

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Komboglyze 2,5 mg / 850 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 2,5 mg saksagliptyny (w postaci chlorowodoru) i 850 mg metforminy chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Jasnobrązowa do brązowej, dwuwypukła, okrągła tabletka powlekana, z nadrukiem z niebieskiego tuszu 2.5/850” na jednej stronie i „4246” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Komboglyze jest wskazany jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii 6u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (w wieku co najmniej 18 lat), u których stosowanie największych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii nie zapewniło odpowiedniej kontroli glikemii, lub którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjenci z glikemią, nieodpowiednio kontrolowaną największymi tolerowanymi dawkami metforminy w monoterapii

U pacjentów niewystarczająco kontrolowanych metforminą w monoterapii, należy stosować produkt Komboglyze w dawce odpowiadającej całkowitej dawce dobowej saksagliptyny wynoszącej 5 mg, podawanej w dawkach 2,5 mg dwa razy na dobę, oraz wcześniej stosowanej dawce metforminy.

Pacjenci stosujący wcześniej oddzielnie tabletki saksagliptyny i metforminy

Pacjenci stosujący wcześniej saksagliptynę i metforminę, powinni przyjmować lek w dawkach odpowiadających wcześniej stosowanym.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie jest zalecane dostosowywanie dawek. Nie należy stosować produktu Komboglyze u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie należy stosować produktu Komboglyze u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3, 4.4. i 5.2).

Osoby w podeszłym wieku (≥65 lat)

Metformina i saksagliptyna wydalone są przez nerki, dlatego też produkt Komboglyze należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów. Konieczne jest kontrolowanie czynności nerek, aby zapobiec kwasicy mleczanowej związanej ze stosowaniem metforminy, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.3 i 4.4). Doświadczenie w stosowaniu saksagliptyny u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest bardzo ograniczone i dlatego należy zachować ostrożność w leczeniu tej grupy pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Dzieci

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Komboglyze u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Komboglyze powinien być stosowany 2 razy na dobę podczas posiłków, aby zmniejszyć reakcje niepożądane ze strony układu pokarmowego związane z przyjmowaniem metforminy.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Komboglyze jest przeciwwskazany, jeśli u pacjenta występuje:

- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub ciężkie reakcje nadwrażliwości w wywiadzie z reakcjami anafilatycznymi włącznie, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy z powodu stosowania leków z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP4) (patrz: punkt 4.4 i 4.8);
- cukrzycowa kwasica ketonowa, stan przedśpiączkowy w cukrzycy;
- umiarkowana do ciężkiej niewydolność nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) (patrz punkt 4.4);
- ostre stany mogące zaburzać czynność nerek:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenia,
 - wstrząs;
- ostre i przewlekłe choroby mogące powodować niedotlenienie tkanek:
 - niewydolność serca lub układu oddechowego,
 - niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego,
 - wstrząs;
- zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2, 4.4 i 5.2);
- ostre zatrucie alkoholowe, choroba alkoholowa (patrz punkt 4.5);
- karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produktu Komboglyze nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Zapalenie trzustki

Po wprowadzeniu do obrotu produktu zawierającego saksagliptynę były zgłaszane działania niepożądane w postaci ostrego zapalenia trzustki. Pacjenci powinni być poinformowani o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Rozwój zapalenia trzustki był obserwowany po odstawieniu saksagliptyny. Jeśli podejrzewa się zapalenie trzustki, produkt Komboglyze i inne potencjalnie groźne produkty powinny być odstawione.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa jest rzadko występującym, lecz ciężkim powikłaniem metabolicznym (duża umieralność w przypadku nie zastosowania odpowiedniego leczenia) spowodowanym kumulacją metforminy, substancji czynnej wchodzącej w skład produktu Komboglyze.

Odnotowano przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u których stosowano metforminę w leczeniu cukrzycy. Częstość występowania kwasicy mleczanowej

może i powinna być ograniczana również poprzez monitorowanie innych czynników ryzyka, takich jak: źle kontrolowana glikemia, kwasica ketonowa, długotrwałe głodzenie, nadmierne spożywanie alkoholu, niewydolność wątroby oraz stany niedotlenienia.

Rozpoznanie kwasicy mleczanowej:

Kwasica mleczanowa charakteryzuje się występowaniem duszności kwasicznej, bólów brzucha, hipotermii, a następnie śpiączki. W diagnostycznych badaniach laboratoryjnych stwierdzić można obniżenie pH krwi, zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu powyżej 5 mmol/l, zwiększenie luki anionowej oraz zwiększenie stosunku stężenia mleczanów do stężenia pirogronianów we krwi. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej, należy przerwać stosowanie produktu i natychmiast rozpocząć leczenie pacjenta w szpitalu (patrz punkt 4.9).

Czynność nerek

Z uwagi na to, że metformina jest wydalana przez nerki, należy regularnie oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy:

- co najmniej raz w roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek,
- co najmniej dwa do czterech razy w roku u pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy jest bliskie lub przekracza górną granicę normy oraz u osób w podeszłym wieku.

Pogorszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku występuje często i przebiega bezobjawowo. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadkach, w których może dojść do zaburzenia czynności nerek, np. w przypadku rozpoczęcia stosowania leków obniżających ciśnienie krwi, leków moczopędnych lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Zabiegi chirurgiczne

Ze względu na to, że produkt Komboglyze zawiera metforminę, jego stosowanie należy przerwać na 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Wznowienie terapii powinno nastąpić nie wcześniej niż po upływie 48 godzin po zabiegu i tylko po wcześniejszej ocenie czynności nerek, i stwierdzeniu, że jest prawidłowa.

Środki kontrastowe zawierające jod

W przypadku badań radiologicznych, zastosowanie podawanych donaczyniowo środków kontrastowych zawierających jod u pacjentów stosujących metforminę może prowadzić do niewydolności nerek, której towarzyszy kwasica mleczanowa. Dlatego też, stosowanie produktu Komboglyze musi być przerwane przed badaniem i wznowione nie wcześniej niż po upływie 48 godzin po badaniu oraz po upewnieniu się, że czynność nerek jest prawidłowa (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia skóry

W nieklinicznych badaniach toksykologicznych zgłaszano wrzodziejące i martwicze zmiany skóry kończyn małych (patrz punkt 5.3). W badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonej częstości uszkodzeń skóry, jednak doświadczenie kliniczne u pacjentów z powikłaniami skórnymi w przebiegu cukrzycy jest ograniczone. W raportach działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu leków z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 opisywano wysypkę. Wysypka jest także zdarzeniem niepożądanym obserwowanym po zastosowaniu saksagliptyny (patrz punkt 4.8). Dlatego jako jeden z elementów rutynowej kontroli pacjentów z cukrzycą zaleca się monitorowanie zaburzeń skóry, jak zmiany pęcherzowe, owrzodzenia lub wysypka.

Reakcje nadwrażliwości

Ze względu na to, że produkt Komboglyze zawiera saksagliptynę, nie należy go stosować u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu leków z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP4).

Po wprowadzeniu do obrotu produktu zawierającego saksagliptynę były zgłaszane następujące działania niepożądane, spontaniczne i z badań klinicznych: ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy. Jeśli podejrzewa się reakcję

nadwrażliwości na saksagliptynę należy odstawić produkt Komboglyze, wykluczyć inne potencjalne przyczyny i włączyć alternatywne leczenie cukrzycy (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Zmiany stanu klinicznego pacjentów z wcześniej kontrolowaną cukrzycą typu 2

Ze względu na to, że produkt Komboglyze zawiera metforminę, pacjenci z cukrzycą typu 2 właściwie kontrolowaną produktem Komboglyze, u których wystąpiły nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych i objawy kliniczne choroby (szczególnie niewyraźne i słabo zdefiniowane schorzenia) powinni być natychmiast zbadani pod względem kwasicy ketonowej lub mleczanowej. Ocena stanu pacjenta powinna dotyczyć stężenia elektrolitów i ketonów w surowicy, glukozy we krwi, i jeśli wskazane, wartości pH, stężenia mleczanów, pirogronianów i metforminy we krwi. Jeśli wystąpi jakakolwiek postać kwasicy, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Komboglyze i podjąć odpowiednie leczenie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie w stosowaniu saksagliptyny u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest bardzo ograniczone i dlatego należy zachować ostrożność w leczeniu tej grupy pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami odporności

Pacjenci z zaburzeniami odporności np. po przeszczepach narządów lub pacjenci z ludzkim zespołem upośledzenia odporności, nie brali udziału w programie badań klinicznych dotyczących saksagliptyny. Zatem nie ustalono skuteczności i profilu bezpieczeństwa saksagliptyny w tej grupie pacjentów.

Stosowanie z lekami potencjalnie indukującymi enzym CYP 3A4

Stosowanie leków indukujących enzym CYP 3A4 takich, jak karbamazepina, deksametazon, fenobarbital, fenytoina i ryfampicyna może zmniejszać działanie hipoglikemizujące saksagliptyny (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek saksagliptyny (2,5 mg dwa razy na dobę) i metforminy (1000 mg dwa razy na dobę) nie zmieniało znacząco farmakokinetyki zarówno saksagliptyny jak i metforminy u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Nie prowadzono formalnych badań dotyczących interakcji produktu Komboglyze. Poniższe informacje dotyczą danych dostępnych dla poszczególnych substancji czynnych.

Saksagliptyna

Dane kliniczne przedstawione poniżej sugerują, że ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie interakcji podczas stosowania z innymi produktami jest małe.

Metabolizm saksagliptyny zachodzi przede wszystkim z udziałem cytochromu P450 3A4/5 (CYP3A4/5). W przeprowadzonych badaniach *in vitro* saksagliptyna i jej główny metabolit nie hamowały aktywności enzymów CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4, ani nie pobudzały enzymów CYP1A2, 2B6, 2C9 lub 3A4. W badaniach przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników farmakokinetyka saksagliptyny i jej głównego metabolitu nie była istotnie zmieniona przez metforminę, glibenklamid, pioglitazon, digoksynę, symwastatynę, omeprazol, leki zobojętniające lub famotydynę. Dodatkowo, saksagliptyna nie zmieniała znacząco farmakokinetyki metforminy, glibenklamidu, pioglitazonu, digoksyny, symwastatyny, składników czynnych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol i norgestrel), diltiazemu lub ketokonazolu.

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i diltiazemu, umiarkowanie hamującego enzym CYP3A4/5, zwiększa C_{max} i AUC saksagliptyny odpowiednio o 63% i 2,1 raza, a wartości aktywnego metabolitu były zmniejszone odpowiednio o 44% i 34%.

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i ketokonazolu, silnego inhibitora enzymu CYP3A4/5, zwiększa C_{max} i AUC dla saksagliptyny odpowiednio o 62% i 2,5 raza, a wartości aktywnego metabolitu były zmniejszone odpowiednio o 95% i 88%.

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i ryfampicyny, silnie pobudzającej enzym CYP3A4/5, zmniejsza C_{max} i AUC dla saksagliptyny odpowiednio o 53% i 76%. Ryfampicyna nie wpłynęła na ekspozycję na aktywny metabolit i jego działanie hamujące aktywność DPP4 w osoczu, w okresie pomiędzy podaniem dawek (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i leków indukujących enzym CYP3A4/5 innych niż ryfampicyna (takich, jak karbamazepina, deksametazon, fenobarbital i fenytoina) nie było badane i może powodować zmniejszenie stężenia saksagliptyny i zwiększenie stężenia jej głównego metabolitu. Należy uważnie kontrolować glikemię, jeśli saksagliptyna jest stosowana jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4.

Nie przeprowadzono szczegółowych badań nad wpływem palenia tytoniu, diety, leków roślinnych i alkoholu na farmakokinetykę saksagliptyny.

Metformina

Skojarzenia leków nie zalecane

Podczas ostrego zatrucia alkoholem istnieje zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej (szczególnie w przypadku głodzenia lub niedożywienia, niewydolności wątroby) z powodu metforminy, substancji czynnej produktu Komboglyze (patrz punkt 4.4). Należy unikać spożywania alkoholu i leków zawierających alkohol.

Substancje kationowo-czynne wydalone za pomocą wydzielania kanalikowo-nerkowego (np. cymetydyna) mogą wchodzić w interakcje z metforminą jako substancje konkurencyjne dla wspólnego układu transportowego kanalikowo-nerkowego. Badanie prowadzone na siedmiu zdrowych ochotnikach wykazało, iż cymetydyna, stosowana w dawkach 400 mg dwa razy na dobę, zwiększała ekspozycję systemową metforminy (AUC) o 50% i C_{max} o 81%. Dlatego też należy rozważyć dokładną kontrolę glikemiczną, dostosowanie dawki w zakresie zalecanych dawek i zmiany w leczeniu cukrzycy, kiedy stosowane są produkty lecznicze zawierające substancje kationowo-czynne eliminowane poprzez wydzielanie kanalikowo-nerkowe jednocześnie z metforminą.

Donaczyniowe podawanie środków kontrastowych zawierających jod w badaniach radiologicznych może prowadzić do niewydolności nerek, co z kolei powoduje kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej. Dlatego też, stosowanie produktu Komboglyze trzeba przerwać przed badaniem i wznowić nie wcześniej niż po 48. godzinach po badaniu i tylko po stwierdzeniu, że czynność nerek jest prawidłowa (patrz punkt 4.4).

Skojarzenia leków wymagające zachowania ostrożności

Glikokortykosteroid (do podawania ogólnego i miejscowego), leki β_2 -adrenomimetyczne i leki moczopędne wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować pacjenta o konieczności częstego kontrolowania stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia takimi produktami. Jeżeli to konieczne, należy dostosować dawkę leków obniżających stężenie glukozy w trakcie jednoczesnej terapii tymi lekami i po ich odstawieniu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu Komboglyze lub saksagliptyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu dużych dawek saksagliptyny samej lub w skojarzeniu z metforminą (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Ograniczone dane sugerują, że stosowanie metforminy u kobiet ciężarnych nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu metforminy na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Produktu Komboglyze nie należy stosować podczas ciąży. Jeśli pacjentka chce zajść w ciążę lub gdy zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem Komboglyze, należy zaprzestać stosowanie tego produktu leczniczego i zmienić leczenie na stosowanie insuliny, najszybciej jak to jest możliwe.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że saksagliptyna i (lub) jej metabolit oraz metformina przenikają do mleka. Nie wiadomo czy saksagliptyna przenika do mleka ludzkiego, ale metformina przenika w niewielkich ilościach. Produktu Komboglyze nie należy zatem stosować u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Nie badano wpływu saksagliptyny na płodność u ludzi. Wpływ na płodność obserwowano u męskich i żeńskich osobników szczurów po zastosowaniu dużych dawek wywołujących objawy toksyczności (patrz punkt 5.3). W badaniach metforminy na zwierzętach nie wykazano toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Saksagliptyna lub metformina mogą mieć nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że podczas badań dotyczących stosowania saksagliptyny obserwowano zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących leczenia tabletkami Komboglyze, jednakże wykazano biorównoważność produktu Komboglyze z saksagliptyną i metforminą stosowanymi w skojarzeniu (patrz punkt 5.2).

Saksagliptyna

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W sześciu randomizowanych podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, przeprowadzonych w celu oceny wpływu saksagliptyny na kontrolę glikemii, uczestniczyło 4.148 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 3.021 otrzymywało saksagliptynę.

