ³			
Populația generală (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁴
Valoarea inițială HbA1c ≥10% straturi (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) ⁵
12 săptămâni			
Saxagliptin 2,5 mg de două ori pe zi ca terapie adăugată la metformin; Studiul CV181080 (n=74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6,-0,1) ⁶
Studiile cu terapie adăugată/combinație cu terapii suplimentare			
Adăugat la tratamentul cu insulină (+/- metformin)			
Saxagliptin 5 mg pe zi, Studiul CV181057: Populația totală (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) ²
24 săptămâni			
Saxagliptin 5 mg pe zi ca adjuvant la tratamentul asociat cu metformin și sulfoniluree;			
Studiul D1680L00006 (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9, -0,5) ²
Saxagliptin 5 mg pe zi ca adjuvant la tratamentul asociat cu metformin și dapagliflozin			
Studiul CV181168 (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5, -0,2) ⁷

n = Pacienți randomizați

¹ Modificare medie ajustată față de momentul inițial, ajustată pentru valoarea inițială (ANCOVA).

² p<0,0001 în comparație cu placebo.

³ Doza de metformin a fost crescută treptat de la 500 la 2000 mg pe zi, în funcție de tolerabilitate.

⁴ Modificarea medie a HbA1c este diferența dintre grupurile tratate cu saxagliptin 5 mg + metformin și metformin în monoterapie (p<0,0001).

⁵ Modificarea medie a HbA1c este diferența dintre grupurile tratate cu saxagliptin+metformin și metformin în monoterapie.

⁶ Valoarea p= 0,0063 (între grupurile comparate semnificativ la $\alpha = 0,05$)

⁷ Modificarea medie a HbA1c este reprezentată de diferența dintre grupurile la care s-au administrat saxagliptin 5 mg + dapagliflozin + metformin și dapagliflozin + metformin (p< 0,0001).

Saxagliptin și dapagliflozin ca terapie adjuvantă la metformin

În total, 534 pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 2 și control glicemic inadecvat cu metformin în monoterapie (HbA1c 8%-12%) au participat în acest studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu comparator activ și durata de 24 de săptămâni, care a comparat asocierea saxagliptin și dapagliflozin administrate concomitent la metformin cu saxagliptin sau dapagliflozin în asociere la metformin. Pacienții au fost randomizați la unul din cele trei grupuri de tratament dublu-orb cu saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg adăugate la metformin, saxagliptin 5 mg și placebo adăugate la metformin sau dapagliflozin 10 mg și placebo adăugate la metformin.

După 24 de săptămâni, grupul cu saxagliptin și dapagliflozin a obținut reduceri semnificativ mai mari ale HbA1c comparativ atât cu grupul cu saxagliptin, cât și cu cel cu dapagliflozin (vezi tabelul 6).

Tabelul 6 HbA1c în săptămâna 24 în studiul clinic cu comparator activ, care a evaluat combinația saxagliptin și dapagliflozin adăugate concomitent la metformin cu saxagliptin sau dapagliflozin adăugate la metformin

Parametrul de eficacitate	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²	Saxagliptin 5 mg + metformin N=176 ²	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²
HbA1c (%) în săptămâna 24¹			
Valoarea inițială (medie)	8,93	9,03	8,87
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată ³) (Interval de încredere [ÎÎ] 95%)	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Diferența față de saxagliptin + metformin (medie ajustată ³) (ÎÎ 95%)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Diferența față de dapagliflozin + metformin (medie ajustată ³) (ÎÎ 95%)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹ LRM = Măsurile longitudinale repetate (utilizând valorile înainte de medicația de salvare).

² Pacienți randomizați și tratați pentru care sunt disponibile valorile inițiale și cel puțin 1 valoare după momentul inițial a parametrilor de eficacitate.

³ Media celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valorile inițiale.

⁴ valoarea p < 0,0001.

⁵ valoarea p=0,0166.

Ponderea pacienților care au obținut HbA1c < 7%

În grupul cu tratament combinat cu saxagliptin și dapagliflozin, 41,4% (ÎÎ 95% [34,5, 48,2]) dintre pacienți au obținut niveluri HbA1c sub 7%, comparativ cu 18,3% (ÎÎ 95% [13,0, 23,5]) dintre pacienți în grupul cu saxagliptin și 22,2% (ÎÎ 95% [16,1, 28,3]) dintre pacienți în grupul cu dapagliflozin.

Evaluarea efectelor vasculare ale saxagliptin înregistrate la pacienții cu diabet zaharat - tromboliză în infarct miocardic- (Studiul SAVOR)

SAVOR a fost un studiu cu privire la efectele CV efectuat la 16492 pacienți cu HbA1c $\geq 6,5\%$ și $< 12\%$ (12959 cu afecțiuni CV stabilite; 3533 numai cu factori de risc multipli) care au fost randomizați pentru administrare de saxagliptin (n=8280) sau administrare de placebo (n=8212) ca tratament asociat standardului regional de îngrijire pentru HbA1c și factorii de risc cardiovascular. Populația studiului include pacienți cu vârsta ≥ 65 ani (n=8561) și cu vârsta ≥ 75 de ani (n=2330), cu funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară (n=13916), moderată (n=2240) sau severă (n=336).

Criteriul de evaluare primar de siguranță (noninferioritate) și eficacitate (superioritate) a fost un criteriu de evaluare compus constând în determinarea timpului până la prima apariție a oricăruia dintre următoarele evenimente adverse majore cardiovasculare (major adverse CV events - MACE): deces de cauză CV, infarct miocardic neletal, sau accident vascular cerebral ischemic neletal.

După o perioadă medie de urmărire de 2 ani, studiul și-a îndeplinit criteriul de evaluare primar de siguranță demonstrând că saxagliptin nu crește riscul cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 comparativ cu placebo, când este adăugat terapiei de fond.

Nu a fost observat un beneficiu în privința MACE sau mortalității de orice cauză.

Tabelul 7: Criterii de evaluare primare și secundare pe grupuri de tratament în studiul SAVOR*

Criteriu de evaluare	Saxagliptin (N=8280)		Placebo (N=8212)		Rata de risc (95% ÎI) [†]
	Subiecți cu evenimente n (%)	Rata evenimentelor la 100 pacienți-ani	Subiecți cu evenimente n (%)	Rata evenimentelor la 100 pacienți- ani	
Criteriu de evaluare primar compus: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) ^{‡,§,#}
Criteriu de evaluare primar compus: MACE plus	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) [¶]
Mortalitate de orice cauză	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) [¶]

* Populația 'Intent-to-treat'

[†] Rata de risc ajustată pentru categoria funcției renale inițiale și categoria de risc cardiovascular inițial.

[‡] Valoarea p $< 0,001$ pentru noninferioritate (bazată pe RR $< 1,3$) comparativ cu placebo.

[§] Valoarea p = 0,99 pentru superioritate (bazată pe RR $< 1,0$) comparativ cu placebo.

[#] Evenimente acumulate consistent în timp; rata evenimentelor pentru saxagliptin și placebo nu au diferit notabil în timp.

[¶] Semnificație netestată.

