

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Komboglyze 2,5 mg/850 mg Filmtabletten
Komboglyze 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Komboglyze 2,5 mg/850 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 2,5 mg Saxagliptin (als Hydrochlorid) und 850 mg Metforminhydrochlorid.

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 2,5 mg Saxagliptin (als Hydrochlorid) und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Komboglyze 2,5 mg/850 mg Filmtabletten

Hellbraune bis braune, bikonvexe, runde Filmtabletten mit dem Aufdruck „2.5/850“ auf der einen und „4246“ auf der anderen Seite in blauer Tinte.

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten

Blassgelbe bis hellgelbe, bikonvexe, ovale Filmtabletten mit dem Aufdruck „2.5/1000“ auf der einen und „4247“ auf der anderen Seite in blauer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Komboglyze ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern:

- Bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind.
- In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich vorhandener Daten für verschiedene Kombinationen).
- Bei Patienten, die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene mit normaler Nierenfunktion (GFR \geq 90 ml/min)

Für Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis einer Metformin-Monotherapie unzureichend kontrolliert sind

Patienten, die mit Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, sollten eine Dosis dieses Arzneimittels erhalten, die der Tagesgesamtdosis von 5 mg Saxagliptin entspricht, dosiert als zweimal täglich 2,5 mg, zuzüglich der bereits eingenommenen Dosis Metformin.

Für Patienten, die von separaten Saxagliptin- und Metformin-Tabletten umgestellt werden

Patienten, die von separaten Saxagliptin- und Metformin-Tabletten umgestellt werden, sollten die Dosen von Saxagliptin und Metformin erhalten, die bereits eingenommen werden.

Für Patienten, die mit einer Zweifach-Kombinationstherapie aus Insulin und Metformin unzureichend kontrolliert sind, oder für Patienten, die mit einer Dreifach-Kombinationstherapie aus Insulin und separaten Metformin- und Saxagliptin-Tabletten ausreichend kontrolliert sind.

Die Dosis dieses Arzneimittels sollte 2,5 mg Saxagliptin zweimal täglich (5 mg Tagesgesamtdosis) und eine Metformin-Dosis ähnlich der bereits eingenommenen Dosis bereitstellen. Wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit Insulin angewendet wird, kann es erforderlich sein, die Insulin-Dosis zu reduzieren, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Für Patienten, die mit einer Zweifach-Kombinationstherapie aus einem Sulfonylharnstoff und Metformin unzureichend kontrolliert sind, oder für Patienten, die von einer Dreifach-Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metformin und einem Sulfonylharnstoff als separate Tabletten umgestellt werden.

Die Dosis dieses Arzneimittels sollte 2,5 mg Saxagliptin zweimal täglich (5 mg Tagesgesamtdosis) und eine Metformin-Dosis ähnlich der bereits eingenommenen Dosis bereitstellen. Wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff angewendet wird, kann es erforderlich sein, die Sulfonylharnstoff-Dosis zu reduzieren, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Für Patienten, die mit einer Zweifach-Kombinationstherapie aus Dapagliflozin und Metformin unzureichend kontrolliert sind, oder für Patienten, die von einer Dreifach-Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metformin und Dapagliflozin als separate Tabletten umgestellt werden.

Die Dosis dieses Arzneimittels sollte 2,5 mg Saxagliptin zweimal täglich (5 mg Tagesgesamtdosis) und eine Metformin-Dosis ähnlich der bereits eingenommenen Dosis bereitstellen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 60-89 ml/min) wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Vor Beginn der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln und danach mindestens einmal jährlich sollte die GFR ermittelt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer weiteren Progression der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten sollte die Nierenfunktion häufiger, z. B. alle 3-6 Monate, kontrolliert werden. Die maximale Tagesdosis von Metformin sollte möglichst auf 2-3 Dosen pro Tag aufgeteilt werden. Bevor die Einleitung einer Behandlung mit Komboglyze bei Patienten mit einer GFR $<$ 60 ml/min erwogen wird, sollten Faktoren, die das Risiko einer Laktatazidose erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4), überprüft werden.