W analizie łącznej, ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg była zbliżona do placebo. Przerwanie udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych było częstsze w grupie pacjentów otrzymujących saksagliptynę w dawce 5 mg w porównaniu do placebo (3,3% w porównaniu do 1,8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone u $\geq 5\%$ pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg i częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo lub zgłoszone u $\geq 2\%$ pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg i występujące $\geq 1\%$ częściej w porównaniu do placebo podano w Tabeli 1.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją układów, narządów i bezwzględną częstością występowania. Częstość występowania została zdefiniowana jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Klasyfikacja układów i narządów Działania niepożądane	Częstość działań niepożądanych w zależności od schematu leczenia
Leczenie saksagliptyną i metforminą¹	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenia górnych dróg oddechowych	Często

Zakażenia układu moczowego	Często
Zakażenia błony śluzowej żołądka i jelit	Często
Zakażenia zatok nosa	Często
Zakażenia nosa i gardła	Często ²
Zaburzenia układu nerwowego	
Bóle głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Wymioty	Często

¹Dotyczy stosowania saksagliptyny w leczeniu skojarzonym z metforminą jako uzupełnienie wcześniejszego leczenia i w leczeniu skojarzonym z metforminą.

²Tylko podczas leczenia rozpoczynającego, skojarzonego.

Zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu, z badań klinicznych i zgłoszenia spontaniczne

Tabela 2 przedstawia dodatkowe działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu produktu zawierającego saksagliptynę. Częstości występowania ustalono w oparciu o dane z badań klinicznych.

Tabela 2 Częstość występowania dodatkowych działań niepożądanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych ¹
Działania niepożądane	
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nudności	Często
Zapalenie trzustki	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	
Reakcje nadwrażliwości ² (patrz punkty 4.3 i 4.4)	Niezbyt często
Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny (patrz punkty 4.3 and 4.4)	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Obrzęk naczynioruchowy (patrz punkty 4.3 i 4.4)	Rzadko
Zapalenie skóry	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często
Wysypka ²	Często
Pokrzywka	Niezbyt często

¹ustalanie częstości występowania na podstawie analizy zbiorczej danych z badań klinicznych z zastosowaniem saksagliptyny w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą i leczeniu rozpoczynającym, skojarzonym z metforminą, w leczeniu skojarzonym z sulfonilomocznikiem i w leczeniu skojarzonym z tiazolidynedionem.

²te działania niepożądane również obserwowano w przedrejestracyjnych badaniach klinicznych, ale nie spełniały kryteriów dla Tabeli 1.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako przynajmniej prawdopodobnie związane z lekiem i zgłoszone u przynajmniej dwóch pacjentów w grupie stosującej saksagliptynę w dawce 5 mg w porównaniu do grupy kontrolnej, zależnie od sposobu stosowania, są opisane poniżej.

Stosowanie w monoterapii: zawroty głowy (często) i zmęczenie (często).

Stosowanie w skojarzeniu z metforminą: dyspepsja (często) i bóle mięśni (często).

Rozpoczynanie leczenia w skojarzeniu z metforminą: zapalenie błony śluzowej żołądka (często), bóle stawów (niezbyt często), bóle mięśni (niezbyt często) i zaburzenia erekcji (niezbyt często).

Hipoglikemia

Skutki hipoglikemii bazują na wszystkich raportach dotyczących hipoglikemii; równoległe badanie poziomu glukozy nie jest konieczne. Częstość zgłaszanych przypadków hipoglikemii podczas stosowania saksagliptyny w dawce 5 mg w porównaniu do placebo jako terapia dodana do samej metforminy wynosiła 5,8% vs. 5%. Częstość zgłaszanych przypadków hipoglikemii wynosiła 3,4% u pacjentów stosujących 5 mg saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą i 4% w grupie stosującej metforminę w monoterapii.

Badania diagnostyczne

We wszystkich przeprowadzonych badaniach częstość nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych była zbliżona w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Obserwowano niewielkie zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów. W zbiorczej analizie badań klinicznych kontrolowanych placebo, w porównaniu do placebo obserwowano średnie zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów w przybliżeniu o 100 komórek/ μ l, przy czym bezwzględna liczba limfocytów wynosiła na początku badań około 2200 komórek/ μ l. Średnia bezwzględna liczba limfocytów pozostała niezmienną do 102. tygodnia codziennego podawania leku. Zmniejszenie liczby limfocytów nie było związane z klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi. Znaczenie kliniczne tego zmniejszenia liczby limfocytów w porównaniu do placebo jest nieznane.

Metformina

Dane z badań klinicznych oraz zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Tabela 3 przedstawia działania niepożądane podane zgodnie z systematyką układową i częstością występowania. Kategorie częstości są ustalane na podstawie danych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego metforminę, dostępnego na terenie Unii Europejskiej.

Tabela 3 Częstość działań niepożądanych identyfikowana podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość
Działania niepożądane	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Kwasica mleczanowa	Bardzo rzadko
Niedobór witaminy B ₁₂ ¹	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Metaliczny posmak w ustach	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Objawy ze strony układu pokarmowego ²	Bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Pokrzywka, rumień, świąd.	Bardzo rzadko

¹ długotrwałe stosowanie metforminy związane było ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B₁₂, co bardzo rzadko skutkuje klinicznie znaczącym niedoborem witaminy B₁₂ (np. anemia megaloblastyczna).

² objawy ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha i zmniejszenie łaknienia, występują częściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie.

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Komboglyze.

Saksagliptyna

Wykazano, że saksagliptyna podawana doustnie, w dawkach dobowych do 400 mg na dobę przez 2 tygodnie (dawka 80 razy większa od zalecanej dawki) jest dobrze tolerowana, bez znaczącego klinicznie wpływu na odstęp QTc lub na częstość pracy serca. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie podtrzymujące, stosownie do stanu klinicznego pacjenta. Saksagliptyna i jej główny metabolit mogą być usunięte za pomocą hemodializy (23% dawki przez 4 godziny).

Metformina

Przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może spowodować kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest to stan zagrożenia życia, który wymaga leczenia szpitalnego. Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanów i metforminy z organizmu jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy. Produkty lecznicze złożone, zawierające leki doustne zmniejszające stężenie glukozy we krwi
kod ATC: A10BD10

Mechanizm działania i skutek działania farmakodynamicznego

Komboglyze łączy w sobie dwa produkty lecznicze zmniejszające stężenie glukozy we krwi z uzupełniającymi się mechanizmami działania, aby zapewnić właściwą kontrolę glikemiczną u pacjentów z cukrzycą typu 2: saksagliptynę, inhibitor dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), i metforminę chlorowodorek, pochodną biguanidu.

Saksagliptyna

Saksagliptyna jest bardzo silnym (K_i : 1,3 nM), wybiórczym, odwracalnym, kompetycyjnym inhibitorem DPP-4. U pacjentów z cukrzycą typu 2 podanie saksagliptyny prowadzi do zahamowania aktywności enzymu DPP-4 przez 24 godziny. Po doustnym obciążeniu glukozą, zahamowanie aktywności DPP-4 spowodowało dwukrotne do trzykrotne zwiększenie stężenia krążących, czynnych hormonów inkretynowych, w tym glukagonopodobnego w wyniku czego wystąpiło zwiększenie stężenia insuliny i stężenia peptydu C. Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej przez komórki beta trzustki i zmniejszenie stężenia glukagonu wydzielanego przez komórki alfa trzustki, wiązało się z mniejszym stężeniem glukozy na czczo i mniejszymi wzrostami stężenia glukozy po doustnym obciążeniu glukozą lub po posiłku. Saksagliptyna, u pacjentów z cukrzycą typu 2, poprawia kontrolę glikemii w wyniku zmniejszenia stężenia glukozy na czczo i po posiłku.

Metformina

Metformina jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy biguanidów, zmniejszającym stężenie glukozy we krwi zarówno na czczo, jak i po posiłku. Nie stymuluje ona wydzielania insuliny, w związku z czym nie powoduje hipoglikemii.

Metformina wykazuje trzy mechanizmy działania:

- zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez zahamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- zwiększa wrażliwość na insulinę w mięśniach, co nasila obwodowy wychwyt i zużycie glukozy,
- opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu w wyniku działania na syntazę glikogenową. Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (GLUT-1 i GLUT-4).

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL cholesterolu i trójglicerydów.

Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

Saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i metforminy badano wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 nieodpowiednio kontrolowanych metforminą w monoterapii i wśród leczonych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną glikemią za pomocą diety i wysiłku fizycznego. Leczenie saksagliptyną w dawce 5 mg raz na dobę w skojarzeniu z metforminą (dodanie do leczenia lub rozpoczęcie leczenia) powoduje klinicznie istotną i statystycznie znaczącą poprawę wartości hemoglobiny A1c (HbA1c), stężenia glukozy na czczo (ang. *fasting plasma glucose* - FPG) i po posiłku (ang. *postprandial glucose* - PPG) w porównaniu do placebo.

Zmniejszenie odsetka A1c obserwowano we wszystkich podgrupach włączając płeć, wiek, rasę i wyjściowy wskaźnik masy ciała (ang. BMI). Zmniejszenie masy ciała w grupach leczonych saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą było zbliżone do obserwowanego w grupach stosujących metforminę w monoterapii. Stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą nie powodowało znaczących zmian stężenia lipidów na czczo w porównaniu ze stosowaniem metforminy w monoterapii.

Leczenie skojarzone, dodanie saksagliptyny do wcześniejszej terapii metforminą

Przeprowadzono 24-tygodniowe badanie kontrolowane placebo w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii (HbA1c 7-10%) podczas leczenia samą metforminą. Stosowanie saksagliptyny (n=186) powodowało znaczącą poprawę wartości HbA1c, FPG i PPG w porównaniu do placebo (n=175). Poprawa wartości HbA1c, PPG i FPG po zastosowaniu 5 mg saksagliptyny i metforminy utrzymywała się do 102. tygodnia obserwacji. Zmiana odsetka HbA1c w grupie otrzymującej saksagliptynę w dawce 5 mg i metforminę (n=31) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i metforminę (n=15) wynosiła w 102 tygodniu -0,8%.

Leczenie skojarzone, dodanie saksagliptyny stosowanej 2 razy na dobę do wcześniejszej terapii metforminą

Przeprowadzono 12-tygodniowe badanie, kontrolowane placebo w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny stosowanej w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą, u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii (HbA1c 7-10%) podczas leczenia samą metforminą. Po 12. tygodniach, w grupie stosującej saksagliptynę (n=74) obserwowano większe średnie zmniejszenie wartości HbA1c od wartości wyjściowych niż w grupie placebo (n=86) (odpowiednio -0,6% vs. -0,2%, różniące się o -0,34% od średnich wartości wyjściowych HbA1c w grupie stosującej saksagliptynę 7,9% i 8,0% w grupie placebo) i większe zmniejszenie FPG (-13,73 mg/dL vs -4,22 mg/dL), ale bez znaczenia statystycznego (p=0,12, 95% CI [-21,68; 2,66]).

Leczenie skojarzone, dodanie saksagliptyny do wcześniejszej terapii metforminą w porównaniu do leczenia sulfonilomocznikiem dodanym do terapii metforminą

Wśród 858 pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii (HbA1c 6,5%-10%) w przypadku stosowania metforminy w monoterapii przeprowadzono 52-tygodniowe badanie kliniczne w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w dawce 5 mg w skojarzeniu z metforminą (428 pacjentów) w porównaniu do stosowania pochodnej sulfonilomocznika (głypizyd, w dawce 5 mg, zwiększanej w razie potrzeby do 20 mg, średnia dawka to 15 mg) w skojarzeniu z metforminą (430 pacjentów). Średnia dawka metforminy wynosiła około 1900 mg w każdej z grup. Po 52. tygodniach, w grupie stosującej saksagliptynę i grupie przyjmującej głypizyd obserwowano podobne średnie zmniejszenie wartości HbA1c podczas analizy „per-protocol” (zgodnie z protokołem) w

porównaniu do wartości wyjściowych (odpowiednio -0,7% i -0,8%, średnia wartość wyjściowa HbA1c dla obydwu grup to 7,5%). Wyniki analizy typu „intent-to-treat” (populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem) były zgodne. Zmniejszenie FPG było nieznacznie mniejsze w grupie stosującej saksagliptynę, w której to obserwowano większą częstość przerwania leczenia (3,5% vs. 1,2%) z powodu braku skuteczności opartej na kryteriach FPG podczas pierwszych 24. tygodni badania. Saksagliptyna skutkowała również znacznym zmniejszeniem odsetka przypadków hipoglikemii, 3% (19 zdarzeń u 13 pacjentów) w porównaniu z 36,3% (750 zdarzeń u 156 pacjentów) w grupie stosującej gypizyd. Wśród pacjentów stosujących saksagliptynę obserwowano znaczne zmniejszenie masy ciała w odniesieniu do wartości wyjściowych w porównaniu do zwiększenia masy ciała u pacjentów stosujących gypizyd (-1,1 kg w porównaniu do +1,1 kg).

Leczenie skojarzone, dodanie saksagliptyny do wcześniejszej terapii metforminą w porównaniu do leczenia sitagliptyną dodaną do terapii metforminą

Wśród 801 pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii przy stosowaniu metforminy w monoterapii przeprowadzono 18-tygodniowe badanie kliniczne w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w dawce 5 mg w skojarzeniu z metforminą (403 pacjentów) w porównaniu do stosowania sitagliptyny w dawce 100 mg w skojarzeniu z metforminą (398 pacjentów). Po 18. tygodniach, w grupie stosującej saksagliptynę i grupie przyjmującej sitagliptynę obserwowano podobne średnie obniżenie wartości wyjściowych HbA1c podczas analizy „per-protocol” i w pełnym zestawie analiz. Zmniejszenia HbA1c w odniesieniu do wartości wyjściowych odpowiednio dla saksagliptyny i sitagliptyny w pierwszej analizie „per-protocol” wynosiły 0,5% (średnia i mediana) i 0,6% (średnia i mediana). W analizach potwierdzających, średnie obniżenie wartości wynosiło 0,4% dla saksagliptyny i 0,6% dla sitagliptyny, ze średnią redukcją 0,5% dla obydwu grup.

Leczenie początkowe saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą

Przeprowadzono 24-tygodniowe badanie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w dawce 5 mg w skojarzeniu z metforminą w leczeniu początkowym pacjentów wcześniej nie leczonych, z niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c 8-12%). Terapia początkowa saksagliptyną w dawce 5 mg w skojarzeniu z metforminą (n=306) powodowała znaczącą poprawę wartości HbA1c, FPG i PPG w porównaniu do leczenia samą saksagliptyną (n=317) lub samą metforminą (313) w leczeniu początkowym. Zmniejszenie HbA1c w 24. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowych było obserwowane we wszystkich ocenianych grupach, zdefiniowanych w zależności od wyjściowych wartości HbA1c, a większa redukcja była obserwowana u pacjentów z początkowymi wartościami HbA1c $\geq 10\%$ (patrz tabela 4). Poprawa wartości HbA1c, PPG i FPG po zainicjowaniu terapii saksagliptyną w dawce 5 mg i metforminą utrzymywała się do 76. tygodnia obserwacji. Obniżenie wartości HbA1c po zastosowaniu saksagliptyny w dawce 5 mg w skojarzeniu z metforminą (n=177) w porównaniu do metforminy w skojarzeniu z placebo (n=147) wynosiło -0,5% w 76. tygodniu obserwacji.