O componentă a criteriului de evaluare secundar compus, spitalizarea pentru insuficiență cardiacă, a apărut în procent mai mare în grupul tratat cu saxagliptin (3,5%) comparativ cu grupul placebo (2,8%), cu semnificație statistică nominală în favoarea placebo [RR = 1,27; (95% ÎI 1,07, 1,51); P = 0,007]. Factorii predictivi relevanți clinic ai riscului relativ crescut în cazul tratamentului cu saxagliptin nu au putut fi identificați. Subiecții cu risc mai crescut de spitalizare pentru insuficiență cardiacă, indiferent de tratamentul urmat, pot fi identificați pornind de la factorii de risc cunoscuți pentru insuficiență cardiacă precum antecedente de insuficiență cardiacă sau funcție renală alterată la momentul inițierii tratamentului. Cu toate acestea, pentru subiecții tratați cu saxagliptin cu antecedente de insuficiență cardiacă sau funcție renală alterată la momentul inițierii tratamentului, nu există un risc crescut comparativ cu placebo pentru criteriile de evaluare compuse primare și secundare sau pentru mortalitatea de orice cauză.

Un alt criteriu de evaluare secundar, mortalitatea de orice cauză, a apărut în procent de 5,1% în grupul tratat cu saxagliptin și în procent de 4,6% în grupul placebo (vezi tabelul 7). S-a observat o distribuție uniformă a deceselor de cauză CV în cadrul grupurilor de tratament. A existat un dezechilibru în ceea

ce privește numărul de decese de altă cauză decât cea CV, cu mai multe evenimente în cazul saxagliptin (1,8%) decât în cazul placebo (1,4%) [RR = 1,27; (95% ÎÎ 1,00, 1,62); P = 0,051.

Într-o analiză exploratorie, HbA1C a fost mai scăzută în cazul saxagliptin comparativ cu placebo.

Metformin

Studiul randomizat prospectiv (UKPDS) a stabilit beneficiul pe termen lung al controlului glicemic intensiv în diabetul zaharat tip 2. Analiza rezultatelor pentru pacienții supraponderali tratați cu metformin după eșecul dietei ca monoterapie a arătat:

- o reducere semnificativă a riscului absolut al oricărei complicații a diabetului zaharat în grupul cu metformin (29,8 evenimente/1000 pacienți-ani) versus doar dietă (43,3 evenimente/1000 pacienți-ani), $p=0,0023$, și versus grupurile reunite cu sulfoniluree și insulină în monoterapie (40,1 evenimente/1000 pacienți-ani), $p=0,0034$;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate de orice cauză legată de diabetul zaharat: metformin 7,5 evenimente/1000 pacienți-ani, doar dietă 12,7 evenimente/1000 pacienți-ani, $p=0,017$;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate globală: metformin 13,5 evenimente/1000 pacienți-ani versus doar dietă 20,6 evenimente/1000 pacienți-ani, ($p=0,011$), și versus grupurile reunite cu sulfoniluree și insulină în monoterapie 18,9 evenimente/1000 pacienți-ani ($p=0,021$);
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 evenimente/1000 pacienți-ani, doar dietă 18 evenimente/1000 pacienți-ani, ($p=0,01$).

Vârstnici

În subgrupurile cu vârsta de peste 65 și de peste 75 de ani din cadrul studiului SAVOR eficacitatea și siguranța au fost similare cu populația generală a studiului.

GENERATION a fost un studiu cu o durată de 52 de săptămâni referitor la controlul glicemic la 720 pacienți vârstnici; vârsta medie a fost de 72,6 ani; 433 subiecți (60,1%) au avut vârstă <75 de ani, și 287 subiecți (39,9%) au avut vârstă ≥ 75 de ani. Criteriul de evaluare primar a fost determinarea proporției de pacienți care ating HbA1c <7% fără hipoglicemie confirmată sau gravă. Nu s-a înregistrat o diferență în procentajul respondenților: 37,9% (pentru saxagliptin) și 38,2% (glimepirid) au atins criteriul de evaluare primar. Un procent mai scăzut de pacienți în grupul tratat cu saxagliptin (44,7%) comparativ cu grupul tratat cu glimepirid (54,7%) au atins ținta propusă privind valoarea HbA1c de 7,0%. Un procent mai scăzut de pacienți în grupul tratat cu saxagliptin (1,1%) comparativ cu grupul tratat cu glimepirid (15,3%), au experimentat un eveniment hipoglicemic confirmat sau un eveniment hipoglicemic grav.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentelor a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Komboglyze la toate subgrupurile de copii și adolescenți cu diabet zaharat tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Rezultatele studiilor de bioechivalență efectuate la subiecți sănătoși au demonstrat că comprimatele combinate de Komboglyze sunt bioechivalente cu administrarea concomitentă a dozelor corespunzătoare de saxagliptin și metformin clorhidrat sub formă de comprimate separate.

Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacocinetice ale fiecărei substanțe active din Komboglyze.

Saxagliptin

Farmacocinetica saxagliptin și a principalului său metabolit a fost similară la subiecții sănătoși și pacienții cu diabet zaharat tip 2.

Absorbție

Saxagliptin a fost rapid absorbit după administrarea orală în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatiche maxime (C_{max}) ale saxagliptinului și ale principalului său metabolit fiind atinse în decurs de 2, respectiv, 4 ore (T_{max}). Valorile C_{max} și ASC ale saxagliptinului și principalului său metabolit au crescut direct proporțional cu creșterea dozei de saxagliptin, iar această proporționalitate cu doza a fost observată la doze de până la 400 mg. După administrarea unei doze orale unice de 5 mg saxagliptin la subiecți sănătoși, valorile medii plasmatiche ale ASC pentru saxagliptin și principalul său metabolit au fost de 78 ng·h/ml, respectiv, 214 ng·h/ml. Valorile corespunzătoare ale C_{max} plasmatiche au fost 24 ng/ml, respectiv, 47 ng/ml. Coeficienții de variabilitate intra-individuală ai C_{max} și ASC pentru saxagliptin au fost sub 12%.

Inhibarea de către saxagliptin a activității DPP4 plasmatiche timp de cel puțin 24 ore după administrarea pe cale orală a saxagliptin se datorează potenței sale mari, afinității mari și legării în proporție mare de situsul activ.

Interacțiunea cu alimentele

Alimentele au avut efecte relativ modeste asupra farmacocineticii saxagliptinului la subiecții sănătoși. Administrarea împreună cu alimentele (bogate în grăsimi) nu a modificat C_{max} a saxagliptinului și a crescut ASC cu 27%, față de ingestia medicamentului în condiții de repaus alimentar. Timpul necesar saxagliptinului pentru a atinge C_{max} (T_{max}) a crescut cu aproximativ 0,5 ore după administrarea cu alimente, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Aceste modificări au fost considerate lipsite de semnificație clinică.

Distribuție

In vitro, legarea de proteinele plasmatiche a saxagliptinului și a principalului său metabolit în serul uman este neglijabilă. Astfel, este improbabil ca modificările concentrațiilor proteinelor sanguine din diverse boli (de exemplu, insuficiență renală sau hepatică) să modifice distribuția saxagliptinului.

Biotransformarea

Biotransformarea saxagliptinului este în principal mediată de citocromul P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Metabolitul principal al saxagliptinului este, de asemenea, un inhibitor competitive, reversibil, selectiv al DPP4, cu o potență egală cu jumătate din cea a saxagliptinului.