Falls keine angemessene Stärke von Komboglyze erhältlich ist, sollten statt der Fixdosiskombination die Einzelsubstanzen angewendet werden.

Tabelle 1 Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

GFR ml/min	Metformin	Saxagliptin
60-89	Die maximale Tagesdosis beträgt 3000 mg. Eine Dosisreduktion kann in Abhängigkeit von der Abnahme der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.	Die tägliche Maximaldosis beträgt 5 mg.
45-59	Die maximale Tagesdosis beträgt 2000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	Die tägliche Maximaldosis beträgt 5 mg.
30-44	Die maximale Tagesdosis beträgt 1000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	Die tägliche Maximaldosis beträgt 2,5 mg.
< 30	Metformin ist kontraindiziert.	Die tägliche Maximaldosis beträgt 2,5 mg.

Eingeschränkte Leberfunktion

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5) angewendet werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Da Metformin und Saxagliptin über die Nieren ausgeschieden werden, sollte dieses Arzneimittel bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist notwendig, um eine Metformin-assoziierte Laktatazidose zu verhindern, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Komboglyze sollte zweimal täglich zu einer Mahlzeit eingenommen werden, um die mit Metformin verbundenen gastrointestinalen Nebenwirkungen zu vermindern.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder eine Vorgeschichte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen jeglichen Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP4)-Inhibitor einschließlich einer anaphylaktischen Reaktion, eines anaphylaktischen Schocks und Angioödem (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8);
- Jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose);
- Diabetisches Präkoma;
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2);
- Akute Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können, wie:
 - Dehydratation,
 - schwere Infektion,
 - Schock;
- Eine akute oder chronische Erkrankung, die zu einer Gewebhypoxie führen kann, wie:

- Herz- oder Lungeninsuffizienz,
- kürzlich stattgefundenener Myokardinfarkt,
- Schock;
- Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5);
- Akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus (siehe Abschnitt 4.5);
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Komboglyze sollte bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus oder zur Behandlung einer Diabetes-bedingten Ketoazidose nicht angewendet werden.

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von DPP4-Inhibitoren wurde mit dem Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang gebracht. Die Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden: persistierende, starke Abdominalschmerzen. Besteht Verdacht auf eine Pankreatitis, muss dieses Arzneimittel abgesetzt werden. Wenn eine akute Pankreatitis bestätigt wird, darf die Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht wieder aufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Im Rahmen der Erfahrungen mit Saxagliptin seit Markteinführung sind Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden.

Laktatazidose

Laktatazidose, eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation, tritt am häufigsten bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder kardiorespiratorischer Erkrankung oder Sepsis auf. Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zur Kumulation von Metformin, die das Risiko einer Laktatazidose erhöht.

In Fällen von Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen, Fieber oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme) sollte Komboglyze vorübergehend abgesetzt und möglichst Kontakt mit einem Arzt aufgenommen werden.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion akut beeinträchtigen können (wie z. B. Antihypertonika, Diuretika und NSARs) sollte bei mit Metformin behandelten Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden. Weitere Risikofaktoren für eine Laktatazidose sind übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung, schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Laktatazidose verursachen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten und/oder ihre Betreuer sollten auf das Risiko einer Laktatazidose hingewiesen werden. Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Asthenie und Hypothermie, gefolgt von Koma. Bei vermuteten Symptomen muss der Patient die Einnahme von Metformin beenden und umgehend einen Arzt aufsuchen. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes (< 7,35), erhöhte Laktatplasmaspiegel (> 5 mmol/l) sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten.

Nierenfunktion

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird, sollte die Nierenfunktion überprüft werden:

- Vor Beginn der Therapie und danach in regelmäßigen Abständen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).
- Mindestens 2- bis 4-mal pro Jahr, wenn sich die Nierenfunktion mit entsprechenden GFR-Werten einer moderaten Nierenfunktionsstörung nähert sowie bei älteren Patienten.
- Die Dosis bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion, die eine GFR \geq 30 bis < 45 ml/min haben, beträgt 2,5 mg/1000 mg oder 2,5 mg/850 mg einmal täglich, sofern keine

anderen Bedingungen vorliegen, die das Risiko einer Laktatazidose erhöhen können. Der Beginn einer Therapie wird bei diesen Patienten nicht empfohlen. Die Behandlung kann bei gut informierten Patienten unter engmaschiger Überwachung fortgesetzt werden.