Tabela 4 Wyniki badań skuteczności terapii skojarzonej – dodanie saksagliptyny do wcześniejszej terapii metforminą

	Średnie wartości wyjściowe HbA1c(%)	Średnia zmiana ¹ wartości wyjściowych HbA1c (%)	Średnia zmiana wartości HbA1c (%) skorygowana vs placebo (95% CI)
24 tygodnie			
Saksagliptyna w dawce 5 mg na dobę dodanie do terapii metforminą (n=186), badanie CV181014	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ²
Leczenie początkowe saksagliptyną w dawce 5 mg na dobę w skojarzeniu z metforminą, badanie CV181039 ³			
Ogólna populacja (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁴
Wartość wyjściowa HbA1c $\geq 10\%$ (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) ⁵

12 tygodni

Saksagliptyna w dawce 2,5 mg 2 razy na dobę
dodanie do terapii metforminą, badanie
CV181080 (n=74)

7,9

-0,6

-0,3 (-0,6,-0,1)⁶

n= pacjenci randomizowani

¹ skorygowana średnia zmiana skorygowanych wartości wyjściowych (ANCOVA).

² p<0,0001 w porównaniu do placebo

³ dawka metforminy była zwiększona od 500 do 2000 mg na dobę, w granicach dawek tolerowanych

⁴ średnia zmiana wartości HbA1c jest różnicą pomiędzy grupą stosującą saksagliptynę w dawce 5 mg z metforminą oraz grupą stosującą metforminę w monoterapii (p<0,0001)

⁵ średnia zmiana wartości HbA1c jest różnicą pomiędzy grupą stosującą saksagliptynę w dawce 5 mg z metforminą oraz grupą stosującą metforminę w monoterapii

⁶ wartość p=0,0063 (porównanie między grupami znaczące przy $\alpha = 0.05$).

Metformina

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym UKPDS (ang. *United Kingdom Prospective Diabetes Study*) udowodniono długotrwałą korzyść wynikającą z intensywnej kontroli stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza wyników otrzymanych u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą, u których uzyskanie prawidłowego stężenia glukozy we krwi za pomocą samej diety było nieskuteczne, wykazała:

- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka powikłań cukrzycowych w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1000 pacjentolat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjentolat), p=0,0023 i w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjentolat), p=0,0034;
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjentolat, w porównaniu ze stosowaniem samej diety – 12,7 zdarzeń na 1000 pacjentolat; p=0,017;
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności ogólnej: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu z grupą leczoną samą dietą - 20,6 zdarzeń/1000 pacjentolat (p=0,011) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami grup leczonych sulfonilomocznikiem lub insuliną w monoterapii - 18,9 zdarzeń na 1000 pacjentolat (p=0,021);
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 zdarzeń/1,000 pacjentolat, sama dieta 18 zdarzeń/1,000 pacjentolat (p=0,01).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych zniosła obowiązek przedstawienia wyników badań nad Komboglyze z udziałem podgrup dzieci z cukrzycą typu 2 (patrz punkt 4.2 zawierający informacje o stosowaniu u dzieci).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wyniki badań biorównoważności przeprowadzone wśród zdrowych ochotników wykazują, że stosowanie tabletek Komboglyze w skojarzeniu z metforminy chlorowodorkiem jest równoważne ze skojarzoną terapią saksagliptyną i metforminy chlorowodorkiem w odpowiednich dawkach, podawanymi w oddzielnych tabletkach.

Poniższe informacje dotyczą właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych produktu Komboglyze.

Saksagliptyna

Farmakokinetyka saksagliptyny i jej głównego metabolitu była podobna u osób zdrowych ochotników i pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wchłanianie

Saksagliptyna po podaniu doustnym na czczo jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenie (C_{max}) saksagliptyny i jej głównego metabolitu jest osiągane odpowiednio, w ciągu 2 i 4 godzin (T_{max}).

Wartości $C_{\max}$ i AUC saksagliptyny i jej głównego metabolitu zwiększają się proporcjonalnie do zwiększania dawki i ta zależność od dawki była obserwowana w zakresie dawek do 400 mg. Po podaniu doustnym, zdrowym ochotnikom, pojedynczej dawki 5 mg średnie wartości AUC saksagliptyny i jej głównego metabolitu wynosiły odpowiednio 78 ng h/ml i 214 ng h/ml. Odpowiada to wartości $C_{\max}$ wynoszącej odpowiednio 24 ng/ml i 47 ng/ml. Zmienność osobnicza $C_{\max}$ i AUC dla saksagliptyny wynosiła mniej niż 12%.

Hamowanie aktywności receptora DPP-4 w surowicy krwi przez saksagliptynę przez 24 godziny po podaniu doustnym, wynika z siły działania, dużego powinowactwa i przedłużonego wiązania z miejscem czynnym receptora.

Interakcje z pokarmem

U osób zdrowych pokarm miał relatywnie niewielki wpływ na farmakokinetykę saksagliptyny. Podawanie saksagliptyny z pokarmem o dużej zawartości tłuszczu nie zmieniało jej $C_{\max}$ i powodowało zwiększenie AUC o 27% w porównaniu do wartości uzyskanych na czczo. Podanie saksagliptyny razem z pokarmem powodowało wydłużenie czasu do osiągnięcia $C_{\max}$ ($T_{\max}$) o około 0,5 godziny, w porównaniu do wartości uzyskanych na czczo. Uważa się, że zmiany te nie mają znaczenia klinicznego.

Dystrybucja

W badaniach *in vitro* wiązanie z białkami saksagliptyny i jej głównego metabolitu w surowicy krwi jest nieistotne. Dlatego zmiany stężenia białek w różnych stadiach choroby (np. w zaburzeniach czynności nerek lub wątroby) nie powinny wpływać na dostępność saksagliptyny.

Biotransformacja

Biotransformacja saksagliptyny zachodzi przede wszystkim z udziałem cytochromu P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Główny metabolit saksagliptyny jest także wybiórczym, odwracalnym, kompetycyjnym inhibitorem DPP-4, wykazującym połowę mocy saksagliptyny.

Wydalenie

Średni końcowy okres półtrwania w osoczu ($t_{1/2}$) saksagliptyny i jej głównego metabolitu wynosił odpowiednio 2,5 i 3,1 godzin, a średni czas $t_{1/2}$ hamowania receptora DPP-4 wynosił 26,9 godziny. Saksagliptyna jest wydalana przez nerki i wątrobę. Po podaniu pojedynczej dawki 50 mg ^{14}C -saksagliptyny, 75% radioaktywnej dawki wydalone z moczem, przy czym 24% jako saksagliptynę a 36% jako jej metabolit. Średni klirens nerkowy saksagliptyny (~230 ml/min) był większy niż szacowana średnia współczynnika przesączania kłębuszkowego (~120 ml/min), co może sugerować czynne wydalenie przez nerki. Wartości klirensu nerkowego głównego metabolitu były zbliżone do szacowanej wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego. Radioaktywna dawka była wydalona z kałem w 22%, w tym część stanowiła frakcja saksagliptyny wydalona z żółcią i (lub) frakcja leku nieprzyswojona z przewodu pokarmowego.

Liniowość

$C_{\max}$ i AUC dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu zwiększały się proporcjonalnie do dawki saksagliptyny. Nie stwierdzono istotnej kumulacji saksagliptyny ani jej głównego metabolitu podczas wielokrotnego podawania w żadnej ze stosowanych dawek dobowych. Podczas 14-dniowego stosowania saksagliptyny raz na dobę, w dawkach od 2,5 mg do 400 mg, nie obserwowano zależności klirensu saksagliptyny ani jej głównego metabolitu od dawki, ani od czasu podawania.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W celu oceny farmakokinetyki saksagliptyny po podaniu doustnym dawki 10 mg pacjentom z różnymi stopniami zaburzeń czynności nerek w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek, przeprowadzono otwarte badanie kliniczne z podaniem pojedynczej dawki.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek sklasyfikowanymi na podstawie klirensu kreatyniny jako łagodne (>50 do ≤ 80 ml/min), umiarkowane (≥ 30 ml/min do ≤ 50 ml/min) lub ciężkie (19-30 ml/min), ekspozycja saksagliptyny była odpowiednio 1,2-, 1,4- i 2,1-krotnie większa a ekspozycja BMS-

510849 była odpowiednio 1,7-, 2,9- i 4,5-krotnie większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (> 80 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnymi (klasa A w skali Child-Pugh), umiarkowanymi (klasa B w skali Child-Pugh) lub ciężkimi (klasa C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na saksagliptynę była odpowiednio 1,1-, 1,4- i 1,8-krotnie większa, a ekspozycja na BMS-510849 była odpowiednio 22%, 7% i 33% mniejsza, niż u osób zdrowych.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku (65-80 lat) AUC saksagliptyny było o 60% większe w porównaniu do osób młodszych (18-40 lat). Uważa się, że nie ma to znaczenia klinicznego, dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki produktu Komboglyze wyłącznie na podstawie wieku.

Metformina

Wchłanianie

Po doustnym podaniu metforminy maksymalne stężenie w osoczu ($C_{\max}$) występuje po 2,5 godziny. Całkowita biodostępność po podaniu tabletek zawierających 500 mg metforminy u zdrowych osób wynosi w przybliżeniu 50 do 60%. Po podaniu doustnym, około 20% do 30% nie wchłoniętej frakcji metforminy jest wydalone z kałem.

Wchłanianie metforminy po doustnym podaniu jest wysyczone i niecałkowite. Przyjmuje się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa. W trakcie stosowania metforminy w standardowych dawkach i według zaleconego schematu dawkowania, stan stacjonarny w osoczu osiągany jest w ciągu 24. do 48 godzin po podaniu, a jej stężenie jest zazwyczaj mniejsze niż $1 \mu\text{g/ml}$. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w osoczu ($C_{\max}$) nie przekracza $4 \mu\text{g/ml}$, nawet w przypadku dawek maksymalnych.

Wpływ jedzenia

Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia wchłanianie metforminy. Po podaniu dawki 850 mg metforminy obserwowano zmniejszenie stężenia maksymalnego w osoczu o 40% oraz o 25% zmniejszenie AUC (pole pod krzywą) i wydłużenie czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu o 35 minut. Znaczenie kliniczne tych zmian nie jest znane.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest nieznaczne. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze niż stężenie maksymalne w osoczu. Oba stężenia osiągane są mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone reprezentują najprawdopodobniej drugi kompartment dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji wynosi 63 – 276 l.

Biotransformacja

Metformina jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej. Nie zidentyfikowano u ludzi metabolitów metforminy.

Wydalenie

Klirens nerkowy metforminy jest większy niż 400 ml/min , co sugeruje, że lek jest wydalany na drodze przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny. W przypadku upośledzonej czynności nerek klirens nerkowy zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny powodując, że okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wydłuża się, co prowadzi do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Skojarzone stosowanie saksagliptyny i metforminy

Przeprowadzono 3-miesięczne badanie na psach oraz badania na szczurach i królikach dotyczące rozwoju zarodka i płodu podczas stosowania saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą.

Saksagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą ciężarnym samicom szczurów i królików w fazie organogenezy, nie spowodowały śmierci zarodka ani nie działały teratogennie na żaden z tych gatunków podczas stosowania w dawkach powodujących ekspozycję ogólnoustrojową (AUC) do 100 i 10-krotnie przekraczającą ekspozycję po podaniu maksymalnych zalecanych dawek do stosowania u ludzi [(ang. *recommended human doses*- RHD) 5 mg saksagliptyny i 2000 mg metforminy] odpowiednio u szczurów i 249 oraz 1,1-krotnie przekraczającą RHD u królików.

U szczurów niewielka toksyczność rozwojowa była ograniczona do zwiększenia częstości występowania opóźnionego uwapnienia (faliste żebra); toksyczność ze strony matki ograniczała się do zmniejszenia masy ciała o 5-6% między 13. a 18. dniem ciąży i zmniejszonej konsumpcji pokarmu matki. U królików, leczenie skojarzone było słabo tolerowane przez wiele matek, skutkując śmiercią, konaniem lub poronieniem. Wśród matek, które przeżyły wraz z potomstwem, toksyczność u matki była jednak ograniczona do marginalnego zmniejszenia masy ciała między 21. a 29 dniem ciąży a toksyczność rozwojowa u potomstwa ograniczała się do zmniejszenia masy ciała płodu o 7% i opóźnienia uwapnienia gnykowego u płodu, występującego z niewielką częstością.

Przeprowadzono 3-miesięczne badanie na psach dotyczące skojarzonego stosowania saksagliptyny i metforminy. Nie obserwowano toksyczności skojarzonej przy ekspozycji AUC odpowiadającej 68 i 1,5-krotności RHD odpowiednio dla saksagliptyny i metforminy.

Nie prowadzono badań na zwierzętach dotyczących działania rakotwórczego, mutagennego lub zaburzającego płodność produktu Komboglyze. Poniższe informacje dotyczą badań przeprowadzonych dla każdej substancji czynnej oddzielnie.

Saksagliptyna

U makaków jawańskich (ang. *cynomolgus monkey*) saksagliptyna w dawkach ≥ 3 mg/kg/dobę powodowała odwracalne uszkodzenia skóry (strupy, owrzodzenia i martwicę) na końcowych częściach ciała [(ogon, palce, krocze i (lub) nos]. Dawka, przy której nie występują uszkodzenia skóry (ang. *No effect level* - NOEL) jest dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu, odpowiednio o 1 i 2 razy większa niż ekspozycja po dawce zalecanej u ludzi (RHD) 5 mg na dobę.

Znaczenie kliniczne obserwowanych u zwierząt zmian skórnych nie jest znane, jednakże zmian odpowiadających uszkodzeniom skóry obserwowanym u małp nie obserwowano w badaniach klinicznych saksagliptyny prowadzonych u ludzi.

U wszystkich badanych gatunków zaczynając od ekspozycji 7 razy większej niż po RHD, obserwowano zmiany w układzie immunologicznym w postaci niewielkiej, niepostępującej, limfoidalnej hyperplazji śledziony, węzłów chłonnych i szpiku kostnego, jednak nie powodowały one niekorzystnych następstw.

U psów saksagliptyna działała toksycznie na przewód pokarmowy, w tym występowały krwawe (śluzowe) stolce i enteropatia po zastosowaniu dużych dawek, a dawka NOEL dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu jest odpowiednio 4 i 2 razy większa niż RHD.

W konwencjonalnych badaniach genotoksyczności *in vivo* i *in vitro* saksagliptyna nie wykazywała działania genotoksycznego. Nie obserwowano potencjalnego działania rakotwórczego w trwających dwa lata badaniach na myszach i szczurach.

Po podaniu dużych dawek obserwowano wpływ na płodność samców i samic szczura i objawy działania toksycznego. Saksagliptyna w żadnej badanej dawce nie działała teratogennie na szczury ani króliki. Po podaniu dużych dawek u szczurów, saksagliptyna powodowała opóźnienie uwapnienia (zaburzenie rozwojowe) miednicy płodów i zmniejszoną masę urodzeniową płodów (przy objawach toksycznych u matki), przy dawce NOEL 303 i 30 razy większej niż ekspozycja u ludzi odpowiednio dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu, po RHD. U królików działanie saksagliptyny było ograniczone do niewielkich zmian szkieletu płodów obserwowanych po dawkach toksycznych dla matki (NOEL 158 i 224 raza większa niż ekspozycja odpowiednio dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu, po RHD). W badaniach oceniających wpływ na rozwój pre- i postnatalny u szczurów, saksagliptyna powodowała zmniejszenie masy płodów po dawkach toksycznych dla matki, NOEL 488 i 45 razy większej niż ekspozycja u ludzi odpowiednio dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu

po RHD. Wpływ na masę nowourodzonych szczurów był obserwowany do 92. i 120. dnia po urodzeniu u samic i samców.