Eliminare

Valorile medii ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) pentru saxagliptin și principalul său metabolit au fost de 2,5, respectiv, 3,1 ore, iar valoarea medie a $t_{1/2}$ pentru inhibarea DPP4 plasmatică a fost de 26,9 ore. Saxagliptinul este eliminat atât pe cale renală, cât și hepatică. După o doză unică de 50 mg ^{14}C -saxagliptin, 24%, 36%, și 75% din doză au fost excretate în urină sub formă de saxagliptin, metabolit principal al acestuia, respectiv, radioactivitate totală. Valoarea medie a clearance-ului renal al saxagliptinului (~230 ml/min) a depășit valoarea medie estimată a ratei de filtrare glomerulară (~120 ml/min), sugerând o componentă de excreție renală activă. În ceea ce privește metabolitul principal, valorile clearance-ului renal au fost comparabile cu rata estimată a filtrării glomerulare. 22% din radioactivitatea administrată s-a regăsit în materiile fecale, reprezentând fracțiunea din doză de saxagliptin excretată prin bilă și/sau medicament neabsorbit din tubul digestiv.

Liniaritate

Valorile C_{max} și ASC ale saxagliptinului și principalului său metabolit au crescut direct proporțional cu creșterea dozei de saxagliptin. În cazul administrării repetate a unei doze unice pe zi, la niciun nivel de doză, nu au fost observate fenomene apreciabile de acumulare pentru saxagliptin sau metabolitul principal al acestuia. Nu au fost observate nici fenomene de dependență de doză sau de timp în ceea ce privește clearance-ul saxagliptinului și al metabolitului său principal, pe parcursul a 14 zile de administrare de saxagliptin o dată pe zi, în doze variind între 2,5 mg și 400 mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

S-a efectuat un studiu deschis, cu o singură doză, cu scopul de a evalua farmacocinetica saxagliptinului în doză orală de 10 mg la subiecți cu diverse grade de insuficiență renală cronică, în

comparație cu subiecți cu funcție renală normală. Studiul a inclus pacienți cu insuficiență renală clasificată pe baza clearance-ului creatininei ca insuficiență renală ușoară (aproximativ de la RFG \geq 45 la $<$ 90 ml/min), moderată (aproximativ de la RFG \geq 30 la $<$ 45 ml/min) sau severă (aproximativ RFG $<$ 30 ml/min). Expunerile la saxagliptin au fost de 1,2, 1,4 și respectiv 2,1 ori mai mari, iar expunerile la BMS-510849 au fost de 1,7; 2,9 și respectiv 4,5 ori mai mari decât cele observate la subiecții cu funcție renală normală.

Insuficiența hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh), moderată (clasa B Child-Pugh) sau severă (clasa C Child-Pugh), expunerile la saxagliptin au fost de 1,1; 1,4, respectiv 1,8 ori mai mari, iar expunerile la BMS-510849 au fost cu 22%, 7%, respectiv 33% mai mici decât cele observate la subiecți sănătoși.

Vârstnici (\geq 65 ani)

Pacienții vârstnici (65-80 ani) au avut valori ale ASC a saxagliptinului cu aproximativ 60% mai mari decât cei tineri (18-40 ani). Nu se consideră că aceste valori au semnificație clinică, din acest motiv nu se recomandă nicio ajustare a dozelor de acest medicament numai pe baza vârstei.

Metformin

Absorbție

După o doză orală de metformin, t_{max} este atins în 2,5 h. Biodisponibilitatea absolută a comprimatului de 500 mg de metformin este aproximativ 50-60% la subiecții sănătoși. După o doză orală, fracția neabsorbită, recuperată în materiile fecale a fost de 20-30%.

După administrarea orală, absorbția de metformin este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției metforminului este non-liniară. La dozele și orarele obișnuite de administrare, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în 24-48 h și sunt în general sub 1 μ g/ml. În studiile clinice controlate, concentrațiile plasmatice maxime de metformin (C_{max}) nu au depășit 4 μ g/ml, chiar și la doze maxime.

Interacțiuni cu alimente

Alimentele scad magnitudinea absorbției de metformin și o întârzie în mică măsură. După administrarea unei doze de 850 mg, s-au observat o concentrație plasmatică de vârf cu 40% mai mică, o scădere cu 25% a ASC și o prelungire cu 35 min a timpului până la atingerea concentrației plasmatice maxime. Relevanța clinică a acestor scăderi nu este cunoscută.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice este neglijabilă. Metforminul se repatizează în eritrocite. Concentrația maximă sanguină e mai mică decât concentrația maximă plasmatică și se atinge aproximativ în același timp. Eritrocitele reprezintă cel mai probabil un compartiment secundar de distribuție. V_d se situează între 63-276 l.

Biotransformare

Metformin se excretă nemodificat în urină. Nu au fost identificați metaboliți la oameni.

Eliminare

Clearance-ul renal al metforminului este $>$ 400 ml/min, indicând o eliminare prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După o doză orală, timpul terminal aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore. Când funcția renală este afectată, clearance-ul renal scade proporțional cu cel al creatininei, prelungind timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare și crescând concentrațiile plasmatice de metformin.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea concomitentă de saxagliptin și metformin

Au fost efectuate un studiu cu durata de 3 luni la câini și studiile de dezvoltare embrio-fetală la șobolani și iepuri cu combinația de saxagliptin și metformin.

Administrarea concomitentă de saxagliptin și metformin la femele gestante de șobolani și iepuri în perioada de organogeneză nu a fost nici embrioletală nici teratogenă, la niciuna dintre specii, la doze ce au determinat expuneri sistemice (ASC) de până la 100 și de 10 ori mai mari decât dozele maxime recomandate la om (DRU; 5 mg saxagliptin și 2000 mg metformin), la șobolani; și de 249 și 1,1 ori mai mari decât DRU la iepuri. La șobolani, toxicitatea minoră privind dezvoltare a fost limitată la o incidență crescută a întârzierii osificării (“coaste ondulate”); toxicitatea maternă asociată a fost limitată la scăderi ponderale de 5-6% de-a lungul evoluției gestației între zilele 13 și 18, și reduceri aferente ale consumului matern de alimente. La iepuri, administrarea concomitentă a fost slab tolerată de multe mame, ducând la deces, agonie sau avort. Totuși, printre mamele supraviețuitoare cu pui evaluabili, toxicitatea maternă s-a limitat la reduceri marginale ale greutatei corporale între zilele de gestație 21 și 29; iar toxicitatea privind dezvoltarea asociată puilor s-a limitat la scăderi ale greutatei corporale de 7% și o incidență mică a întârzierii osificării hidoidului fetal.

Un studiu cu durata de 3 luni la câini a fost efectuat cu combinația saxagliptin și metformin. Nu s-a observat toxicitate a combinației la expuneri ale ASC de 68 și 1,5 ori mai mari decât DRU pentru saxagliptin și respectiv metformin.

Nu s-au efectuat studii la animale cu combinația substanțelor din Komboglyze pentru a evalua carcinogeneza, mutageneza sau afectarea fertilității. Următoarele date se bazează pe datele din studiile cu saxagliptin și metformin individual.

Saxagliptin

La maimuțele cynomolgus, saxagliptinul a provocat leziuni cutanate reversibile (cruste, ulceratii și necroză) la nivelul extremităților (coadă, degete, scrot și/sau nas) la doze ≥ 3 mg/kg și zi. Doza la care nu apare nicio reacție adversă (*no effect level*, NOEL) în cazul leziunilor este de 1 și 2 ori mai mare decât expunerea umană la saxagliptin, respectiv la metabolitul său principal, la doza recomandată la om (DRO) de 5 mg pe zi.

Relevanța clinică a leziunilor cutanate nu este cunoscută, totuși nu au fost observate corelări clinice ale leziunilor cutanate la maimuțe în studiile clinice cu saxagliptin la om.