- Metformin darf bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min nicht angewendet werden und sollte in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei älteren Patienten ist eine verminderte Nierenfunktion häufig und asymptomatisch. Besondere Vorsicht ist in Situationen geboten, in denen die Nierenfunktion beeinträchtigt werden kann, z. B. bei Beginn einer antihypertensiven oder diuretischen Therapie, oder zu Beginn einer Behandlung mit einem NSAR.

Chirurgische Eingriffe

Komboglyze muss zur Zeit einer Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat.

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel kann zu einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie führen. Dies kann eine Metformin-Kumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Die Behandlung mit Komboglyze muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Hauterkrankungen

In nichtklinischen toxikologischen Studien mit Saxagliptin wurde über ulzerative und nekrotische Hautläsionen an den Extremitäten von Affen berichtet (siehe Abschnitt 5.3). In klinischen Studien wurde keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet. Nach Markteinführung wurde über Hautausschlag in der Klasse der DPP-4-Inhibitoren berichtet. Hautausschlag wird zudem als ein unerwünschtes Ereignis (UE) von Saxagliptin beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Daher wird im Rahmen der Routinebetreuung von Diabetes-Patienten eine Überwachung hinsichtlich Hauterkrankungen, wie z. B. Blasenbildung, Ulzeration oder Hautausschlag empfohlen.

Bullöses Pemphigoid

Für die Anwendung von DPP-4-Inhibitoren, einschließlich Saxagliptin, wurden nach Markteinführung Fälle von bullösem Pemphigoid berichtet, die eine Hospitalisierung erforderlich machten. In den berichteten Fällen sprachen die Patienten typischerweise auf eine topische oder systemische immunsuppressive Behandlung sowie das Absetzen des DPP-4-Inhibitors an. Wenn ein Patient während der Behandlung mit Saxagliptin Blasen oder Erosionen entwickelt und ein bullöses Pemphigoid vermutet wird, sollte dieses Arzneimittel abgesetzt und erwogen werden, den Patienten für die Behandlung und Diagnose an einen Dermatologen zu überweisen (siehe Abschnitt 4.8).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Da dieses Arzneimittel Saxagliptin enthält, darf es nicht bei Patienten angewendet werden, die schon einmal eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion gegen einen Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Inhibitor hatten.

Im Rahmen der Erfahrungen seit Markteinführung, einschließlich Spontanberichten und klinischen Studien, wurden folgende Nebenwirkungen während der Anwendung von Saxagliptin gemeldet: schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich einer anaphylaktischen Reaktion, eines anaphylaktischen Schocks und Angioödem. Wenn eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion gegen Saxagliptin vermutet wird, ist dieses Arzneimittel abzusetzen, andere potenzielle Ursachen für das Ereignis sind zu bewerten und eine alternative Diabetes-Behandlung ist einzuleiten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Veränderung des klinischen Zustands von Patienten mit zuvor kontrolliertem Typ-2-Diabetes

Da dieses Arzneimittel Metformin enthält, sollte ein mit Komboglyze zuvor gut kontrollierter Typ-2-Diabetes-Patient, der abnorme Laborwerte oder klinische Erkrankungen (insbesondere unklare oder schlecht zu definierende Erkrankungen) entwickelt, umgehend auf eine Ketoazidose oder Laktatazidose hin untersucht werden. Die Bewertung sollte Serum-Elektrolyte und Ketone, Blutzucker und, falls indiziert, Blut-pH-Wert, Laktat-, Pyruvat- und Metformin-Spiegel umfassen. Sollte eine Azidose in jeglicher Form auftreten, muss dieses Arzneimittel sofort abgesetzt werden und andere geeignete korrektive Maßnahmen sind zu ergreifen.