Metformina

Dane przedkliniczne uzyskane w konwencjonalnych badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po wielokrotnym podaniu, genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na rozród, nie wskazują na niebezpieczeństwo stosowania u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Powidon K30

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy

Makrogol 3350

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk (E553b)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tusz:

Szelak

Indygotyna - lak (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium.

Opakowanie zawierające 14, 28, 56, 60 tabletek powlekanych w blistrach bez perforacji.

Opakowania złożone, zawierające 112 (2 opakowania po 56) i 196 (7 opakowań po 28) tabletek powlekanych w blistrach bez perforacji.

Opakowanie zawierające 60x1 tabletek powlekanych w blisterze perforowanym, jednostkowym.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

24 listopada 2011 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Komboglyze 2,5 mg / 1000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 2,5 mg saksagliptyny (w postaci chlorowodoru) i 1000 mg metforminy chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Bładożółta do jasnożółtej, dwuwypukła, owalna tabletka powlekana, z nadrukiem z niebieskiego tuszu „2.5/1000” na jednej stronie i „4247” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Komboglyze jest wskazany jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii 6u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (w wieku co najmniej 18 lat), u których stosowanie największych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii nie zapewniło odpowiedniej kontroli glikemii, lub którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjenci z glikemią, nieodpowiednio kontrolowaną największymi tolerowanymi dawkami metforminy w monoterapii

U pacjentów niewystarczająco kontrolowanych metforminą w monoterapii, należy stosować produkt Komboglyze w dawce odpowiadającej całkowitej dawce dobowej saksagliptyny wynoszącej 5 mg, podawanej w dawkach 2,5 mg dwa razy na dobę, oraz wcześniej stosowanej dawce metforminy.

Pacjenci stosujący wcześniej oddzielnie tabletki saksagliptyny i metforminy

Pacjenci stosujący wcześniej saksagliptynę i metforminę, powinni przyjmować lek w dawkach odpowiadających wcześniej stosowanym.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie jest zalecane dostosowywanie dawek. Nie należy stosować produktu Komboglyze u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie należy stosować produktu Komboglyze u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3, 4.4. i 5.2).

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Metformina i saksagliptyna wydalone są przez nerki, dlatego też produkt Komboglyze należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów. Konieczne jest kontrolowanie czynności nerek, aby zapobiec kwasicy mleczanowej związanej ze stosowaniem metforminy, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.3 i 4.4). Doświadczenie w stosowaniu saksagliptyny u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest bardzo ograniczone i dlatego należy zachować ostrożność w leczeniu tej grupy pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Dzieci

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Komboglyze u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Komboglyze powinien być stosowany 2 razy na dobę podczas posiłków, aby zmniejszyć reakcje niepożądane ze strony układu pokarmowego związane z przyjmowaniem metforminy.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Komboglyze jest przeciwwskazany, jeśli u pacjenta występuje:

- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub ciężkie reakcje nadwrażliwości w wywiadzie z reakcjami anafilatycznymi włącznie, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy z powodu stosowania leków z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP4) (patrz: punkt 4.4 i 4.8);
- cukrzycowa kwasica ketonowa, stan przedśpiączkowy w cukrzycy;
- umiarkowana do ciężkiej niewydolność nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) (patrz punkt 4.4);
- ostre stany mogące zaburzać czynność nerek:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenia,
 - wstrząs;
- ostre i przewlekłe choroby mogące powodować niedotlenienie tkanek:
 - niewydolność serca lub układu oddechowego,
 - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,
 - wstrząs;
- zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2, 4.4 i 5.2);
- ostre zatrucie alkoholowe, choroba alkoholowa (patrz punkt 4.5);
- karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produktu Komboglyze nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Zapalenie trzustki

Po wprowadzeniu do obrotu produktu zawierającego saksagliptynę były zgłaszane działania niepożądane w postaci ostrego zapalenia trzustki. Pacjenci powinni być poinformowani o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Rozwój zapalenia trzustki był obserwowany po odstawieniu saksagliptyny. Jeśli podejrzewa się zapalenie trzustki, produkt Komboglyze i inne potencjalnie groźne produkty powinny być odstawione.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa jest rzadko występującym, lecz ciężkim powikłaniem metabolicznym (duża umieralność w przypadku nie zastosowania odpowiedniego leczenia) spowodowanym kumulacją metforminy, substancji czynnej wchodzącej w skład produktu Komboglyze.

Odnotowano przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u których stosowano metforminę w leczeniu cukrzycy. Częstość występowania kwasicy mleczanowej

może i powinna być ograniczana również poprzez monitorowanie innych czynników ryzyka, takich jak: źle kontrolowana glikemia, kwasica ketonowa, długotrwałe głodzenie, nadmierne spożywanie alkoholu, niewydolność wątroby oraz stany niedotlenienia.

Rozpoznanie kwasicy mleczanowej:

Kwasica mleczanowa charakteryzuje się występowaniem duszności kwasicznej, bólów brzucha, hipotermii, a następnie śpiączki. W diagnostycznych badaniach laboratoryjnych stwierdzić można obniżenie pH krwi, zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu powyżej 5 mmol/l, zwiększenie luki anionowej oraz zwiększenie stosunku stężenia mleczanów do stężenia pirogronianów we krwi. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej, należy przerwać stosowanie produktu i natychmiast rozpocząć leczenie pacjenta w szpitalu (patrz punkt 4.9).

Czynność nerek

Z uwagi na to, że metformina jest wydalana przez nerki, należy regularnie oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy:

- co najmniej raz w roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek,
- co najmniej dwa do czterech razy w roku u pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy jest bliskie lub przekracza górną granicę normy oraz u osób w podeszłym wieku.

Pogorszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku występuje często i przebiega bezobjawowo. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadkach, w których może dojść do zaburzenia czynności nerek, np. w przypadku rozpoczęcia stosowania leków obniżających ciśnienie krwi, leków moczopędnych lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Zabiegi chirurgiczne

Ze względu na to, że produkt Komboglyze zawiera metforminę, jego stosowanie należy przerwać na 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Wznowienie terapii powinno nastąpić nie wcześniej niż po upływie 48 godzin po zabiegu i tylko po wcześniejszej ocenie czynności nerek, i stwierdzeniu, że jest prawidłowa.

Środki kontrastowe zawierające jod

W przypadku badań radiologicznych, zastosowanie podawanych donaczyniowo środków kontrastowych zawierających jod u pacjentów stosujących metforminę może prowadzić do niewydolności nerek, której towarzyszy kwasica mleczanowa. Dlatego też, stosowanie produktu Komboglyze musi być przerwane przed badaniem i wznowione nie wcześniej niż po upływie 48 godzin po badaniu oraz po upewnieniu się, że czynność nerek jest prawidłowa (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia skóry

W nieklinicznych badaniach toksykologicznych zgłaszano wrzodziejące i martwicze zmiany skóry kończyn małych (patrz punkt 5.3). W badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonej częstości uszkodzeń skóry, jednak doświadczenie kliniczne u pacjentów z powikłaniami skórnymi w przebiegu cukrzycy jest ograniczone. W raportach działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu leków z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 opisywano wysypkę. Wysypka jest także zdarzeniem niepożądanym obserwowanym po zastosowaniu saksagliptyny (patrz punkt 4.8). Dlatego jako jeden z elementów rutynowej kontroli pacjentów z cukrzycą zaleca się monitorowanie zaburzeń skóry, jak zmiany pęcherzowe, owrzodzenia lub wysypka.

Reakcje nadwrażliwości

Ze względu na to, że produkt Komboglyze zawiera saksagliptynę, nie należy go stosować u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu leków z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP4).

Po wprowadzeniu do obrotu produktu zawierającego saksagliptynę były zgłaszane następujące działania niepożądane, spontaniczne i z badań klinicznych: ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy. Jeśli podejrzewa się reakcję

nadwrażliwości na saksagliptynę należy odstawić produkt Komboglyze, wykluczyć inne potencjalne przyczyny i włączyć alternatywne leczenie cukrzycy (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Zmiany stanu klinicznego pacjentów z wcześniej kontrolowaną cukrzycą typu 2

Ze względu na to, że produkt Komboglyze zawiera metforminę, pacjenci z cukrzycą typu 2 właściwie kontrolowaną produktem Komboglyze, u których wystąpiły nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych i objawy kliniczne choroby (szczególnie niewyraźne i słabo zdefiniowane schorzenia) powinni być natychmiast zbadani pod względem kwasicy ketonowej lub mleczanowej. Ocena stanu pacjenta powinna dotyczyć stężenia elektrolitów i ketonów w surowicy, glukozy we krwi, i jeśli wskazane, wartości pH, stężenia mleczanów, pirogronianów i metforminy we krwi. Jeśli wystąpi jakakolwiek postać kwasicy, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Komboglyze i podjąć odpowiednie leczenie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie w stosowaniu saksagliptyny u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest bardzo ograniczone i dlatego należy zachować ostrożność w leczeniu tej grupy pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami odporności

Pacjenci z zaburzeniami odporności np. po przeszczepach narządów lub pacjenci z ludzkim zespołem upośledzenia odporności, nie brali udziału w programie badań klinicznych dotyczących saksagliptyny. Zatem nie ustalono skuteczności i profilu bezpieczeństwa saksagliptyny w tej grupie pacjentów.

Stosowanie z lekami potencjalnie indukującymi enzym CYP 3A4

Stosowanie leków indukujących enzym CYP 3A4 takich, jak karbamazepina, deksametazon, fenobarbital, fenytoina i ryfampicyna może zmniejszać działanie hipoglikemizujące saksagliptyny (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek saksagliptyny (2,5 mg dwa razy na dobę) i metforminy (1000 mg dwa razy na dobę) nie zmieniało znacząco farmakokinetyki zarówno saksagliptyny jak i metforminy u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Nie prowadzono formalnych badań dotyczących interakcji produktu Komboglyze. Poniższe informacje dotyczą danych dostępnych dla poszczególnych substancji czynnych.

Saksagliptyna

Dane kliniczne przedstawione poniżej sugerują, że ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie interakcji podczas stosowania z innymi produktami jest małe.

Metabolizm saksagliptyny zachodzi przede wszystkim z udziałem cytochromu P450 3A4/5 (CYP3A4/5). W przeprowadzonych badaniach *in vitro* saksagliptyna i jej główny metabolit nie hamowały aktywności enzymów CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4, ani nie pobudzały enzymów CYP1A2, 2B6, 2C9 lub 3A4. W badaniach przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników farmakokinetyka saksagliptyny i jej głównego metabolitu nie była istotnie zmieniona przez metforminę, glibenklamid, pioglitazon, digoksynę, symwastatynę, omeprazol, leki zobojętniające lub famotydynę. Dodatkowo, saksagliptyna nie zmieniała znacząco farmakokinetyki metforminy, glibenklamidu, pioglitazonu, digoksyny, symwastatyny, składników czynnych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol i norgestrel), diltiazemu lub ketokonazolu.

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i diltiazemu, umiarkowanie hamującego enzym CYP3A4/5, zwiększa C_{max} i AUC saksagliptyny odpowiednio o 63% i 2,1 raza, a wartości aktywnego metabolitu były zmniejszone odpowiednio o 44% i 34%.

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i ketokonazolu, silnego inhibitora enzymu CYP3A4/5, zwiększa C_{max} i AUC dla saksagliptyny odpowiednio o 62% i 2,5 raza, a wartości aktywnego metabolitu były zmniejszone odpowiednio o 95% i 88%.

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i ryfampicyny, silnie pobudzającej enzym CYP3A4/5, zmniejsza C_{max} i AUC dla saksagliptyny odpowiednio o 53% i 76%. Ryfampicyna nie wpłynęła na ekspozycję na aktywny metabolit i jego działanie hamujące aktywność DPP4 w osoczu, w okresie pomiędzy podaniem dawek (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i leków indukujących enzym CYP3A4/5 innych niż ryfampicyna (takich, jak karbamazepina, deksametazon, fenobarbital i fenytoina) nie było badane i może powodować zmniejszenie stężenia saksagliptyny i zwiększenie stężenia jej głównego metabolitu. Należy uważnie kontrolować glikemię, jeśli saksagliptyna jest stosowana jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4.

Nie przeprowadzono szczegółowych badań nad wpływem palenia tytoniu, diety, leków roślinnych i alkoholu na farmakokinetykę saksagliptyny.

Metformina

Skojarzenia leków nie zalecane

Podczas ostrego zatrucia alkoholem istnieje zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej (szczególnie w przypadku głodzenia lub niedożywienia, niewydolności wątroby) z powodu metforminy, substancji czynnej produktu Komboglyze (patrz punkt 4.4). Należy unikać spożywania alkoholu i leków zawierających alkohol.

Substancje kationowo-czynne wydalone za pomocą wydzielania kanalikowo-nerkowego (np. cymetydyna) mogą wchodzić w interakcje z metforminą jako substancje konkurencyjne dla wspólnego układu transportowego kanalikowo-nerkowego. Badanie prowadzone na siedmiu zdrowych ochotnikach wykazało, iż cymetydyna, stosowana w dawkach 400 mg dwa razy na dobę, zwiększała ekspozycję systemową metforminy (AUC) o 50% i C_{max} o 81%. Dlatego też należy rozważyć dokładną kontrolę glikemiczną, dostosowanie dawki w zakresie zalecanych dawek i zmiany w leczeniu cukrzycy, kiedy stosowane są produkty lecznicze zawierające substancje kationowo-czynne eliminowane poprzez wydzielanie kanalikowo-nerkowe jednocześnie z metforminą.

Donaczyniowe podawanie środków kontrastowych zawierających jod w badaniach radiologicznych może prowadzić do niewydolności nerek, co z kolei powoduje kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej. Dlatego też, stosowanie produktu Komboglyze trzeba przerwać przed badaniem i wznowić nie wcześniej niż po 48. godzinach po badaniu i tylko po stwierdzeniu, że czynność nerek jest prawidłowa (patrz punkt 4.4).

Skojarzenia leków wymagające zachowania ostrożności

Glikokortykosteroid (do podawania ogólnego i miejscowego), leki β_2 -adrenomimetyczne i leki moczopędne wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować pacjenta o konieczności częstego kontrolowania stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia takimi produktami. Jeżeli to konieczne, należy dostosować dawkę leków obniżających stężenie glukozy w trakcie jednoczesnej terapii tymi lekami i po ich odstawieniu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu Komboglyze lub saksagliptyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu dużych dawek saksagliptyny samej lub w skojarzeniu z metforminą (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Ograniczone dane sugerują, że stosowanie metforminy u kobiet ciężarnych nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu metforminy na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Produktu Komboglyze nie należy stosować podczas ciąży. Jeśli pacjentka chce zajść w ciążę lub gdy zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem Komboglyze, należy zaprzestać stosowanie tego produktu leczniczego i zmienić leczenie na stosowanie insuliny, najszybciej jak to jest możliwe.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że saksagliptyna i (lub) jej metabolit oraz metformina przenikają do mleka. Nie wiadomo czy saksagliptyna przenika do mleka ludzkiego, ale metformina przenika w niewielkich ilościach. Produktu Komboglyze nie należy zatem stosować u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Nie badano wpływu saksagliptyny na płodność u ludzi. Wpływ na płodność obserwowano u męskich i żeńskich osobników szczurów po zastosowaniu dużych dawek wywołujących objawy toksyczności (patrz punkt 5.3). W badaniach metforminy na zwierzętach nie wykazano toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Saksagliptyna lub metformina mogą mieć nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że podczas badań dotyczących stosowania saksagliptyny obserwowano zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących leczenia tabletkami Komboglyze, jednakże wykazano biorównoważność produktu Komboglyze z saksagliptyną i metforminą stosowanymi w skojarzeniu (patrz punkt 5.2).