Efecte la nivelul sistemului imunitar, de hiperplazie limfoidă, nonprogresivă, minimă la nivelul splinei, ganglionilor limfatici și măduvei osoase hematogene fără sechele adverse, au fost raportate la toate speciile testate la expuneri de la 7 ori mai mari decât DRO.

Saxagliptin a cauzat toxicitate gastro-intestinală la câini, inclusiv scaune sanguinolente/mucoase și enteropatie la doze mai mari cu NOEL de 4 și 2 ori mai mari decât expunerea umană la saxagliptin, respectiv, la metabolitul său principal, la DRO.

Saxagliptinul nu a fost genotoxic într-o baterie convențională de studii de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo*. Nu s-a observat potențial carcinogen într-un studiu de carcinogeneză cu durata de doi ani la șoareci și șobolani.

S-au observat efecte asupra fertilității la femelele și masculii de șobolan la doze mari care produc semne evidente de toxicitate. Saxagliptinul nu s-a dovedit teratogen la niciuna din dozele evaluate la șobolani sau iepuri. La doze mari, la șobolani, saxagliptinul a provocat osificare redusă a pelvisului fetal (întârziere de dezvoltare) și greutate fetală scăzută (în prezența toxicității materne), cu NOEL de 303 și 30 de ori mai mare decât expunerea umană, pentru saxagliptin, respectiv, metabolitul său principal, la RDO. La iepuri, efectele saxagliptinului s-au limitat la variații schelatele minore, observate numai la doze toxice pentru organismul matern (NOEL de 158 și 224 de ori expunerea umană pentru saxagliptin, respectiv, metabolitul său principal, la DRO). Într-un studiu de dezvoltare

pre- și post-natală la șobolani, saxagliptinul a scăzut greutatea puilor la doze toxice pentru organismul matern, cu NOEL de 488 și 45 de ori mai mare decât expunerea umană pentru saxagliptin, respectiv, metabolitul său principal, la DRO. Efectul asupra greutateii puilor a fost observat până în zilele 92 și 120 post-natal la femele, respectiv masculi.

Metformin

Datele preclinice pentru metformin nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind siguranța, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Povidonă K30

Stearat de magneziu

Filmul

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic

Macrogol 3350

Dioxid de titan (E171)

Talc (E553b)

Oxid roșu de fier (E172)

Oxid galben de fier (E172)

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic

Macrogol 3350

Dioxid de titan (E171)

Talc (E553b)

Oxid galben de fier (E172)

Cerneala de inscripționare

Shellac

Lac de aluminiu indigo carmin (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister Aluminiu/Aluminiu

Mărimi de ambalaj de 14, 28, 56 și 60 comprimate filmate în blistere neperforate.

Ambalaj multiplu conținând 112 (2 cutii cu 56) și 196 (7 cutii cu 28) comprimate filmate în blistere neperforate.

Mărime de ambalaj de 60x1 comprimate filmate în blistere perforate doze unitare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimate filmate

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/1000 mg comprimate filmate

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 noiembrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 iulie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Suedia

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germania

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Marea Britanie

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimate filmate
saxagliptin/metformin clorhidrat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține saxagliptin 2,5 mg (sub forma de clorhidrat) și metformin clorhidrat 850 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate
Ambalaj multiplu: 112 (2 cutii cu 56) comprimate filmate
Ambalaj multiplu: 196 (7 cutii cu 28) comprimate filmate
60x1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNACOPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/731/001 28 comprimate filmate
EU/1/11/731/002 56 comprimate filmate
EU/1/11/731/003 60 comprimate filmate
EU/1/11/731/004 112 (2 cutii cu 56) comprimate filmate
EU/1/11/731/005 196 (7 cutii cu 28) comprimate filmate
EU/1/11/731/006 60x1 comprimate filmate
EU/1/11/731/013 14 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Komboglyze 2.5 mg/850 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimate filmate
saxagliptin/metformin clorhidrat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține saxagliptin 2,5 mg (sub forma de clorhidrat) și metformin clorhidrat 850 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 comprimate filmate. Component al ambalajului multiplu, nu poate fi vândut separat.
28 comprimate filmate. Component al ambalajului multiplu, nu poate fi vândut separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNACOPILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Komboglyze 2.5 mg/850 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE (PERFORATE/NEPERFORATE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimate
saxagliptin/metformin HCl

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg comprimate filmate
saxagliptin/metformin clorhidrat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 2,5 mg saxagliptin (sub forma de clorhidrat) și 1000 mg metformin clorhidrat.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate
Ambalaj multiplu: 112 (2 cutii cu 56) comprimate filmate
Ambalaj multiplu: 196 (7 cutii cu 28) comprimate filmate
60x1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNACOPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/731/007 28 comprimate filmate
EU/1/11/731/008 56 comprimate filmate
EU/1/11/731/009 60 comprimate filmate
EU/1/11/731/010 112 (2 cutii cu 56) comprimate filmate
EU/1/11/731/011 196 (7 cutii cu 28) comprimate filmate
EU/1/11/731/012 60x1 comprimate filmate
EU/1/11/731/014 14 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Komboglyze 2.5 mg/1000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg comprimate filmate
saxagliptin/metformin clorhidrat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 2,5 mg saxagliptin (sub forma de clorhidrat) și 1000 mg metformin clorhidrat.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 comprimate filmate. Component al ambalajului multiplu, nu poate fi vândut separat.
28 comprimate filmate. Component al ambalajului multiplu, nu poate fi vândut separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Komboglyze 2.5 mg/1000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE (PERFORATE/NEPERFORATE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg comprimate
saxagliptin/metformin HCl

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimate filmate

saxagliptin/metformin clorhidrat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Komboglyze și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Komboglyze
3. Cum să luați Komboglyze
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Komboglyze
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Komboglyze și pentru ce se utilizează

Acest medicament conține două substanțe diferite numite:

saxagliptin, component al unei clase de medicamente numite inhibitori ai DPP4 (dipeptidil peptidazei 4) și metformin, component al unei clase de medicamente numite biguanide.

Ambele aparțin unui grup de medicamente numite antidiabetice orale.

Pentru ce se utilizează Komboglyze

Acest medicament se utilizează pentru a trata un tip de diabet zaharat numit “diabet zaharat tip 2”.

Cum acționează Komboglyze

Saxagliptinul și metforminul acționează împreună pentru a vă controla zahărul din sânge. Ele cresc nivelul de insulină după o masă. Deasemenea, scad cantitatea de zahăr produsă de organismul dumneavoastră. Alături de dietă și exerciții fizice, aceasta ajută la scăderea zahărului din sângele dumneavoastră. Acest medicament poate fi utilizat singur sau împreună cu alte medicamente antidiabetice, inclusiv insulină.