Herzinsuffizienz

In der SAVOR-Studie wurde ein geringer Anstieg der Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz bei mit Saxagliptin behandelten Patienten gegenüber Placebo beobachtet, obwohl ein kausaler Zusammenhang nicht festgestellt werden konnte (siehe Abschnitt 5.1). Vorsicht ist geboten, wenn dieses Arzneimittel bei Patienten angewendet wird, die bekannte Risikofaktoren für eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz haben, wie zum Beispiel Herzinsuffizienz oder mäßige bis schwere Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer Herzinsuffizienz informiert und angehalten werden, derartige Symptome umgehend zu berichten.

Arthralgie

In Bezug auf DPP4-Inhibitoren wurde nach Markteinführung über Gelenkschmerzen berichtet, die auch stark sein können (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten verspürten eine Linderung der Symptome nach Absetzen des Arzneimittels und bei einigen Patienten traten die Symptome bei erneuter Einnahme desselben oder eines anderen DPP4-Inhibitors wieder auf. Nach Beginn der Behandlung können die Symptome rasch oder erst nach einer längeren Behandlungsdauer einsetzen. Sollte sich ein Patient mit starken Gelenkschmerzen vorstellen, sollte die Weiterführung der Behandlung individuell beurteilt werden.

Immunsupprimierte Patienten

Immunsupprimierte Patienten, wie Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, oder Patienten, bei denen das humane Immunschwächesyndrom diagnostiziert wurde, sind im klinischen Programm von Saxagliptin nicht untersucht worden. Daher ist die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Saxagliptin bei diesen Patienten nicht bekannt.

Anwendung mit potenten CYP3A4-Induktoren

Die Anwendung von CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Saxagliptin reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen Hypoglykämien verursachen

Insulin und Sulfonylharnstoffe sind bekannt dafür, Hypoglykämien auszulösen. Um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, kann es deshalb erforderlich sein, die Dosis des Insulins oder des Sulfonylharnstoffs bei Kombination mit Komboglyze zu reduzieren.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Saxagliptin (2,5 mg zweimal täglich) und Metformin (1000 mg zweimal täglich) veränderte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes weder die Pharmakokinetik von Saxagliptin noch die von Metformin wesentlich.

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen für Komboglyze durchgeführt. Die folgenden Aussagen geben die für die einzelnen Wirkstoffe verfügbaren Informationen wieder.

Saxagliptin

Die unten beschriebenen klinischen Daten deuten darauf hin, dass das Risiko für klinisch relevante Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln gering ist.

Die Metabolisierung von Saxagliptin wird hauptsächlich durch Cytochrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5) vermittelt. In *in-vitro*-Studien inhibierten Saxagliptin und sein Hauptmetabolit weder CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4, noch induzierten sie CYP1A2, 2B6, 2C9 oder 3A4. In Studien mit gesunden Probanden veränderte sich weder die Pharmakokinetik von Saxagliptin noch die seines Hauptmetaboliten bedeutsam durch Metformin, Glibenclamid, Pioglitazon, Digoxin, Simvastatin, Omeprazol, Antazida oder Famotidin. Darüber hinaus wurde die Pharmakokinetik von Metformin, Glibenclamid, Pioglitazon, Digoxin, Simvastatin, den wirksamen Bestandteilen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (Ethinylestradiol und Norgestimat), Diltiazem oder Ketoconazol durch Saxagliptin nicht wesentlich verändert.

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin mit dem moderaten CYP3A4/5-Inhibitor Diltiazem erhöhte die C_{\max} - und AUC-Werte von Saxagliptin um 63 % bzw. das 2,1-Fache und die entsprechenden Werte für den aktiven Metaboliten wurden dabei um 44 % bzw. 34 % gesenkt.

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin mit dem starken CYP3A4/5-Inhibitor Ketoconazol erhöhte die C_{\max} - und AUC-Werte von Saxagliptin um 62 % bzw. das 2,5-Fache, und die entsprechenden Werte für den aktiven Metaboliten wurden dabei um 95 % bzw. 88 % gesenkt.