Saksagliptyna

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W sześciu randomizowanych podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, przeprowadzonych w celu oceny wpływu saksagliptyny na kontrolę glikemii, uczestniczyło 4.148 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 3.021 otrzymywało saksagliptynę.

W analizie łącznej, ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg była zbliżona do placebo. Przerwanie udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych było częstsze w grupie pacjentów otrzymujących saksagliptynę w dawce 5 mg w porównaniu do placebo (3,3% w porównaniu do 1,8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone u $\geq 5\%$ pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg i częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo lub zgłoszone u $\geq 2\%$ pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg i występujące $\geq 1\%$ częściej w porównaniu do placebo podano w Tabeli 1.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją układów, narządów i bezwzględną częstością występowania. Częstość występowania została zdefiniowana jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość działań niepożądanych w zależności od schematu leczenia
Działania niepożądane	Leczenie saksagliptyną i metforminą ¹
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenia górnych dróg oddechowych	Często

Zakażenia układu moczowego	Często
Zakażenia błony śluzowej żołądka i jelit	Często
Zakażenia zatok nosa	Często
Zakażenia nosa i gardła	Często ²
Zaburzenia układu nerwowego	
Bóle głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Wymioty	Często

¹Dotyczy stosowania saksagliptyny w leczeniu skojarzonym z metforminą jako uzupełnienie wcześniejszego leczenia i w leczeniu skojarzonym z metforminą.

²Tylko podczas leczenia rozpoczynającego, skojarzonego.

Zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu, z badań klinicznych i zgłoszenia spontaniczne

Tabela 2 przedstawia dodatkowe działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu produktu zawierającego saksagliptynę. Częstości występowania ustalono w oparciu o dane z badań klinicznych.

Tabela 2 Częstość występowania dodatkowych działań niepożądanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych ¹
Działania niepożądane	
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nudności	Często
Zapalenie trzustki	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	
Reakcje nadwrażliwości ² (patrz punkty 4.3 i 4.4)	Niezbyt często
Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny (patrz punkty 4.3 and 4.4)	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Obrzęk naczynioruchowy (patrz punkty 4.3 i 4.4)	Rzadko
Zapalenie skóry	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często
Wysypka ²	Często
Pokrzywka	Niezbyt często

¹ustalanie częstości występowania na podstawie analizy zbiorczej danych z badań klinicznych z zastosowaniem saksagliptyny w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą i leczeniu rozpoczynającym, skojarzonym z metforminą, w leczeniu skojarzonym z sulfonilomocznikiem i w leczeniu skojarzonym z tiazolidynedionem.

²te działania niepożądane również obserwowano w przedrejestracyjnych badaniach klinicznych, ale nie spełniały kryteriów dla Tabeli 1.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako przynajmniej prawdopodobnie związane z lekiem i zgłoszone u przynajmniej dwóch pacjentów w grupie stosującej saksagliptynę w dawce 5 mg w porównaniu do grupy kontrolnej, zależnie od sposobu stosowania, są opisane poniżej.

Stosowanie w monoterapii: zawroty głowy (często) i zmęczenie (często).

Stosowanie w skojarzeniu z metforminą: dyspepsja (często) i bóle mięśni (często).

Rozpoczynanie leczenia w skojarzeniu z metforminą: zapalenie błony śluzowej żołądka (często), bóle stawów (niezbyt często), bóle mięśni (niezbyt często) i zaburzenia erekcji (niezbyt często).

Hipoglikemia

Skutki hipoglikemii bazują na wszystkich raportach dotyczących hipoglikemii; równoległe badanie poziomu glukozy nie jest konieczne. Częstość zgłaszanych przypadków hipoglikemii podczas stosowania saksagliptyny w dawce 5 mg w porównaniu do placebo jako terapia dodana do samej metforminy wynosiła 5,8% vs. 5%. Częstość zgłaszanych przypadków hipoglikemii wynosiła 3,4% u pacjentów stosujących 5 mg saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą i 4% w grupie stosującej metforminę w monoterapii.

Badania diagnostyczne

We wszystkich przeprowadzonych badaniach częstość nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych była zbliżona w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Obserwowano niewielkie zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów. W zbiorczej analizie badań klinicznych kontrolowanych placebo, w porównaniu do placebo obserwowano średnie zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów w przybliżeniu o 100 komórek/ μ l, przy czym bezwzględna liczba limfocytów wynosiła na początku badań około 2200 komórek/ μ l. Średnia bezwzględna liczba limfocytów pozostała niezmienną do 102. tygodnia codziennego podawania leku. Zmniejszenie liczby limfocytów nie było związane z klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi. Znaczenie kliniczne tego zmniejszenia liczby limfocytów w porównaniu do placebo jest nieznane.

Metformina

Dane z badań klinicznych oraz zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Tabela 3 przedstawia działania niepożądane podane zgodnie z systematyką układową i częstością występowania. Kategorie częstości są ustalane na podstawie danych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego metforminę, dostępnego na terenie Unii Europejskiej.

Tabela 3 Częstość działań niepożądanych identyfikowana podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość
Działania niepożądane	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Kwasica mleczanowa	Bardzo rzadko
Niedobór witaminy B ₁₂ ¹	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Metaliczny posmak w ustach	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Objawy ze strony układu pokarmowego ²	Bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Pokrzywka, rumień, świąd.	Bardzo rzadko

¹ długotrwałe stosowanie metforminy związane było ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B₁₂, co bardzo rzadko skutkuje klinicznie znaczącym niedoborem witaminy B₁₂ (np. anemia megaloblastyczna).

² objawy ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha i zmniejszenie łaknienia, występują częściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie.

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Komboglyze.

Saksagliptyna

Wykazano, że saksagliptyna podawana doustnie, w dawkach dobowych do 400 mg na dobę przez 2 tygodnie (dawka 80 razy większa od zalecanej dawki) jest dobrze tolerowana, bez znaczącego klinicznie wpływu na odstęp QTc lub na częstość pracy serca. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie podtrzymujące, stosownie do stanu klinicznego pacjenta. Saksagliptyna i jej główny metabolit mogą być usunięte za pomocą hemodializy (23% dawki przez 4 godziny).

Metformina

Przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może spowodować kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest to stan zagrożenia życia, który wymaga leczenia szpitalnego. Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanów i metforminy z organizmu jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy. Produkty lecznicze złożone, zawierające leki doustne zmniejszające stężenie glukozy we krwi
kod ATC: A10BD10

Mechanizm działania i skutek działania farmakodynamicznego

Komboglyze łączy w sobie dwa produkty lecznicze zmniejszające stężenie glukozy we krwi z uzupełniającymi się mechanizmami działania, aby zapewnić właściwą kontrolę glikemiczną u pacjentów z cukrzycą typu 2: saksagliptynę, inhibitor dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), i metforminę chlorowodorek, pochodną biguanidu.

Saksagliptyna

Saksagliptyna jest bardzo silnym (K_i : 1,3 nM), wybiórczym, odwracalnym, kompetycyjnym inhibitorem DPP-4. U pacjentów z cukrzycą typu 2 podanie saksagliptyny prowadzi do zahamowania aktywności enzymu DPP-4 przez 24 godziny. Po doustnym obciążeniu glukozą, zahamowanie aktywności DPP-4 spowodowało dwukrotne do trzykrotne zwiększenie stężenia krążących, czynnych hormonów inkretynowych, w tym glukagonopodobnego w wyniku czego wystąpiło zwiększenie stężenia insuliny i stężenia peptydu C. Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej przez komórki beta trzustki i zmniejszenie stężenia glukagonu wydzielanego przez komórki alfa trzustki, wiązało się z mniejszym stężeniem glukozy na czczo i mniejszymi wzrostami stężenia glukozy po doustnym obciążeniu glukozą lub po posiłku. Saksagliptyna, u pacjentów z cukrzycą typu 2, poprawia kontrolę glikemii w wyniku zmniejszenia stężenia glukozy na czczo i po posiłku.

Metformina

Metformina jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy biguanidów, zmniejszającym stężenie glukozy we krwi zarówno na czczo, jak i po posiłku. Nie stymuluje ona wydzielania insuliny, w związku z czym nie powoduje hipoglikemii.

Metformina wykazuje trzy mechanizmy działania:

- zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez zahamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- zwiększa wrażliwość na insulinę w mięśniach, co nasila obwodowy wychwyt i zużycie glukozy,
- opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu w wyniku działania na syntazę glikogenową. Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (GLUT-1 i GLUT-4).

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL cholesterolu i trójglicerydów.

Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

Saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i metforminy badano wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 nieodpowiednio kontrolowanych metforminą w monoterapii i wśród leczonych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną glikemią za pomocą diety i wysiłku fizycznego. Leczenie saksagliptyną w dawce 5 mg raz na dobę w skojarzeniu z metforminą (dodanie do leczenia lub rozpoczęcie leczenia) powoduje klinicznie istotną i statystycznie znaczącą poprawę wartości hemoglobiny A1c (HbA1c), stężenia glukozy na czczo (ang. *fasting plasma glucose* - FPG) i po posiłku (ang. *postprandial glucose* - PPG) w porównaniu do placebo.

Zmniejszenie odsetka A1c obserwowano we wszystkich podgrupach włączając płeć, wiek, rasę i wyjściowy wskaźnik masy ciała (ang. BMI). Zmniejszenie masy ciała w grupach leczonych saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą było zbliżone do obserwowanego w grupach stosujących metforminę w monoterapii. Stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą nie powodowało znaczących zmian stężenia lipidów na czczo w porównaniu ze stosowaniem metforminy w monoterapii.

Leczenie skojarzone, dodanie saksagliptyny do wcześniejszej terapii metforminą

Przeprowadzono 24-tygodniowe badanie kontrolowane placebo w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii (HbA1c 7-10%) podczas leczenia samą metforminą. Stosowanie saksagliptyny (n=186) powodowało znaczącą poprawę wartości HbA1c, FPG i PPG w porównaniu do placebo (n=175). Poprawa wartości HbA1c, PPG i FPG po zastosowaniu 5 mg saksagliptyny i metforminy utrzymywała się do 102. tygodnia obserwacji. Zmiana odsetka HbA1c w grupie otrzymującej saksagliptynę w dawce 5 mg i metforminę (n=31) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i metforminę (n=15) wynosiła w 102 tygodniu -0,8%.

Leczenie skojarzone, dodanie saksagliptyny stosowanej 2 razy na dobę do wcześniejszej terapii metforminą

Przeprowadzono 12-tygodniowe badanie, kontrolowane placebo w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny stosowanej w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą, u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii (HbA1c 7-10%) podczas leczenia samą metforminą. Po 12. tygodniach, w grupie stosującej saksagliptynę (n=74) obserwowano większe średnie zmniejszenie wartości HbA1c od wartości wyjściowych niż w grupie placebo (n=86) (odpowiednio -0,6% vs. -0,2%, różniące się o -0,34% od średnich wartości wyjściowych HbA1c w grupie stosującej saksagliptynę 7,9% i 8,0% w grupie placebo) i większe zmniejszenie FPG (-13,73 mg/dL vs -4,22 mg/dL), ale bez znaczenia statystycznego (p=0,12, 95% CI [-21,68; 2,66]).

Leczenie skojarzone, dodanie saksagliptyny do wcześniejszej terapii metforminą w porównaniu do leczenia sulfonilomocznikiem dodanym do terapii metforminą

Wśród 858 pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii (HbA1c 6,5%-10%) w przypadku stosowania metforminy w monoterapii przeprowadzono 52-tygodniowe badanie kliniczne w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w dawce 5 mg w skojarzeniu z metforminą (428 pacjentów) w porównaniu do stosowania pochodnej sulfonilomocznika (gлыпизyd, w dawce 5 mg, zwiększanej w razie potrzeby do 20 mg, średnia dawka to 15 mg) w skojarzeniu z metforminą (430 pacjentów). Średnia dawka metforminy wynosiła około 1900 mg w każdej z grup. Po 52. tygodniach, w grupie stosującej saksagliptynę i grupie przyjmującej gлыпизyd obserwowano podobne średnie zmniejszenie wartości HbA1c podczas analizy „per-protocol” (zgodnie z protokołem) w

porównaniu do wartości wyjściowych (odpowiednio -0,7% i -0,8%, średnia wartość wyjściowa HbA1c dla obydwu grup to 7,5%). Wyniki analizy typu „intent-to-treat” (populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem) były zgodne. Zmniejszenie FPG było nieznacznie mniejsze w grupie stosującej saksagliptynę, w której to obserwowano większą częstość przerwania leczenia (3,5% vs. 1,2%) z powodu braku skuteczności opartej na kryteriach FPG podczas pierwszych 24. tygodni badania. Saksagliptyna skutkowała również znacznym zmniejszeniem odsetka przypadków hipoglikemii, 3% (19 zdarzeń u 13 pacjentów) w porównaniu z 36,3% (750 zdarzeń u 156 pacjentów) w grupie stosującej gypizyd. Wśród pacjentów stosujących saksagliptynę obserwowano znaczne zmniejszenie masy ciała w odniesieniu do wartości wyjściowych w porównaniu do zwiększenia masy ciała u pacjentów stosujących gypizyd (-1,1 kg w porównaniu do +1,1 kg).

Leczenie skojarzone, dodanie saksagliptyny do wcześniejszej terapii metforminą w porównaniu do leczenia sitagliptyną dodaną do terapii metforminą

Wśród 801 pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii przy stosowaniu metforminy w monoterapii przeprowadzono 18-tygodniowe badanie kliniczne w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w dawce 5 mg w skojarzeniu z metforminą (403 pacjentów) w porównaniu do stosowania sitagliptyny w dawce 100 mg w skojarzeniu z metforminą (398 pacjentów). Po 18. tygodniach, w grupie stosującej saksagliptynę i grupie przyjmującej sitagliptynę obserwowano podobne średnie obniżenie wartości wyjściowych HbA1c podczas analizy „per-protocol” i w pełnym zestawie analiz. Zmniejszenia HbA1c w odniesieniu do wartości wyjściowych odpowiednio dla saksagliptyny i sitagliptyny w pierwszej analizie „per-protocol” wynosiły 0,5% (średnia i mediana) i 0,6% (średnia i mediana). W analizach potwierdzających, średnie obniżenie wartości wynosiło 0,4% dla saksagliptyny i 0,6% dla sitagliptyny, ze średnią redukcją 0,5% dla obydwu grup.

Leczenie początkowe saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą

Przeprowadzono 24-tygodniowe badanie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w dawce 5 mg w skojarzeniu z metforminą w leczeniu początkowym pacjentów wcześniej nie leczonych, z niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c 8-12%). Terapia początkowa saksagliptyną w dawce 5 mg w skojarzeniu z metforminą (n=306) powodowała znaczącą poprawę wartości HbA1c, FPG i PPG w porównaniu do leczenia samą saksagliptyną (n=317) lub samą metforminą (313) w leczeniu początkowym. Zmniejszenie HbA1c w 24. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowych było obserwowane we wszystkich ocenianych grupach, zdefiniowanych w zależności od wyjściowych wartości HbA1c, a większa redukcja była obserwowana u pacjentów z początkowymi wartościami HbA1c $\geq 10\%$ (patrz tabela 4). Poprawa wartości HbA1c, PPG i FPG po zainicjowaniu terapii saksagliptyną w dawce 5 mg i metforminą utrzymywała się do 76. tygodnia obserwacji. Obniżenie wartości HbA1c po zastosowaniu saksagliptyny w dawce 5 mg w skojarzeniu z metforminą (n=177) w porównaniu do metforminy w skojarzeniu z placebo (n=147) wynosiło -0,5% w 76. tygodniu obserwacji.