Pentru a vă controla diabetul zaharat, va trebui să țineți dietă și să faceți exerciții fizice în continuare, chiar dacă luați acest medicament. E important așadar să urmați sfaturile despre dietă și exerciții fizice pe care vi le dau medicul dumneavoastră sau asistenta.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Komboglyze

Nu luați Komboglyze:

- Dacă sunteți alergic la saxagliptin, metformin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul. 6);
- Dacă ați avut în trecut o reacție alergică gravă (de hipersensibilitate) la oricare alt medicament similar pe care îl luați pentru controlul glicemiei.
Simptomele unei reacții alergice grave includ:
 - Erupecie pe piele
 - Pete de culoare roșie, reliefate, pe piele (urticarie)
 - Umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului care ar putea determina dificultăți de respirație sau înghițire.Dacă aveți aceste simptome, opriți administrarea acestui medicament și sunați imediat medicul sau asistenta.
- Dacă ați avut vreodată o comă diabetică;
- Dacă aveți diabet zaharat neținut sub control, de exemplu cu hiperglicemie severă (cantitate crescută de glucoză în sânge), greață, vărsături, diaree, scădere rapidă în greutate, acidoză lactică (vezi „Risc de acidoză lactică” de mai jos) sau cetoacidoză. Cetoacidoza este o afecțiune în care în sânge se acumulează substanțe numite „corpi cetonici” și care poate duce la precomă diabetică. Simptomele includ dureri de stomac, respirație rapidă și profundă, somnolență sau respirație care capătă un miros neobișnuit de fructe.
- Dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este sever redusă sau aveți probleme la ficat;
- Dacă ați avut recent un infarct miocardic sau dacă aveți insuficiență cardiacă sau probleme grave cu circulația sângelui, sau greutate în respirație, care ar putea fi semnul unor probleme cu inima;
- Dacă aveți o infecție severă sau sunteți deshidratat (ați pierdut multă apă din organism);
- Dacă alăptați (vezi de asemenea “Sarcina și alăptarea”);
- Dacă consumați o cantitate mare de alcool etilic (fie în fiecare zi, fie doar din când în când) (vezi pct. Folosirea Komboglyze cu alcool etilic);

Nu luați acest medicament dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua acest medicament.

Atenționări și precauții

Risc de acidoză lactică

Komboglyze poate cauza o reacție adversă foarte rară, dar foarte gravă, numită acidoză lactică, mai ales dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează corect. Riscul de apariție a acidozei lactice este de asemenea crescut în caz de diabet zaharat neținut sub control, infecții grave, repaus alimentar prelungit sau consum de alcool etilic, deshidratare (vezi informațiile suplimentare de mai jos), probleme la nivelul ficatului și orice afecțiuni medicale în care o parte a corpului beneficiază de un aport redus de oxigen (de exemplu boală de inimă acută severă).

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

Încetați să luați Komboglyze pentru o perioadă scurtă dacă aveți o afecțiune care poate fi asociată cu deshidratare (pierdere semnificativă de lichide din corp), de exemplu vărsături severe, diaree, febră, expunere la căldură sau dacă beți mai puține lichide decât în mod normal. Adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

Încetați să luați Komboglyze și adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital dacă manifestați unele dintre simptomele de acidoză lactică, deoarece această afecțiune poate duce la comă.

Simptomele de acidoză lactică includ:

- vărsături
- dureri de stomac (dureri abdominale)
- crampe musculare
- o senzație generală de rău, cu oboseală severă

- dificultăți de respirație
- scădere a temperaturii corpului și a frecvenței bătăilor inimii

Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital.

Înainte să luați Komboglyze, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- Dacă aveți diabet zaharat tip 1 (organismul nu produce deloc insulină). Acest medicament nu trebuie utilizat pentru a trata această boală;
- Aveți sau ați avut o afecțiune a pancreasului;
- Dacă utilizați insulină sau un medicament antidiabetic cunoscut sub denumirea de „sulfoniluree” medicul dumneavoastră poate dori să reducă doza de insulină sau de sulfoniluree când administrați oricare dintre ele împreună cu acest medicament, pentru a evita scăderea concentrației de zahăr din sânge;
- Dacă ați avut reacții alergice la orice alte medicamente pe care le-ați luat pentru a controla cantitatea de zahăr din sângele dumneavoastră;
- Dacă aveți o problemă sau luați un medicament, care poate scădea apărarea organismului împotriva infecțiilor;
- Dacă vă cunoașteți cu insuficiență cardiacă sau aveți alți factori de risc pentru apariția insuficienței cardiace cum sunt problemele cu rinichii. Doctorul dumneavoastră vă va prezenta semnele și simptomele insuficienței cardiace. Trebuie să vă adresați imediat doctorului, farmacistului sau asistentei medicale dacă experimentați oricare dintre aceste simptome. Simptomele pot include, dar nu sunt limitate la, scurtarea respirației tot mai accentuată, creștere rapidă în greutate și umflarea picioarelor (edem la nivelul picioarelor);

Dacă trebuie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală majoră, trebuie să încetați să luați Komboglyze în timpul acesteia și un timp după procedură. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când veți relua tratamentul cu Komboglyze.

Leziunile diabetice pe piele reprezintă o complicație frecventă a diabetului zaharat. S-au observat erupții trecătoare pe piele la saxagliptin și la anumite medicamente antidiabetice din aceeași clasă cu saxagliptin. Respectați recomandările pentru îngrijirea pielii și picioarelor pe care vi le dă medicul dumneavoastră sau asistenta. Luați legătura cu medicul dumneavoastră dacă vă apar vezicule pe piele, deoarece acestea pot fi un semn al unei afecțiuni numite pemfigoid bulos. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă solicite să opriți utilizarea Komboglyze.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua acest medicament.

Analize sau teste de rinichi

În timpul tratamentului cu acest medicament, medicul dumneavoastră vă va verifica funcționarea rinichilor cel puțin o dată pe an sau mai frecvent, dacă sunteți vârstnic și/sau dacă funcția rinichilor dumneavoastră se deteriorează.

Copii și adolescenți

Komboglyze nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu este cunoscut dacă acest medicament este sigur sau eficient când este utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Komboglyze împreună cu alte medicamente

Dacă trebuie să vi se efectueze în fluxul de sânge o injecție cu o substanță de contrast care conține iod, de exemplu în contextul unei radiografii sau al unei scanări, trebuie să încetați să luați Komboglyze înaintea injecției sau la momentul acesteia. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când veți relua tratamentul cu Komboglyze.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este posibil să aveți nevoie de analize mai frecvente ale glicemiei și ale funcției rinichilor sau poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de Komboglyze. Este important mai ales să menționați următoarele:

- cimetidină, un medicament folosit pentru a trata problemele de stomac

- ketoconazol, care este utilizat pentru a trata infecțiile fungice
- bronhodilatatoare (beta-2 agoniști care sunt utilizate pentru a trata probleme precum astmul bronșic
- diltiazem care este utilizat în tratamentul tensiunii arteriale crescute
- rifampicină – un antibiotic utilizat pentru a trata unele infecții cum este tuberculoza
- corticosteroizi care sunt utilizați pentru a trata inflamația în boli cum sunt astmul bronșic și artrita
- carbamazepină, fenobarbital sau fenitoină care sunt utilizate pentru a controla crizele de epilepsie (convulsiile) sau durerea de lungă durată.
- medicamente care cresc cantitatea de urină eliminată (diuretice)
- medicamente utilizate pentru tratarea durerii și a inflamației (AINS și inhibitori COX-2, de exemplu ibuprofen și celecoxib)
- anumite medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute (inhibitori ECA și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II).

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua acest medicament.

Folosirea Komboglyze împreună cu alcool etilic

Evitați consumul excesiv de alcool etilic în timp ce luați Komboglyze, deoarece acesta poate crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”).

Sarcina și alăptarea

Nu luați acest medicament dacă sunteți gravidă sau dacă ați putea rămâne gravidă. Aceasta din cauză că acest medicament poate afecta copilul.

Nu luați acest medicament dacă alăptați sau planuiți să alăptați. Aceasta din cauză că metformin trece în laptele uman în mici cantități.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Saxagliptin și metformin au o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce sau de a folosi utilaje. Hipoglicemia vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și folosi utilaje sau de a munci în siguranță; există risc de hipoglicemie atunci când acest medicament este luat în asociere cu medicamente recunoscute pentru efectul hipoglicemiant, cum sunt insulina și preparatele sulfonilureice.