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin mit dem starken CYP3A4/5-Induktor Rifampicin senkte die C_{\max} - und AUC-Werte von Saxagliptin um 53 % bzw. 76 %. Die Exposition des aktiven Metaboliten und die Hemmung der Plasma-DPP4-Aktivität wurden über ein Dosisintervall nicht durch Rifampicin beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und anderen CYP3A4/5-Induktoren als Rifampicin (wie z. B. Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital und Phenytoin) wurde nicht untersucht und kann zu erniedrigten Plasmakonzentrationen von Saxagliptin und einer erhöhten Konzentration seines Hauptmetaboliten führen. Die Blutzuckerkontrolle sollte sorgfältig bewertet werden, wenn Saxagliptin gleichzeitig mit einem starken CYP3A4-Induktor angewendet wird.

Die Auswirkungen von Rauchen, Diät, pflanzlichen Mitteln und Alkoholkonsum auf die Pharmakokinetik von Saxagliptin wurden nicht speziell untersucht.

Metformin

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Kationische Substanzen, die durch renale tubuläre Sekretion ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin), können durch Konkurrenz um gemeinsame renale tubuläre Transportsysteme mit Metformin interagieren. Eine an sieben normalen, gesunden Probanden durchgeführte Studie ergab, dass Cimetidin, 400 mg zweimal täglich angewendet, die systemische Exposition (AUC) von Metformin um 50 % und die C_{\max} -Werte um 81 % erhöhte. Daher sollten eine enge Überwachung der Blutzuckerkontrolle, eine Dosisanpassung innerhalb der empfohlenen Dosierung sowie eine Änderung der Diabetesbehandlung in Betracht gezogen werden, wenn kationische Arzneimittel, die durch renale tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, gleichzeitig angewendet werden.

Alkohol

Alkoholvergiftung ist durch den Wirkstoff Metformin in Kombiglyze mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose assoziiert, insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4). Der Konsum von Alkohol und alkoholhaltigen Arzneimitteln sollte vermieden werden.

Jodhaltige Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung von jodierten Kontrastmitteln kann zu Kontrastmittel-induzierter Nephropathie führen, aus der sich eine Metformin-Akkumulation und ein erhöhtes Risiko für eine

Laktatazidose ergeben können. Die Behandlung mit Komboglyze muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist

Glukokortikoide (systemisch und lokal angewendet), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Aktivität. Der Patient sollte darüber informiert und häufigere Blutzuckermessungen sollten vorgenommen werden, vor allem zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln. Falls erforderlich, sollte die Dosis des anti-hyperglykämischen Arzneimittels während der Therapie mit dem anderen Arzneimittel sowie nach dessen Absetzen angepasst werden.

Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z. B. NSARs einschließlich selektiver Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Metformin ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Komboglyze oder Saxagliptin wurde bei schwangeren Frauen nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei hohen Dosierungen von Saxagliptin allein oder in Kombination mit Metformin gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Eine begrenzte Datenmenge deutet darauf hin, dass die Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen nicht mit einem erhöhten Risiko von angeborenen Missbildungen verbunden ist. Tierstudien mit Metformin weisen nicht auf schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale oder fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3). Dieses Arzneimittel sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn die Patientin wünscht, schwanger zu werden, oder wenn eine Schwangerschaft eintritt, sollte die Behandlung mit diesem Arzneimittel abgesetzt und so schnell wie möglich zu einer Insulin-Behandlung gewechselt werden.

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben eine Ausscheidung von Saxagliptin und/oder Metaboliten und Metformin in die Milch gezeigt. Es ist nicht bekannt, ob Saxagliptin in die Muttermilch übergeht, aber Metformin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Dieses Arzneimittel darf daher bei Frauen, die stillen, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Die Wirkung von Saxagliptin auf die Fruchtbarkeit des Menschen wurde nicht untersucht. Auswirkungen auf die Fertilität wurden an männlichen und weiblichen Ratten bei hohen Dosen, die zu offenkundigen Anzeichen von Toxizität führten, beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Für Metformin haben tierexperimentelle Studien keine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Saxagliptin oder Metformin haben einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Fahren oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass in Studien mit Saxagliptin über Schwindel berichtet wurde. Des Weiteren sollten Patienten auf das Risiko einer Hypoglykämie aufmerksam gemacht werden, wenn Komboglyze in Kombination mit anderen Antidiabetika angewendet wird, die bekanntermaßen eine Hypoglykämie verursachen können (z. B. Insulin, Sulfonylharnstoffe).