Tabela 4 Wyniki badań skuteczności terapii skojarzonej – dodanie saksagliptyny do wcześniejszej terapii metforminą

	Średnie wartości wyjściowe HbA1c(%)	Średnia zmiana ¹ wartości wyjściowych HbA1c (%)	Średnia zmiana wartości HbA1c (%) skorygowana vs placebo (95% CI)
24 tygodnie			
Saksagliptyna w dawce 5 mg na dobę dodanie do terapii metforminą (n=186), badanie CV181014	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ²
Leczenie początkowe saksagliptyną w dawce 5 mg na dobę w skojarzeniu z metforminą, badanie CV181039 ³			
Ogólna populacja (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁴
Wartość wyjściowa HbA1c $\geq 10\%$ (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) ⁵

12 tygodni

Saksagliptyna w dawce 2,5 mg 2 razy na dobę
dodanie do terapii metforminą, badanie
CV181080 (n=74)

7,9

-0,6

-0,3 (-0,6,-0,1)⁶

n= pacjenci randomizowani

¹ skorygowana średnia zmiana skorygowanych wartości wyjściowych (ANCOVA).

² p<0,0001 w porównaniu do placebo

³ dawka metforminy była zwiększona od 500 do 2000 mg na dobę, w granicach dawek tolerowanych

⁴ średnia zmiana wartości HbA1c jest różnicą pomiędzy grupą stosującą saksagliptynę w dawce 5 mg z metforminą oraz grupą stosującą metforminę w monoterapii (p<0,0001)

⁵ średnia zmiana wartości HbA1c jest różnicą pomiędzy grupą stosującą saksagliptynę w dawce 5 mg z metforminą oraz grupą stosującą metforminę w monoterapii

⁶ wartość p=0,0063 (porównanie między grupami znaczące przy $\alpha = 0.05$).

Metformina

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym UKPDS (ang. *United Kingdom Prospective Diabetes Study*) udowodniono długotrwałą korzyść wynikającą z intensywnej kontroli stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza wyników otrzymanych u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą, u których uzyskanie prawidłowego stężenia glukozy we krwi za pomocą samej diety było nieskuteczne, wykazała:

- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka powikłań cukrzycowych w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1000 pacjentolat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjentolat), p=0,0023 i w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjentolat), p=0,0034;
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjentolat, w porównaniu ze stosowaniem samej diety – 12,7 zdarzeń na 1000 pacjentolat; p=0,017;
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności ogólnej: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu z grupą leczoną samą dietą - 20,6 zdarzeń/1000 pacjentolat (p=0,011) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami grup leczonych sulfonilomocznikiem lub insuliną w monoterapii - 18,9 zdarzeń na 1000 pacjentolat (p=0,021);
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 zdarzeń/1,000 pacjentolat, sama dieta 18 zdarzeń/1,000 pacjentolat (p=0,01).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych zniosła obowiązek przedstawienia wyników badań nad Komboglyze z udziałem podgrup dzieci z cukrzycą typu 2 (patrz punkt 4.2 zawierający informacje o stosowaniu u dzieci).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wyniki badań biorównoważności przeprowadzone wśród zdrowych ochotników wykazują, że stosowanie tabletek Komboglyze w skojarzeniu z metforminy chlorowodorkiem jest równoważne ze skojarzoną terapią saksagliptyną i metforminy chlorowodorkiem w odpowiednich dawkach, podawanymi w oddzielnych tabletkach.

Poniższe informacje dotyczą właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych produktu Komboglyze.

Saksagliptyna

Farmakokinetyka saksagliptyny i jej głównego metabolitu była podobna u osób zdrowych ochotników i pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wchłanianie

Saksagliptyna po podaniu doustnym na czczo jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenie (C_{max}) saksagliptyny i jej głównego metabolitu jest osiągane odpowiednio, w ciągu 2 i 4 godzin (T_{max}).

Wartości $C_{\max}$ i AUC saksagliptyny i jej głównego metabolitu zwiększają się proporcjonalnie do zwiększania dawki i ta zależność od dawki była obserwowana w zakresie dawek do 400 mg. Po podaniu doustnym, zdrowym ochotnikom, pojedynczej dawki 5 mg średnie wartości AUC saksagliptyny i jej głównego metabolitu wynosiły odpowiednio 78 ng h/ml i 214 ng h/ml. Odpowiada to wartości $C_{\max}$ wynoszącej odpowiednio 24 ng/ml i 47 ng/ml. Zmienność osobnicza $C_{\max}$ i AUC dla saksagliptyny wynosiła mniej niż 12%.

Hamowanie aktywności receptora DPP-4 w surowicy krwi przez saksagliptynę przez 24 godziny po podaniu doustnym, wynika z siły działania, dużego powinowactwa i przedłużonego wiązania z miejscem czynnym receptora.

Interakcje z pokarmem

U osób zdrowych pokarm miał relatywnie niewielki wpływ na farmakokinetykę saksagliptyny. Podawanie saksagliptyny z pokarmem o dużej zawartości tłuszczu nie zmieniało jej $C_{\max}$ i powodowało zwiększenie AUC o 27% w porównaniu do wartości uzyskanych na czczo. Podanie saksagliptyny razem z pokarmem powodowało wydłużenie czasu do osiągnięcia $C_{\max}$ ($T_{\max}$) o około 0,5 godziny, w porównaniu do wartości uzyskanych na czczo. Uważa się, że zmiany te nie mają znaczenia klinicznego.

Dystrybucja

W badaniach *in vitro* wiązanie z białkami saksagliptyny i jej głównego metabolitu w surowicy krwi jest nieistotne. Dlatego zmiany stężenia białek w różnych stadiach choroby (np. w zaburzeniach czynności nerek lub wątroby) nie powinny wpływać na dostępność saksagliptyny.

Biotransformacja

Biotransformacja saksagliptyny zachodzi przede wszystkim z udziałem cytochromu P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Główny metabolit saksagliptyny jest także wybiórczym, odwracalnym, kompetycyjnym inhibitorem DPP-4, wykazującym połowę mocy saksagliptyny.

Wydalanie

Średni końcowy okres półtrwania w osoczu ($t_{1/2}$) saksagliptyny i jej głównego metabolitu wynosił odpowiednio 2,5 i 3,1 godzin, a średni czas $t_{1/2}$ hamowania receptora DPP-4 wynosił 26,9 godziny. Saksagliptyna jest wydalana przez nerki i wątrobę. Po podaniu pojedynczej dawki 50 mg ^{14}C -saksagliptyny, 75% radioaktywnej dawki wydalone z moczem, przy czym 24% jako saksagliptynę a 36% jako jej metabolit. Średni klirens nerkowy saksagliptyny (~230 ml/min) był większy niż szacowana średnia współczynnika przesączania kłębuszkowego (~120 ml/min), co może sugerować czynne wydalenie przez nerki. Wartości klirensu nerkowego głównego metabolitu były zbliżone do szacowanej wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego. Radioaktywna dawka była wydalona z kałem w 22%, w tym część stanowiła frakcja saksagliptyny wydalona z żółcią i (lub) frakcja leku nieprzyswojona z przewodu pokarmowego.

Liniowość

$C_{\max}$ i AUC dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu zwiększały się proporcjonalnie do dawki saksagliptyny. Nie stwierdzono istotnej kumulacji saksagliptyny ani jej głównego metabolitu podczas wielokrotnego podawania w żadnej ze stosowanych dawek dobowych. Podczas 14-dniowego stosowania saksagliptyny raz na dobę, w dawkach od 2,5 mg do 400 mg, nie obserwowano zależności klirensu saksagliptyny ani jej głównego metabolitu od dawki, ani od czasu podawania.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W celu oceny farmakokinetyki saksagliptyny po podaniu doustnym dawki 10 mg pacjentom z różnymi stopniami zaburzeń czynności nerek w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek, przeprowadzono otwarte badanie kliniczne z podaniem pojedynczej dawki.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek sklasyfikowanymi na podstawie klirensu kreatyniny jako łagodne (>50 do ≤ 80 ml/min), umiarkowane (≥ 30 ml/min do ≤ 50 ml/min) lub ciężkie (19-30 ml/min), ekspozycja saksagliptyny była odpowiednio 1,2-, 1,4- i 2,1-krotnie większa a ekspozycja BMS-

510849 była odpowiednio 1,7-, 2,9- i 4,5-krotnie większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (> 80 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnymi (klasa A w skali Child-Pugh), umiarkowanymi (klasa B w skali Child-Pugh) lub ciężkimi (klasa C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na saksagliptynę była odpowiednio 1,1-, 1,4- i 1,8-krotnie większa, a ekspozycja na BMS-510849 była odpowiednio 22%, 7% i 33% mniejsza, niż u osób zdrowych.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku (65-80 lat) AUC saksagliptyny było o 60% większe w porównaniu do osób młodszych (18-40 lat). Uważa się, że nie ma to znaczenia klinicznego, dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki produktu Komboglyze wyłącznie na podstawie wieku.

Metformina

Wchłanianie

Po doustnym podaniu metforminy maksymalne stężenie w osoczu ($C_{\max}$) występuje po 2,5 godziny. Całkowita biodostępność po podaniu tabletek zawierających 500 mg metforminy u zdrowych osób wynosi w przybliżeniu 50 do 60%. Po podaniu doustnym, około 20% do 30% nie wchłoniętej frakcji metforminy jest wydalone z kałem.

Wchłanianie metforminy po doustnym podaniu jest wysyczone i niecałkowite. Przyjmuje się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa. W trakcie stosowania metforminy w standardowych dawkach i według zaleconego schematu dawkowania, stan stacjonarny w osoczu osiągany jest w ciągu 24. do 48 godzin po podaniu, a jej stężenie jest zazwyczaj mniejsze niż $1 \mu\text{g/ml}$. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w osoczu ($C_{\max}$) nie przekracza $4 \mu\text{g/ml}$, nawet w przypadku dawek maksymalnych.

Wpływ jedzenia

Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia wchłanianie metforminy. Po podaniu dawki 850 mg metforminy obserwowano zmniejszenie stężenia maksymalnego w osoczu o 40% oraz o 25% zmniejszenie AUC (pole pod krzywą) i wydłużenie czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu o 35 minut. Znaczenie kliniczne tych zmian nie jest znane.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest nieznaczne. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze niż stężenie maksymalne w osoczu. Oba stężenia osiągane są mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone reprezentują najprawdopodobniej drugi kompartment dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji wynosi 63 – 276 l.

Biotransformacja

Metformina jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej. Nie zidentyfikowano u ludzi metabolitów metforminy.

Wydalenie

Klirens nerkowy metforminy jest większy niż 400 ml/min, co sugeruje, że lek jest wydalany na drodze przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny. W przypadku upośledzonej czynności nerek klirens nerkowy zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny powodując, że okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wydłuża się, co prowadzi do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Skojarzone stosowanie saksagliptyny i metforminy

Przeprowadzono 3-miesięczne badanie na psach oraz badania na szczurach i królikach dotyczące rozwoju zarodka i płodu podczas stosowania saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą.

Saksagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą ciężarnym samicom szczurów i królików w fazie organogenezy, nie spowodowały śmierci zarodka ani nie działały teratogennie na żaden z tych gatunków podczas stosowania w dawkach powodujących ekspozycję ogólnoustrojową (AUC) do 100 i 10-krotnie przekraczającą ekspozycję po podaniu maksymalnych zalecanych dawek do stosowania u ludzi [(ang. *recommended human doses*- RHD) 5 mg saksagliptyny i 2000 mg metforminy] odpowiednio u szczurów i 249 oraz 1,1-krotnie przekraczającą RHD u królików.

U szczurów niewielka toksyczność rozwojowa była ograniczona do zwiększenia częstości występowania opóźnionego uwapnienia (faliste żebra); toksyczność ze strony matki ograniczała się do zmniejszenia masy ciała o 5-6% między 13. a 18. dniem ciąży i zmniejszonej konsumpcji pokarmu matki. U królików, leczenie skojarzone było słabo tolerowane przez wiele matek, skutkując śmiercią, konaniem lub poronieniem. Wśród matek, które przeżyły wraz z potomstwem, toksyczność u matki była jednak ograniczona do marginalnego zmniejszenia masy ciała między 21. a 29 dniem ciąży a toksyczność rozwojowa u potomstwa ograniczała się do zmniejszenia masy ciała płodu o 7% i opóźnienia uwapnienia gnykowego u płodu, występującego z niewielką częstością.

Przeprowadzono 3-miesięczne badanie na psach dotyczące skojarzonego stosowania saksagliptyny i metforminy. Nie obserwowano toksyczności skojarzonej przy ekspozycji AUC odpowiadającej 68 i 1,5-krotności RHD odpowiednio dla saksagliptyny i metforminy.

Nie prowadzono badań na zwierzętach dotyczących działania rakotwórczego, mutagennego lub zaburzającego płodność produktu Komboglyze. Poniższe informacje dotyczą badań przeprowadzonych dla każdej substancji czynnej oddzielnie.

Saksagliptyna

U makaków jawańskich (ang. *cynomolgus monkey*) saksagliptyna w dawkach ≥ 3 mg/kg/dobę powodowała odwracalne uszkodzenia skóry (strupy, owrzodzenia i martwicę) na końcowych częściach ciała [(ogon, palce, krocze i (lub) nos)]. Dawka, przy której nie występują uszkodzenia skóry (ang. *No effect level* - NOEL) jest dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu, odpowiednio o 1 i 2 razy większa niż ekspozycja po dawce zalecanej u ludzi (RHD) 5 mg na dobę.

Znaczenie kliniczne obserwowanych u zwierząt zmian skórnych nie jest znane, jednakże zmian odpowiadających uszkodzeniom skóry obserwowanym u małp nie obserwowano w badaniach klinicznych saksagliptyny prowadzonych u ludzi.

U wszystkich badanych gatunków zaczynając od ekspozycji 7 razy większej niż po RHD, obserwowano zmiany w układzie immunologicznym w postaci niewielkiej, niepostępującej, limfoidalnej hyperplazji śledziony, węzłów chłonnych i szpiku kostnego, jednak nie powodowały one niekorzystnych następstw.

U psów saksagliptyna działała toksycznie na przewód pokarmowy, w tym występowały krwawe (śluzowe) stolce i enteropatia po zastosowaniu dużych dawek, a dawka NOEL dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu jest odpowiednio 4 i 2 razy większa niż RHD.

W konwencjonalnych badaniach genotoksyczności *in vivo* i *in vitro* saksagliptyna nie wykazywała działania genotoksycznego. Nie obserwowano potencjalnego działania rakotwórczego w trwających dwa lata badaniach na myszach i szczurach.