3. Cum să luați Komboglyze

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă medicul dumneavoastră vă prescrie acest medicament împreună cu o sulfoniluree sau insulină, amintiți-vă să utilizați acest medicament așa cum v-a prescris medicul, pentru a obține cele mai bune rezultate pentru sănătatea dumneavoastră.

Cât de mult să luați

- Doza de acest medicament pe care o veți lua variază în funcție de boala dumneavoastră și de dozele de metformin și/sau de comprimatele individuale de saxagliptin și metformin pe care le luați în prezent. Medicul dumneavoastră vă va spune cu precizie doza de acest medicament pe care să o luați.
- Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi.

Dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este redusă, medicul vă poate prescrie o doză mai mică.

Cum să luați acest medicament

- Luați acest medicament pe gură.
- Luați medicamentul la o masă, pentru a scădea probabilitatea să vă supere stomacul.

Dietă și exerciții fizice

Pentru a vă controla diabetul zaharat, trebuie să țineți o dietă și să faceți exerciții fizice în continuare. E important așadar să urmați sfaturile despre dietă și exerciții fizice pe care vi le dă medicul dumneavoastră sau asistenta. În particular, dacă urmați o dietă de control al greutateii în diabetul zaharat, continuați să o urmați cât timp luați acest medicament.

Dacă luați mai mult Komboglyze decât trebuie

Dacă ați luat mai multe comprimate de Komboglyze decât trebuia, adresați-vă unui medic sau mergeți imediat la spital. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Komboglyze

- Dacă uitați să luați o doză de acest medicament luați-o imediat ce vă aduceți aminte. Totuși, dacă se apropie momentul pentru doza următoare, nu mai luați doza uitată și luați doza următoare la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă de acest medicament pentru a compensa doza uitată.

Dacă opriți tratamentul cu Komboglyze

Continuați să luați acest medicament până când medicul dumneavoastră vă spune să opriți administrarea. Aceasta vă ajută să mențineți glicemia sub control.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Trebuie să opriți administrarea acestui medicament și să contactați un doctor imediat dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- **Acidoză lactică**, Komboglyze poate cauza o reacție adversă foarte rară (poate afecta până la 1 utilizator din 10000), dar foarte gravă, numită acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”). Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să **încetați să luați Komboglyze și să vă adresați imediat unui medic sau celui mai apropiat spital**, deoarece acidoza lactică poate duce la comă.
- **Durere abdominală severă, persistentă** (în zona stomacului) care poate iradia în spate, însoțită de greață și vărsături, deoarece acestea pot fi semne ale inflamației pancreasului (pancreatită).

Trebuie să vă contactați medicul dacă prezentați următoarele reacții adverse:

- dureri articulare severe

Alte reacții adverse la Komboglyze sunt:

Frecvente (poate afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- durere musculară (mialgie)
- greață sau indigestie (dispepsie)
- infecție a structurilor prin care trece urina (infecție de tract urinar)

- infecție a căilor aeriene superioare
- nas sau gât inflamă, ca într-o răceală sau durere în gât
- inflamație a stomacului (gastrită) sau intestinului, uneori cauzată de o infecție (gastroenterită)
- infecție a sinusurilor, uneori cu senzație de durere și jenă în spatele obrazilor și ochilor (sinuzită)
- flatulență
- amețeli
- oboseală.

Mai puțin frecvente (poate afecta până la 1 din 100 persoane)

- dureri ale articulațiilor (artralgie)
- dificultăți în obținerea sau menținerea erecției (disfuncție erectilă).

Reacții adverse observate atunci când luați saxagliptin singur:

Frecvente

- amețală
- oboseală.

Reacții adverse observate atunci când luați saxagliptin singur sau în asociere:

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- constipație
- vezicule pe piele (pemfigoid bulos)

La analizele de sânge, unii pacienți au avut o mică scădere a numărului unui tip de celule albe din sânge (limfocite), atunci când saxagliptin a fost folosit singur sau în asociere. În plus, unii pacienți au raportat erupție trecătoare pe piele și reacții pe piele (hipersensibilitate) în timpul tratamentului cu saxagliptin.

La utilizarea saxagliptin după aprobare, s-au raportat reacții adverse suplimentare care includ reacții alergice grave (anafilaxie) și umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului care ar putea determina dificultăți de respirație sau înghițire. Dacă aveți o reacție alergică, opriți administrarea acestui medicament și sunați imediat medicul dumneavoastră. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie un medicament pentru tratamentul reacției alergice apărute și un alt medicament pentru diabetul zaharat.

Reacții adverse observate atunci când luați metformin singur:

Foarte frecvente (poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- greață, vărsături
- diaree sau durere de stomac
- pierdere a poftei de mâncare.

Frecvente

- un gust metalic în gură.

Foarte rare

- scădere a concentrațiilor de vitamină B12
- probleme la ficat (hepatită)
- înroșire a pielii (erupție trecătoare pe piele) sau mâncărimi.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Komboglyze

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

Nu utilizați acest medicament dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Komboglyze

Substanțele active sunt saxagliptin și metformin clorhidrat.

Fiecare comprimat filmat saxagliptin (sub forma de clorhidrat) 2,5 mg și metformin clorhidrat 850 mg.

Celelalte componente (excipienți) sunt:

- Nucleul comprimatului: povidonă K30, stearat de magneziu.
- Film: alcool polivinilic, macrogol 3350, dioxid de titan (E171), talc (E553b), oxid roșu de fier (E172), oxid galben de fier (E172)
- Cerneala de inscripționare: shellac, lac indigo carmin de aluminiu (E132).

Cum arată Komboglyze și conținutul ambalajului

- Comprimatele filmate (“comprimate”) Komboglyze 2,5 mg/850 mg sunt de culoare maron până la maron deschis și rotunde, având inscripționat “2.5/850” pe o parte și “4246” pe cealaltă parte, cu cerneală albastră.
- Komboglyze este disponibil în blister din aluminiu. Mărimile de ambalaj sunt 14, 28, 56 și 60 comprimate filmate în blistere neperforate, ambalaje multiple conținând 112 (2 cutii cu 56) și 196 (7 cutii cu 28) comprimate filmate în blistere neperforate și 60x1 comprimate filmate în blistere perforate doze unitare

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricanții:

AstraZeneca AB
Gärtnavägen

SE-151 85 Södertälje
Suedia

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germania

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Marea Britanie

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

România

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

Prospect: Informații pentru pacient

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg comprimate filmate

saxagliptin/metformin clorhidrat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ oriceposibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct.4.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Komboglyze și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Komboglyze
3. Cum să luați Komboglyze
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Komboglyze
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Komboglyze și pentru ce se utilizează

Acest medicament conține două substanțe diferite numite:

saxagliptin, component al unei clase de medicamente numite inhibitori ai DPP4 (dipeptidil peptidazei 4) și metformin, component al unei clase de medicamente numite biguanide.

Ambele aparțin unui grup de medicamente numite antidiabetice orale.

Pentru ce se utilizează Komboglyze

Acest medicament se utilizează pentru a trata un tip de diabet zaharat numit “diabet zaharat tip 2”.

Cum acționează Komboglyze

Saxagliptinul și metforminul acționează împreună pentru a vă controla zahărul din sânge. Ele cresc nivelul de insulină după o masă. De asemenea, scad cantitatea de zahăr produsă de organismul dumneavoastră. Alături de dietă și exerciții fizice, aceasta ajută la scăderea zahărului din sângele dumneavoastră. Acest medicament poate fi utilizat singur sau împreună alte medicamente antidiabetice inclusiv insulină.