4.8 Nebenwirkungen

Es wurden keine therapeutischen klinischen Studien mit Komboglyze-Tabletten durchgeführt, jedoch wurde die Bioäquivalenz von Komboglyze mit gleichzeitig angewendetem Saxagliptin und Metformin nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Saxagliptin

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

4.148 Patienten mit Typ-2-Diabetes, darunter 3.021 mit Saxagliptin behandelte Patienten, wurden zur Untersuchung der Wirkungen von Saxagliptin auf die Blutzuckerkontrolle in sechs doppelblinde, kontrollierte klinische Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien randomisiert. In randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien (einschließlich Erfahrungen im Rahmen der Entwicklung und nach Markteinführung) wurden über 17.000 Typ-2-Diabetes-Patienten mit Saxagliptin behandelt.

In einer gepoolten Analyse von 1.681 Patienten mit Typ-2-Diabetes, darunter 882 mit Saxagliptin 5 mg behandelte Patienten, die in fünf doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien zur Untersuchung der Wirkungen von Saxagliptin auf die Blutzuckerkontrolle randomisiert wurden, war die Gesamthäufigkeit von UEs bei Patienten, die mit Saxagliptin 5 mg behandelt wurden, ähnlich der von Placebo. Ein Abbruch der Therapie aufgrund von UEs war bei Patienten, die Saxagliptin 5 mg erhielten, im Vergleich zu Placebo höher (3,3 % im Vergleich zu 1,8 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die für ≥ 5 % der mit Saxagliptin 5 mg behandelten Patienten und häufiger als für mit Placebo behandelte Patienten berichtet wurden oder die für ≥ 2 % der mit Saxagliptin 5 mg behandelten Patienten und ≥ 1 % häufiger im Vergleich zu Placebo berichtet wurden, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) oder sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2 Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklassen

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Behandlungsregime Saxagliptin mit Metformin ¹
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektion der oberen Atemwege	Häufig
Harnwegsinfektion	Häufig
Gastroenteritis	Häufig
Sinusitis	Häufig
Nasopharyngitis	Häufig ²
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erbrechen	Häufig

¹Schließt Saxagliptin in der *Add-on*-Kombination mit Metformin und der initialen Kombination mit Metformin ein.

²Nur in der initialen Kombinationstherapie.

Erfahrungen seit Markteinführung aus klinischen Studien und Spontanberichten

Tabelle 3 zeigt zusätzliche Nebenwirkungen, die im Rahmen der Erfahrungen mit Saxagliptin seit Markteinführung gemeldet worden sind. Die Häufigkeiten basieren auf Erfahrungen aus klinischen Studien.

Tabelle 3 Häufigkeit zusätzlicher Nebenwirkungen nach Systemorganklassen

Systemorganklasse	Häufigkeit von Nebenwirkungen¹
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Nebenwirkung	
Übelkeit	Häufig
Pankreatitis	Gelegentlich
Obstipation	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	
Überempfindlichkeitsreaktionen ² (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	Gelegentlich
Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischen Schocks (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Angioödem (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	Selten
Dermatitis	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich
Hautausschlag ²	Häufig
Urtikaria	Gelegentlich
Bullöses Pemphigoid	Nicht bekannt

¹ Die Schätzungen für die Häufigkeiten basieren auf einer gepoolten Analyse der klinischen Studien für die Saxagliptin-Monotherapie, die *add-on*-Kombination mit Metformin und die initiale Kombination mit Metformin, die *add-on*-Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und die *add-on*-Kombination mit einem Thiazolidindion.

² Diese Nebenwirkungen wurden auch in klinischen Studien vor der Zulassung identifiziert, entsprechen aber nicht den Kriterien der Tabelle 2.

Ergebnisse der SAVOR-Studie

Die SAVOR-Studie schloss 8.240 Patienten ein, die mit Saxagliptin 5 mg oder 2,5 mg einmal täglich behandelt wurden, sowie 8.173 Patienten, die Placebo erhielten. In dieser Studie war die Gesamthäufigkeit von UEs bei Patienten, die mit Saxagliptin behandelt wurden, ähnlich der von Placebo (72,5 % bzw. 72,2 %).