Po podaniu dużych dawek obserwowano wpływ na płodność samców i samic szczura i objawy działania toksycznego. Saksagliptyna w żadnej badanej dawce nie działała teratogennie na szczury ani króliki. Po podaniu dużych dawek u szczurów, saksagliptyna powodowała opóźnienie uwapnienia (zaburzenie rozwojowe) miednicy płodów i zmniejszoną masę urodzeniową płodów (przy objawach toksycznych u matki), przy dawce NOEL 303 i 30 razy większej niż ekspozycja u ludzi odpowiednio dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu, po RHD. U królików działanie saksagliptyny było ograniczone do niewielkich zmian szkieletu płodów obserwowanych po dawkach toksycznych dla matki (NOEL 158 i 224 raza większa niż ekspozycja odpowiednio dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu, po RHD). W badaniach oceniających wpływ na rozwój pre- i postnatalny u szczurów, saksagliptyna powodowała zmniejszenie masy płodów po dawkach toksycznych dla matki, NOEL 488 i 45 razy większej niż ekspozycja u ludzi odpowiednio dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu

po RHD. Wpływ na masę nowourodzonych szczurów był obserwowany do 92. i 120. dnia po urodzeniu u samic i samców.

Metformina

Dane przedkliniczne uzyskane w konwencjonalnych badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po wielokrotnym podaniu, genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na rozród, nie wskazują na niebezpieczeństwo stosowania u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Powidon K30

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy

Makrogol 3350

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk (E553b)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tusz:

Szelak

(Indygotyna) lak (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium.

Opakowanie zawierające 14, 28, 56, 60 tabletek powlekanych w blistrach bez perforacji.

Opakowania złożone, zawierające 112 (2 opakowania po 56) i 196 (7 opakowań po 28) tabletek powlekanych w blistrach bez perforacji.

Opakowanie zawierające 60x1 tabletek powlekanych w blistrze perforowanym, jednostkowym.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

24 listopada 2011 r.

**11. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA POZWOLENIA NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso

IT-03012 Anagni (FR)

Włochy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Komboglyze 2,5 mg / 850 mg tabletki powlekane
saksagliptyna / metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletka zawiera 2,5 mg saksagliptyny (w postaci chlorowodoru) i 850 mg metforminy chlorowodoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych

28 tabletek powlekanych

56 tabletek powlekanych

60 tabletek powlekanych

Opakowanie złożone: 112 tabletek powlekanych (2 opakowania po 56 tabletek)

Opakowanie złożone: 196 tabletek powlekanych (7 opakowań po 28 tabletek)

60x1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/731/001 28 tabletek powlekanych
EU/1/11/731/002 56 tabletek powlekanych
EU/1/11/731/003 60 tabletek powlekanych
EU/1/11/731/004 112 (2 opakowania po 56) tabletek powlekanych
EU/1/11/731/005 196 (7 opakowań po 28) tabletek powlekanych
EU/1/11/731/006 60x1 tabletek powlekanych
EU/1/11/731/013 14 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Komboglyze 2,5 mg / 850 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Komboglyze 2,5 mg / 850 mg tabletki powlekane
saksagliptyna / metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletka zawiera 2,5 mg saksagliptyny (w postaci chlorowodoru) i 850 mg metforminy chlorowodoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

56 tabletek powlekanych. Część opakowania złożonego, nie może być dystrybuowana osobno.
28 tabletek powlekanych. Część opakowania złożonego, nie może być dystrybuowana osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Komboglyze 2,5 mg / 850 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Komboglyze 2,5 mg / 1000 mg tabletki powlekane
saksagliptyna / metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletka zawiera 2,5 mg saksagliptyny (w postaci chlorowodoru) i 1000 mg metforminy chlorowodoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
Opakowanie złożone: 112 tabletek powlekanych (2 opakowania po 56 tabletek)
Opakowanie złożone: 196 tabletek powlekanych (7 opakowań po 28 tabletek)
60x1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/731/007 28 tabletek powlekanych
EU/1/11/731/008 56 tabletek powlekanych
EU/1/11/731/009 60 tabletek powlekanych
EU/1/11/731/010 112 (2 opakowania po 56) tabletek powlekanych
EU/1/11/731/011 196 (7 opakowań po 28) tabletek powlekanych
EU/1/11/731/012 60x1 tabletek powlekanych
EU/1/11/731/014 14 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Komboglyze 2,5 mg / 1000 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Komboglyze 2,5 mg / 1000 mg tabletki powlekane
saksagliptyna / metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletka zawiera 2,5 mg saksagliptyny (w postaci chlorowodoru) i 1000 mg metforminy chlorowodoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

56 tabletek powlekanych. Część opakowania złożonego, nie może być dystrybuowane osobno.
28 tabletek powlekanych. Część opakowania złożonego, nie może być dystrybuowane osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Komboglyze 2,5 mg / 1000 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (PERFOROWANY/BEZ PERFORACJI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Komboglyze 2,5 mg / 850 mg tabletki powlekane
saksagliptyna / metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (PERFOROWANY/BEZ PERFORACJI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Komboglyze 2,5 mg / 1000 mg tabletki powlekane
saksagliptyna / metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Komboglyze 2,5 mg / 850 mg tabletki powlekane

saksagliptyna / metformina

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Komboglyze i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Komboglyze
3. Jak stosować lek Komboglyze
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Komboglyze
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK KOMBOGLYZE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Komboglyze zawiera dwie różne substancje czynne: saksagliptynę i metforminę.

Obie te substancje należą do grupy leków, zwanych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

W jakim celu stosuje się lek Komboglyze

Lek Komboglyze stosowany jest w leczeniu cukrzycy typu 2.

Jak działa lek Komboglyze

Saksagliptyna i metformina działają razem, w celu zapewnienia właściwej kontroli cukru we krwi. Zwiększają one stężenie insuliny po posiłkach; zmniejszają również ilość cukru wytworzonego w organizmie. Stosowane razem z dietą i wysiłkiem fizycznym pomagają zmniejszyć stężenie cukru we krwi.

Aby właściwie kontrolować cukrzycę, należy nadal stosować dietę i ćwiczenia fizyczne podczas przyjmowania leku. Ważne jest stosowanie się do zaleceń lekarza lub pielęgniarki, dotyczących diety i wysiłku fizycznego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU KOMBOGLYZE

Kiedy nie stosować leku Komboglyze

- jeśli pacjent ma uczulenie na saksagliptynę, metforminę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Komboglyze (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występowały ciężkie reakcje alergiczne (nadwrażliwość) na jakiegokolwiek podobne leki stosowane w celu regulacji stężenia glukozy we krwi. Objawy ciężkich reakcji alergicznych mogą obejmować:
 - wysypkę
 - powstawanie czerwonych plam na skórze (pokrzywka)
 - świąd twarzy, ust, języka i gardła mogący spowodować trudności w oddychaniu i połykaniu

Jeśli wystąpią powyższe objawy, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła śpiączka cukrzycowa
- jeśli u pacjenta występuje tak zwana cukrzycowa kwasica ketonowa, mogąca towarzyszyć cukrzycy. Objawy to szybka utrata wagi, nudności, wymioty.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub nerek
- jeśli pacjent przeszedł ostatnio zawał mięśnia sercowego, ma niewydolność układu krążenia lub zaburzenia układu krążenia, lub trudności z oddychaniem, które mogą być wynikiem zaburzeń serca
- jeśli pacjent ma ostre zakażenie lub jest odwodniony (utracił dużą ilość wody z organizmu)
- podczas karmienia piersią (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”)
- jeśli pacjent spożywa duże ilości alkoholu (zarówno codziennie, jak i od czasu do czasu) (patrz punkt: „Przyjmowanie Komboglyze z alkoholem”)
- jeśli pacjent będzie poddawany badaniu radiologicznemu z dożylnym podaniem środka kontrastowego. Należy poinformować o tym lekarza i przerwać stosowanie leku Komboglyze bezpośrednio przed badaniem radiologicznym i przez dwa lub więcej dni po badaniu, zależnie od czynności nerek pacjenta.

Nie należy stosować leku Komboglyze jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta. Jeśli pacjent nie jest pewien, powinien powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie przed zastosowaniem leku Komboglyze.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Komboglyze

Przed zastosowaniem leku Komboglyze należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie:

- o występowaniu cukrzycy typu 1 (organizm pacjenta nie produkuje insuliny). Leku Komboglyze nie należy stosować w leczeniu tej choroby,
- jeśli u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna na którykolwiek ze stosowanych wcześniej innych leków w celu właściwego kontrolowania stężenia cukru we krwi,
- jeśli pacjent ma zaburzenia odporności lub stosuje leki, które mogą zmniejszać odporność organizmu na zakażenia,
- jeśli pacjent poddawany będzie zabiegom chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym. Konieczne jest wtedy przerwanie stosowania leku Komboglyze na przynajmniej 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym i nie rozpoczynanie ponownego stosowania leku przed upływem kolejnych 48 godzin po zabiegu. Należy postępować zgodnie z zaleceniami lekarza przed odstawieniem i ponownym rozpoczęciem stosowania leku.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy ostrego zapalenia trzustki, takie jak uporczywy, silny ból brzucha, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Uszkodzenia skóry to typowe powikłania cukrzycy. Podczas stosowania saksagliptyny i niektórych leków przeciwcukrzycowych z tej samej grupy, obserwowano wysypki. Należy przestrzegać zaleceń dotyczących pielęgnacji skóry i stóp, przekazanych przez lekarza lub pielęgniarkę.

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta lub pacjent ma wątpliwości dotyczące stosowania, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku.

Badanie czynności nerek

Podczas terapii lekiem Komboglyze:

- lekarz będzie sprawdzał czynność nerek
- lekarz będzie wykonywał takie badanie przynajmniej raz w roku

Czynność nerek będzie kontrolowana częściej:

- u pacjentów w podeszłym wieku
- w przypadku nieprawidłowej czynności nerek (lub ryzyka pogorszenia czynności nerek).

Dzieci i młodzież

Nie jest zalecane stosowanie leku Komboglyze u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach. Dotyczy to również tych leków, które wydawane są bez recepty i leków roślinnych.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje:

- leki zawierające alkohol
- cymetydynę, stosowaną w leczeniu choroby żołądka
- ketokonazol, który jest stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych
- leki rozszerzające oskrzela (beta-2-agoniści), które są stosowane w astmie
- leki moczopędne, które zwiększają ilość wody wydalanej przez organizm
- diltiazem, który jest stosowany w celu obniżenia ciśnienia krwi
- ryfampicynę – antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń, takich jak gruźlica
- kortykosteroidy, które są stosowane w leczeniu stanów zapalnych w chorobach, takich jak astma i zapalenie stawów
- karbamazepinę, fenobarbital lub fenytoinę, które są stosowane w leczeniu drgawek (padaczki) lub przewlekłego bólu.

Jeśli pacjent stosuje którykolwiek z powyższych leków lub pacjent ma wątpliwości, powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Komboglyze.

Przyjmowanie Komboglyze z alkoholem

Unikać spożywania alkoholu podczas stosowania leku Komboglyze ponieważ alkohol może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4: „Możliwe działania niepożądane”).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub istnieje podejrzenie że jest w ciąży, nie powinna stosować leku Komboglyze. Lek Komboglyze może wywierać wpływ na dziecko.

Nie należy stosować leku Komboglyze, jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, dlatego, że metformina przenika w małych ilościach do mleka matki..

Zastosowanie każdego leku należy skonsultować z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Saksagliptyna i metformina mogą mieć nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, używania narzędzi i obsługi maszyn. Jednak jeśli u pacjenta występują zawroty głowy podczas stosowania leku Komboglyze, nie powinien prowadzić pojazdów, używać narzędzi ani obsługiwać maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK KOMBOGLYZE

Lek Komboglyze należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ile tabletek stosować

- Wielkość stosowanej dawki leku Komboglyze zależy od stanu pacjenta i aktualnie stosowanej dawki metforminy, i (lub) oddzielnie zażywanych tabletek saksagliptyny i metforminy. Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta, jaką dokładnie dawkę leku ma przyjmować.
- Zwykle stosowana dawka to jedna tabletka dwa razy na dobę.

Jak stosować lek Komboglyze

- Lek przyjmować doustnie.
- Lek stosować w czasie posiłków, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia rozstroju żołądka.

Dieta i wysiłek fizyczny

Aby właściwie kontrolować cukrzycę, należy kontynuować stosowanie diety i wysiłku fizycznego podczas stosowania leku. Ważne jest przestrzeganie zaleceń lekarza lub pielęgniarki odnośnie diety i wysiłku fizycznego. Szczególnie jeśli pacjent stosuje dietę cukrzycową kontrolującą masy ciała, powinien ją kontynuować podczas stosowania leku Komboglyze.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Komboglyze

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Komboglyze, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie zastosowania leku Komboglyze

- Jeśli pacjent zapomniał zażyć dawki leku Komboglyze, należy zażyć ją tak szybko, jak to możliwe. Jednak jeśli zbliża się pora zażycia kolejnej dawki leku, należy pominąć zapomnianą dawkę i przyjąć następną o zwykłej porze.
- Nie należy zażywać dawki podwójnej leku Komboglyze w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Komboglyze

Należy stosować lek Komboglyze, dopóki lekarz nie zaleci przerwania terapii. Pomoże to utrzymać właściwe stężenie cukru we krwi.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Komboglyze może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Metformina, jedna z substancji czynnych zawartych w Komboglyze, może bardzo rzadko (u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów) wywoływać ciężkie działania niepożądane zwane „kwasicą mleczanową”. Polega ona na zwiększeniu stężenia kwasu mlekowego we krwi, co może doprowadzić do śmierci. Kwasica mleczanowa jest chorobą wymagającą leczenia szpitalnego. Choroba ta występuje głównie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek.

Należy przerwać stosowanie leku Komboglyze i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią jakiegokolwiek wymienione poniżej objawy kwasicy mleczanowej:

- uczucie zimna i dyskomfortu
- nudności, wymioty lub ból brzucha
- nieuzasadniona utrata masy ciała
- kurcze mięśni
- przyspieszony oddech.

Inne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Komboglyze

Często (u 1 do 10 na 100 pacjentów)

- bóle głowy
- bóle mięśni
- wymioty i niestrawność
- zakażenia tkanek mających kontakt z moczem (układu moczowego)
- zakażenia górnych dróg oddechowych
- stan zapalny nosa lub gardła, tak jak przy przeziębieniu, ból gardła
- stan zapalny żołądka (zapalenie błony śluzowej żołądka) lub jelit, czasami spowodowane przez zakażenia (zapalenie żołądka i jelit)
- zakażenia zatok, czasami związane z uczuciem bólu i pełności z tyłu szczęki i oczu (zapalenie zatok).

Niezbyt często (u 1 do 10 na 1000 pacjentów)

- bóle stawów

- trudności z uzyskaniem lub podtrzymaniem erekcji (zaburzenia erekcji)

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania saksagliptyny w monoterapii:

Często:

- zawroty głowy
- zmęczenie

U niektórych pacjentów występowało niewielkie zmniejszenie liczby białych krwinek (limfocytów), co obserwowano w badaniu krwi. Dodatkowo, u niektórych pacjentów obserwowano wysypkę i inne reakcje skórne (nadwrażliwość) podczas stosowania saksagliptyny.

Po wprowadzeniu saksagliptyny do obrotu były zgłaszane dodatkowe działania niepożądane obejmujące ciężkie reakcje alergiczne (anafilaktyczne) i świąd twarzy, ust, języka i gardła mogące powodować trudności w oddychaniu i połykaniu. Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne, należy zaprzestać stosowania leku Komboglyze i natychmiast poinformować o tym lekarza. Lekarz może przepisać lek w celu leczenia alergii i inny lek w celu leczenia cukrzycy.