Pentru a vă controla diabetul zaharat, va trebui să țineți dietă și să faceți exerciții fizice în continuare, chiar dacă luați acest medicament. E important așadar să urmați sfaturile despre dietă și exerciții fizice pe care vi le dau medicul dumneavoastră sau asistenta.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Komboglyze

Nu luați Komboglyze:

- Dacă sunteți alergic la saxagliptin, metformin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul. 6);
- Dacă ați avut în trecut o reacție alergică gravă (de hipersensibilitate) la oricare alt medicament similar pe care îl luați pentru controlul glicemiei.

Simptomele unei reacții alergice grave includ:

- Erupție pe piele
- Pete de culoare roșie, reliefate, pe piele (urticarie)
- Umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului care ar putea determina dificultăți de respirație sau înghițire.

Dacă aveți aceste simptome, opriți administrarea acestui medicament și sunați imediat medicul sau asistenta.

- Dacă ați avut vreodată o comă diabetică;
- Dacă aveți diabet zaharat neținut sub control, de exemplu cu hiperglicemie severă (cantitate crescută de glucoză în sânge), greață, vărsături, diaree, scădere rapidă în greutate, acidoză lactică (vezi „Risc de acidoză lactică” de mai jos) sau cetoacidoză. Cetoacidoza este o afecțiune în care în sânge se acumulează substanțe numite „corpi cetonici” și care poate duce la precomă diabetică. Simptomele includ dureri de stomac, respirație rapidă și profundă, somnolență sau respirație care capătă un miros neobișnuit de fructe.
- Dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este sever redusă sau aveți probleme la ficat;
- Dacă ați avut recent un infarct miocardic sau dacă aveți insuficiență cardiacă sau probleme grave cu circulația sângelui, sau greutate în respirație, care ar putea fi semnul unor probleme cu inima;
- Dacă aveți o infecție severă sau sunteți deshidratat (ați pierdut multă apă din organism);
- Dacă alăptați (vezi de asemenea “Sarcina și alăptarea”);
- Dacă consumați o cantitate mare de alcool etilic (fie în fiecare zi, fie doar din când în când) (vezi pct. Folosirea Komboglyze cu alcool etilic);

Nu luați acest medicament dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua acest medicament.

Atenționări și precauții:

Risc de acidoză lactică

Komboglyze poate cauza o reacție adversă foarte rară, dar foarte gravă, numită acidoză lactică, mai ales dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează corect. Riscul de apariție a acidozei lactice este de asemenea crescut în caz de diabet zaharat neținut sub control, infecții grave, repaus alimentar prelungit sau consum de alcool etilic, deshidratare (vezi informațiile suplimentare de mai jos), probleme la nivelul ficatului și orice afecțiuni medicale în care o parte a corpului beneficiază de un aport redus de oxigen (de exemplu boală de inimă acută severă).

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

Încetați să luați Komboglyze pentru o perioadă scurtă dacă aveți o afecțiune care poate fi asociată cu deshidratare (pierdere semnificativă de lichide din corp), de exemplu vărsături severe, diaree, febră, expunere la căldură sau dacă beți mai puține lichide decât în mod normal. Adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

Încetați să luați Komboglyze și adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital dacă manifestați unele dintre simptomele de acidoză lactică, deoarece această afecțiune poate duce la comă.

Simptomele de acidoză lactică includ:

- vărsături
- dureri de stomac (dureri abdominale)
- crampe musculare
- o senzație generală de rău, cu oboseală severă

- dificultăți de respirație
- scădere a temperaturii corpului și a frecvenței bătăilor inimii

Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital.

Înainte să luați Komboglyze, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- Dacă aveți diabet zaharat tip 1 (organismul nu produce deloc insulină). Acest medicament nu trebuie utilizat pentru a trata această boală;
- Aveți sau ați avut o afecțiune a pancreasului;
- Dacă utilizați insulină sau un medicament antidiabetic cunoscut sub denumirea de „sulfoniluree” medicul dumneavoastră poate dori să reducă doza de insulină sau de sulfoniluree când administrați oricare dintre ele împreună cu acest medicament, pentru a evita scăderea concentrației de zahăr din sânge;
- Dacă ați avut reacții alergice la orice alte medicamente pe care le-ați luat pentru a controla cantitatea de zahăr din sângele dumneavoastră;
- Dacă aveți o problemă sau luați un medicament, care poate scădea apărarea organismului împotriva infecțiilor;
- Dacă vă cunoașteți cu insuficiență cardiacă sau aveți alți factori de risc pentru apariția insuficienței cardiace cum sunt problemele cu rinichii. Doctorul dumneavoastră vă va prezenta semnele și simptomele insuficienței cardiace. Trebuie să vă adresați imediat doctorului, farmacistului sau asistentei medicale dacă experimentați oricare dintre aceste simptome. Simptomele pot include, dar nu sunt limitate la, scurtarea respirației tot mai accentuată, creștere rapidă în greutate și umflarea picioarelor (edem la nivelul picioarelor);

Dacă trebuie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală majoră, trebuie să încetați să luați Komboglyze în timpul acesteia și un timp după procedură. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când veți relua tratamentul cu Komboglyze.

Leziunile diabetice pe piele reprezintă o complicație frecventă a diabetului zaharat. S-au observat erupții trecătoare pe piele la saxagliptin și la anumite medicamente antidiabetice din aceeași clasă cu saxagliptin. Respectați recomandările pentru îngrijirea pielii și picioarelor pe care vi le dă medicul dumneavoastră sau asistenta. Luați legătura cu medicul dumneavoastră dacă vă apar vezicule pe piele, deoarece acestea pot fi un semn al unei afecțiuni numite pemfigoid bulos. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă solicite să opriți utilizarea Komboglyze.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua acest medicament.

Analize sau teste de rinichi

În timpul tratamentului cu acest medicament, medicul dumneavoastră vă va verifica funcționarea rinichilor cel puțin o dată pe an sau mai frecvent, dacă sunteți vârstnic și/sau dacă funcția rinichilor dumneavoastră se deteriorează.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu este cunoscut dacă acest medicament este sigur sau eficient când este utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Komboglyze împreună cu alte medicamente

Dacă trebuie să vi se efectueze în fluxul de sânge o injecție cu o substanță de contrast care conține iod, de exemplu în contextul unei radiografii sau al unei scanări, trebuie să încetați să luați Komboglyze înaintea injecției sau la momentul acesteia. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când veți relua tratamentul cu Komboglyze.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este posibil să aveți nevoie de analize mai frecvente ale glicemiei și ale funcției rinichilor sau poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de Komboglyze. Este important mai ales să menționați următoarele:

- cimetidină, un medicament folosit pentru a trata problemele de stomac
- ketoconazol, care este utilizat pentru a trata infecțiile fungice
- bronhodilatatoare (beta-2 agoniști care sunt utilizate pentru a trata probleme precum astmul bronșic
- diltiazem care este utilizat în tratamentul tensiunii arteriale crescute
- rifampicină – un antibiotic utilizat pentru a trata unele infecții cum este tuberculoza
- corticosteroizi care sunt utilizați pentru a trata inflamația în boli cum sunt astmul bronșic și artrita
- carbamazepină, fenobarbital sau fenitoină care sunt utilizate pentru a controla crizele de epilepsie (convulsiile) sau durerea de lungă durată.
- medicamente care cresc cantitatea de urină eliminată (diuretice)
- medicamente utilizate pentru tratarea durerii și a inflamației (AINS și inhibitori COX-2, de exemplu ibuprofen și celecoxib)
- anumite medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute (inhibitori ECA și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II).