Zgłaszano (niezbyt często) przypadki zapalenia trzustki. Zapalenie trzustki może być ciężkie, przebiegające z zagrożeniem życia. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie i uporczywe bóle brzucha, z wymiotami lub bez, ponieważ mogą być objawem zapalenia trzustki.

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania metforminy w monoterapii:

Bardzo często (u 1. na 10 pacjentów)

- nudności, wymioty
- biegunka lub ból brzucha
- utrata apetytu

Często

- metaliczny posmak w ustach

Bardzo rzadko

- zmniejszone stężenie witaminy B₁₂
- zaburzenia czynności wątroby (zapalenie wątroby)
- zaczerwienienie skóry (wysypka) lub świąd

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK KOMBOGLYZE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Komboglyze po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze lub kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie należy stosować leku Komboglyze, jeśli kartonowe pudełko zostało uszkodzone lub widoczne są ślady uszkodzenia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Komboglyze

- Substancjami czynnymi leku są saksagliptyna i metforminy chlorowodorek. Jedna tabletka powlekana 2,5 mg / 850 mg zawiera 2,5 mg saksagliptyny w postaci chlorowodorku i 850 mg metforminy chlorowodorku.
- Inne składniki leku to
Rdzeń tabletki: powidon K30, magnezu stearynian.
Otoczka tabletki:
alkohol poliwinylowy, makrogol 3350, tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172).
Tusz: szelak, indygotyna - lak (E132).

Jak wygląda lek Komboglyze i co zawiera opakowanie

- Komboglyze 2,5 mg / 850 mg: jasnobrązowa do brązowej, dwuwypukła, okrągła tabletka powlekana, z nadrukiem z niebieskiego tuszu „2.5/850” z jednej strony i „4246” z drugiej strony.
- Lek Komboglyze dostępny jest w blisterach z folii aluminiowej. Lek Komboglyze jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 56, 60 tabletek powlekanych w blisterach bez perforacji, opakowaniach złożonych, zawierających 112 (2 opakowania po 56) i 196 (7 opakowań po 28) tabletek powlekanych w blisterach bez perforacji i w opakowaniu zawierającym 60 x 1 tabletek powlekanych w perforowanym blisterze jednostkowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny
Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM
S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg
BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM
S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELM KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELM KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO.
KGAA
Tel: + 49 89 121 42 0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z
O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB
PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími:
+ 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND)
ABPuh/
Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E. Τηλ: + 357 800
92666

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB
PHARMACEUTICALS LTD

Tel: + 371 750 21 85

Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 370 5 2790 762

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Komboglyze 2,5 mg / 1000 mg tabletki powlekane

saksagliptyna / metformina

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Komboglyze i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Komboglyze
3. Jak stosować lek Komboglyze
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Komboglyze
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK KOMBOGLYZE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Komboglyze zawiera dwie różne substancje czynne: saksagliptynę i metforminę.

Obie te substancje należą do grupy leków, zwanych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

W jakim celu stosuje się lek Komboglyze

Lek Komboglyze stosowany jest w leczeniu cukrzycy typu 2.

Jak działa lek Komboglyze

Saksagliptyna i metformina działają razem, w celu zapewnienia właściwej kontroli cukru we krwi. Zwiększają one stężenie insuliny po posiłkach; zmniejszają również ilość cukru wytworzonego w organizmie. Stosowane razem z dietą i wysiłkiem fizycznym pomagają zmniejszyć stężenie cukru we krwi.

Aby właściwie kontrolować cukrzycę, należy nadal stosować dietę i ćwiczenia fizyczne podczas przyjmowania leku. Ważne jest stosowanie się do zaleceń lekarza lub pielęgniarki, dotyczących diety i wysiłku fizycznego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU KOMBOGLYZE

Kiedy nie stosować leku Komboglyze

- jeśli pacjent ma uczulenie na saksagliptynę, metforminę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Komboglyze (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występowały ciężkie reakcje alergiczne (nadwrażliwość) na jakiegokolwiek podobne leki stosowane w celu regulacji stężenia glukozy we krwi. Objawy ciężkich reakcji alergicznych mogą obejmować:
 - wysypkę
 - powstawanie czerwonych plam na skórze (pokrzywka)
 - świąd twarzy, ust, języka i gardła mogący spowodować trudności w oddychaniu i połykaniu

Jeśli wystąpią się powyższe objawy, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła śpiączka cukrzycowa
- jeśli u pacjenta występuje tak zwana cukrzycowa kwasica ketonowa, mogąca towarzyszyć cukrzycy. Objawy jej to szybka utrata wagi, nudności, wymioty.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub nerek
- jeśli pacjent przeszedł ostatnio zawał mięśnia sercowego, ma niewydolność układu krążenia lub zaburzenia układu krążenia, lub trudności z oddychaniem, które mogą być wynikiem zaburzeń serca
- jeśli pacjent ma ostre zakażenie lub jest odwodniony (utracił dużą ilość wody z organizmu)
- podczas karmienia piersią (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”)
- jeśli pacjent spożywa duże ilości alkoholu (zarówno codziennie, jak i od czasu do czasu) (patrz punkt: „Przyjmowanie Komboglyze z alkoholem”)
- jeśli pacjent będzie poddawany badaniu radiologicznemu z dożylnym podaniem środka kontrastowego. Należy poinformować o tym lekarza i przerwać stosowanie leku Komboglyze bezpośrednio przed badaniem radiologicznym i przez dwa lub więcej dni po badaniu, zależnie od czynności nerek pacjenta.

Nie należy stosować leku Komboglyze jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta. Jeśli pacjent nie jest pewien, powinien powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie przed zastosowaniem leku Komboglyze.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Komboglyze

Przed zastosowaniem leku Komboglyze należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie:

- o występowaniu cukrzycy typu 1 (organizm pacjenta nie produkuje insuliny). Leku Komboglyze nie należy stosować w leczeniu tej choroby,
- jeśli u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna na którykolwiek ze stosowanych wcześniej innych leków w celu właściwego kontrolowania stężenia cukru we krwi,
- jeśli pacjent ma zaburzenia odporności lub stosuje leki, które mogą zmniejszać odporność organizmu na zakażenia,
- jeśli pacjent poddawany będzie zabiegom chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym. Konieczne jest wtedy przerwanie stosowania leku Komboglyze na przynajmniej 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym i nie rozpoczynanie ponownego stosowania leku przed upływem kolejnych 48 godzin po zabiegu. Należy postępować zgodnie z zaleceniami lekarza przed odstawieniem i ponownym rozpoczęciem stosowania leku.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy ostrego zapalenia trzustki, takie jak uporczywy, silny ból brzucha, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Uszkodzenia skóry, to typowe powikłania cukrzycy. Podczas stosowania saksagliptyny i niektórych leków przeciwcukrzycowych z tej samej grupy, obserwowano wysypki. Należy przestrzegać zaleceń dotyczących pielęgnacji skóry i stóp, przekazanych przez lekarza lub pielęgniarkę.

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta lub pacjent ma wątpliwości dotyczące stosowania, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku.

Badanie czynności nerek

Podczas terapii lekiem Komboglyze:

- lekarz będzie sprawdzał czynność nerek
- lekarz będzie wykonywał takie badanie przynajmniej raz w roku

Czynność nerek będzie kontrolowana częściej:

- u pacjentów w podeszłym wieku
- w przypadku nieprawidłowej czynności nerek (lub ryzyka pogorszenia czynności nerek).

Dzieci i młodzież

Nie jest zalecane stosowanie leku Komboglyze u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach. Dotyczy to również tych leków, które wydawane są bez recepty i leków roślinnych.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje:

- leki zawierające alkohol
- cymetydynę, stosowaną w leczeniu choroby żołądka
- ketokonazol, który jest stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych
- leki rozszerzające oskrzela (beta-2-agoniści), które są stosowane w astmie
- leki moczopędne, które zwiększają ilość wody wydalanej przez organizm
- diltiazem, który jest stosowany w celu obniżenia ciśnienia krwi
- ryfampicynę – antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń, takich jak gruźlica
- kortykosteroidy, które są stosowane w leczeniu stanów zapalnych w chorobach, takich jak astma i zapalenie stawów
- karbamazepinę, fenobarbital lub fenytoinę, które są stosowane w leczeniu drgawek (padaczki) lub przewlekłego bólu.

Jeśli pacjent stosuje którykolwiek z powyższych leków lub pacjent ma wątpliwości, powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Komboglyze.

Przyjmowanie Komboglyze z alkoholem

Unikać spożywania alkoholu podczas stosowania leku Komboglyze ponieważ alkohol może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4: „Możliwe działania niepożądane”).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub istnieje podejrzenie że jest w ciąży, nie powinna stosować leku Komboglyze. Lek Komboglyze może wywierać wpływ na dziecko.

Nie należy stosować leku Komboglyze, jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, dlatego, że metformina przenika w małych ilościach do mleka matki..

Zastosowanie każdego leku należy skonsultować z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Saksagliptyna i metformina mogą mieć nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, używania narzędzi i obsługi maszyn. Jednak jeśli u pacjenta występują zawroty głowy podczas stosowania leku Komboglyze, nie powinien prowadzić pojazdów, używać narzędzi ani obsługiwać maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK KOMBOGLYZE

Lek Komboglyze należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ile tabletek stosować

- Wielkość stosowanej dawki leku Komboglyze zależy od stanu pacjenta i aktualnie stosowanej dawki metforminy, i (lub) oddzielnie zażywanych tabletek saksagliptyny i metforminy. Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta, jaką dokładnie dawkę leku ma przyjmować.
- Zwykle stosowana dawka to jedna tabletka dwa razy na dobę.

Jak stosować lek Komboglyze

- Lek przyjmować doustnie.
- Lek stosować w czasie posiłków, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia rozstroju żołądka.

Dieta i wysiłek fizyczny

Aby właściwie kontrolować cukrzycę, należy kontynuować stosowanie diety i wysiłku fizycznego podczas stosowania leku. Ważne jest przestrzeganie zaleceń lekarza lub pielęgniarki odnośnie diety i wysiłku fizycznego. Szczególnie jeśli pacjent stosuje dietę cukrzycową kontrolującą masy ciała, powinien ją kontynuować podczas stosowania leku Komboglyze.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Komboglyze

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Komboglyze, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie zastosowania leku Komboglyze

- Jeśli pacjent zapomniał zażyć dawki leku Komboglyze, należy zażyć ją tak szybko, jak to możliwe. Jednak jeśli zbliża się pora zażycia kolejnej dawki leku, należy pominąć zapomnianą dawkę i przyjąć następną o zwykłej porze.
- Nie należy zażywać dawki podwójnej leku Komboglyze w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Komboglyze

Należy stosować lek Komboglyze, dopóki lekarz nie zaleci przerwania terapii. Pomoże to utrzymać właściwe stężenie cukru we krwi.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Komboglyze może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Metformina, jedna z substancji czynnych zawartych w Komboglyze, może bardzo rzadko (u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów) wywoływać ciężkie działania niepożądane zwane „kwasicą mleczanową”. Polega ona na zwiększeniu stężenia kwasu mlekowego we krwi, co może doprowadzić do śmierci. Kwasica mleczanowa jest chorobą wymagającą leczenia szpitalnego. Choroba ta występuje głównie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek.

Należy przerwać stosowanie leku Komboglyze i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią jakiegokolwiek wymienione poniżej objawy kwasicy mleczanowej:

- uczucie zimna i dyskomfortu
- nudności, wymioty lub ból brzucha
- nieuzasadniona utrata masy ciała
- kurcze mięśni
- przyspieszony oddech.

Inne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Komboglyze

Często (u 1 do 10 na 100 pacjentów)

- bóle głowy
- bóle mięśni
- wymioty i niestrawność
- zakażenia tkanek mających kontakt z moczem (układu moczowego)
- zakażenia górnych dróg oddechowych
- stan zapalny nosa lub gardła, tak jak przy przeziębieniu, ból gardła
- stan zapalny żołądka (zapalenie błony śluzowej żołądka) lub jelit, czasami spowodowane przez zakażenia (zapalenie żołądka i jelit)
- zakażenia zatok, czasami związane z uczuciem bólu i pełności z tyłu szczęki i oczu (zapalenie zatok).

Niezbyt często (u 1 do 10 na 1000 pacjentów)

- bóle stawów

- trudności z uzyskaniem lub podtrzymaniem erekcji (zaburzenia erekcji)

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania saksagliptyny w monoterapii:

Często:

- zawroty głowy
- zmęczenie

U niektórych pacjentów występowało niewielkie zmniejszenie liczby białych krwinek (limfocytów), co obserwowano w badaniu krwi. Dodatkowo, u niektórych pacjentów obserwowano wysypkę i inne reakcje skórne (nadwrażliwość) podczas stosowania saksagliptyny.

Po wprowadzeniu saksagliptyny do obrotu były zgłaszane dodatkowe działania niepożądane obejmujące ciężkie reakcje alergiczne (anafilaktyczne) i świąd twarzy, ust, języka i gardła mogące powodować trudności w oddychaniu i połykaniu. Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne, należy zaprzestać stosowania leku Komboglyze i natychmiast poinformować o tym lekarza. Lekarz może przepisać lek w celu leczenia alergii i inny lek w celu leczenia cukrzycy.

Zgłaszano (niezbyt często) przypadki zapalenia trzustki. Zapalenie trzustki może być ciężkie, przebiegające z zagrożeniem życia. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie i uporczywe bóle brzucha, z wymiotami lub bez, ponieważ mogą być objawem zapalenia trzustki.

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania metforminy w monoterapii:

Bardzo często (u 1. na 10 pacjentów)

- nudności, wymioty
- biegunka lub ból brzucha
- utrata apetytu

Często

- metaliczny posmak w ustach

Bardzo rzadko

- zmniejszone stężenie witaminy B12
- zaburzenia czynności wątroby (zapalenie wątroby)
- zaczerwienienie skóry (wysypka) lub świąd

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK KOMBOGLYZE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Komboglyze po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze lub kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie należy stosować leku Komboglyze, jeśli kartonowe pudełko zostało uszkodzone lub widoczne są ślady uszkodzenia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Komboglyze

- Substancjami czynnymi leku są saksagliptyna i metforminy chlorowodorek. Jedna tabletka powlekana 2,5 mg / 1000 mg zawiera 2,5 mg saksagliptyny w postaci chlorowodorku i 1000 mg metforminy chlorowodorku.
- Inne składniki leku to
Rdzeń tabletki: powidon K30, magnezu stearynian.
Otoczka tabletki:
alkohol poliwinylowy, makrogol, tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172).
Tusz: szelak, indygotyna - lak (E132).

Jak wygląda lek Komboglyze i co zawiera opakowanie

- Komboglyze 2,5 mg / 1000 mg: bladożółta do jasnożółtej, dwuwypukła, owalna tabletka powlekana, z nadrukiem z niebieskiego tuszu „2.5/1000” z jednej strony i „4247” z drugiej strony.
- Lek Komboglyze dostępny jest w blisterach z folii aluminiowej. Lek Komboglyze jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 56, 60, 112 i 196 tabletek powlekanych w blisterach bez perforacji i w opakowaniu zawierającym 60 x 1 tabletek powlekanych w perforowanym blisterze jednostkowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny
Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM
S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg
BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM
S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO.
KGAA
Tel: + 49 89 121 42 0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z
O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB
PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími:
+ 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND)
ABPuh/
Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E. Τηλ: + 357 800
92666

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB
PHARMACEUTICALS LTD

Tel: + 371 750 21 85

Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel: + 370 5 2790 762

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