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua acest medicament.

Folosirea Komboglyze împreună cu alcool etilic

Evitați consumul excesiv de alcool etilic în timp ce luați Komboglyze, deoarece acesta poate crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”).

Sarcina și alăptarea

Nu luați acest medicament dacă sunteți gravidă sau dacă ați putea rămâne gravidă. Aceasta din cauză că acest medicament poate afecta copilul.

Nu luați acest medicament dacă alăptați sau planuiți să alăptați. Aceasta din cauză că metformin trece în laptele uman în mici cantități.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Saxagliptin și metformin au o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce sau de a folosi utilaje. Hipoglicemia vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și folosi utilaje sau de a munci în siguranță; există risc de hipoglicemie atunci când acest medicament este luat în asociere cu medicamente recunoscute pentru efectul hipoglicemiant, cum sunt insulina și preparatele sulfonilureice.

3. Cum să luați Komboglyze

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă medicul dumneavoastră vă prescrie acest medicament împreună cu o sulfoniluree sau insulină, amintiți-vă să utilizați acest medicament așa cum v-a prescris medicul, pentru a obține cele mai bune rezultate pentru sănătatea dumneavoastră.

Cât de mult să luați

- Doza de acest medicament pe care o veți lua variază în funcție de boala dumneavoastră și de dozele de metformin și/sau de comprimatele individuale de saxagliptin și metformin pe care le luați în prezent. Medicul dumneavoastră vă va spune cu precizie doza de acest medicament pe care să o luați.
- Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi.

Dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este redusă, medicul vă poate prescrie o doză mai mică.

Cum să luați acest medicament

- Luați acest medicament pe gură.
- Luați medicamentul la o masă, pentru a scădea probabilitatea să vă supere stomacul.

Dietă și exerciții fizice

Pentru a vă controla diabetul zaharat, trebuie să țineți o dietă și să faceți exerciții fizice în continuare. E important așadar să urmați sfaturile despre dietă și exerciții fizice pe care vi le dă medicul dumneavoastră sau asistenta. În particular, dacă urmați o dietă de control al greutății în diabetul zaharat, continuați să o urmați cât timp luați acest medicament.

Dacă luați mai mult Komboglyze decât trebuie

Dacă ați luat mai multe comprimate de Komboglyze decât trebuia, adresați-vă unui medic sau mergeți imediat la spital. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Komboglyze

- Dacă uitați să luați o doză de acest medicament luați-o imediat ce vă aduceți aminte. Totuși, dacă se apropie momentul pentru doza următoare, nu mai luați doza uitată și luați doza următoare la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă de acest medicament pentru a compensa doza uitată.

Dacă opriți tratamentul cu Komboglyze

Continuați să luați acest medicament până când medicul dumneavoastră vă spune să opriți administrarea. Aceasta vă ajută să mențineți glicemia sub control.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Trebuie să opriți administrarea acestui medicament și să contactați un doctor imediat dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- **Acidoză lactică**, Komboglyze poate cauza o reacție adversă foarte rară (poate afecta până la 1 utilizator din 10000), dar foarte gravă, numită acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”). Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să **încetați să luați Komboglyze și să vă adresați imediat unui medic sau celui mai apropiat spital**, deoarece acidoza lactică poate duce la comă.
- **Durere abdominală severă, persistentă** (în zona stomacului) care poate iradia în spate, însoțită de greață și vărsături, deoarece acestea pot fi semne ale inflamației pancreasului (pancreatită).

Trebuie să vă contactați medicul dacă prezentați următoarele reacții adverse:

- dureri articulare severe

Alte reacții adverse la Komboglyze sunt:

Frecvente (poate afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- durere musculară (mialgie)
- greață sau indigestie (dispepsie)
- infecție a structurilor prin care trece urina (infecție de tract urinar)
- infecție a căilor aeriene superioare
- nas sau gât inflamă, ca într-o răceală sau durere în gât
- inflamație a stomacului (gastrită) sau intestinului, uneori cauzată de o infecție (gastroenterită)
- infecție a sinusurilor, uneori cu senzație de durere și jenă în spatele obrazilor și ochilor (sinuzită)

- flatulență
- amețeli
- oboseală.

Mai puțin frecvente (poate afecta până la 1 din 100 persoane)

- dureri ale articulațiilor (artralgie)
- dificultăți în obținerea sau menținerea erecției (disfuncție erectilă).

Reacții adverse observate atunci când luați saxagliptin singur:

Frecvente

- amețală
- oboseală.

Reacții adverse observate atunci când luați saxagliptin singur sau în asociere:

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- constipație
- vezicule pe piele (pemfigoid bulos)

La analizele de sânge, unii pacienți au avut o mică scădere a numărului unui tip de celule albe din sânge (limfocite), atunci când saxagliptin a fost folosit singur sau în asociere. În plus, unii pacienți au raportat erupție trecătoare pe piele și reacții pe piele (hipersensibilitate) în timpul tratamentului cu saxagliptin.

La utilizarea saxagliptin după aprobare, s-au raportat reacții adverse suplimentare care includ reacții alergice grave (anafilaxie) și umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului care ar putea determina dificultăți de respirație sau înghițire. Dacă aveți o reacție alergică, opriți administrarea acestui medicament și sunați imediat medicul dumneavoastră. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie un medicament pentru tratamentul reacției alergice apărute și un alt medicament pentru diabetul zaharat.

Reacții adverse observate atunci când luați metformin singur:

Foarte frecvente (poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- greață, vărsături
- diaree sau durere de stomac
- pierdere a poftei de mâncare.

Frecvente

- un gust metalic în gură.

Foarte rare

- scădere a concentrațiilor de vitamină B12
- probleme la ficat (hepatită)
- înroșire a pielii (erupție trecătoare pe piele) sau mâncărimi.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Komboglyze

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

Nu utilizați acest medicament dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Komboglyze

Substanțele active sunt saxagliptin și metformin clorhidrat.

Fiecare comprimat filmat Komboglyze 2,5 mg/1000 mg conține saxagliptin (sub forma de clorhidrat) 2,5 mg și metformin clorhidrat 1000 mg.

Celelalte componente (excipienți) sunt:

- Nucleul comprimatului: povidonă K30, stearat de magneziu.
- Film: alcool polivinilic, macrogol, dioxid de titan (E171), talc (E553b), oxid de fier galben (E172)
- Cerneala de inscripționare: shellac, lac indigo carmin de aluminiu (E132)

Cum arată Komboglyze și conținutul ambalajului

- Comprimatele filmate (“comprimate”) Komboglyze 2,5 mg/1000 mg sunt comprimate ovale, de culoare galben pal până la galben deschis, având inscripționat “2.5/1000” pe o parte și “4247” pe cealaltă parte, cu cerneală albastră.
- Komboglyze este disponibil în blister din aluminiu. Mărimile de ambalaj sunt 14, 28, 56 și 60 comprimate filmate în blistere neperforate, ambalaje multiple conținând 112 (2 cutii cu 56) și 196 (7 cutii cu 28) comprimate filmate în blistere neperforate și 60x1 comprimate filmate în blistere perforate doze unitare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricanții:

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Suedia

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Germania

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

Marea Britanie

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

България

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

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.

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

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

Tel: +39 02 9801 1

Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.