Die Häufigkeit von gesicherten Pankreatitis-Ereignissen betrug in der *Intent-to-Treat-Population* sowohl bei den Patienten, die mit Saxagliptin behandelt wurden, als auch bei den mit Placebo behandelten Patienten 0,3 %.

Die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen betrug sowohl bei den mit Saxagliptin als auch bei den mit Placebo behandelten Patienten 1,1 %.

Die Gesamthäufigkeit der berichteten Hypoglykämiefälle (aufgezeichnet in täglichen Patiententagebüchern) betrug 17,1 % bei den mit Saxagliptin behandelten Patienten und 14,8 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Während der Behandlung war der Prozentsatz an Patienten mit berichteten schweren Hypoglykämie-Ereignissen (definiert als Ereignis, bei dem Hilfe von einer anderen Person erforderlich war) in der Saxagliptin-Gruppe größer als in der Placebo-Gruppe (2,1 % bzw. 1,6 %). Das erhöhte Risiko der gesamten Hypoglykämiefälle sowie der schweren Hypoglykämiefälle, das in der mit Saxagliptin behandelten Gruppe beobachtet wurde, trat hauptsächlich bei Personen auf, die zu Studienbeginn mit Sulfonylharnstoff behandelt wurden. Es trat

nicht bei Personen auf, die zu Studienbeginn mit einer Insulin- oder Metformin-Monotherapie behandelt wurden. Das erhöhte Risiko der gesamten und der schweren Hypoglykämiefälle wurde hauptsächlich bei Patienten mit einem HbA_{1c}-Ausgangswert < 7 % beobachtet.

Über eine erniedrigte Lymphozytenanzahl wurde bei 0,5 % der mit Saxagliptin behandelten Patienten und bei 0,4 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz trat häufiger in der Saxagliptin-Gruppe (3,5 %) als in der Placebo-Gruppe (2,8 %) auf, mit einer nominal statistischen Signifikanz zugunsten von Placebo [Hazard Ratio (HR)=1,27; 95 % Konfidenzintervall (KI) 1,07; 1,51; p=0,007]. Siehe auch Abschnitt 5.1.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

UEs, für die der Prüfarzt zumindest einen möglichen Zusammenhang mit dem Arzneimittel in Betracht zog und die bei mindestens zwei weiteren mit Saxagliptin 5 mg behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe berichtet wurden, werden im Folgenden, unterteilt nach Behandlungsregimen, beschrieben.

In der Monotherapie: Schwindel (häufig) und Erschöpfung (häufig).

In der *Add-on*-Therapie mit Metformin: Dyspepsie (häufig) und Myalgie (häufig).

In der initialen Kombination mit Metformin: Gastritis (häufig), Arthralgie* (gelegentlich), Myalgie (gelegentlich) und erektile Dysfunktion (gelegentlich).

In der *Add-on*-Therapie zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff: Schwindel (häufig), Erschöpfung (häufig) und Flatulenz (häufig).

* Über Arthralgie wurde auch im Rahmen der Beobachtung nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Hypoglykämie

Als Basis für die Nebenwirkung Hypoglykämie dienten alle Berichte über Hypoglykämie; eine gleichzeitige Glukosemessung war nicht erforderlich. Die Häufigkeit der berichteten Hypoglykämiefälle unter Saxagliptin 5 mg gegenüber Placebo, als *Add-on*-Therapie mit Metformin gegeben, betrug 5,8 % gegenüber 5 %. Die Häufigkeit der berichteten Hypoglykämiefälle betrug 3,4 % bei nicht-vorbehandelten Patienten, denen Saxagliptin 5 mg plus Metformin gegeben wurde, und 4,0 % bei Patienten, denen nur Metformin gegeben wurde. Im Rahmen der *Add-on*-Therapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin) betrug die Gesamthäufigkeit berichteter Hypoglykämiefälle 18,4 % unter Saxagliptin 5 mg und 19,9 % unter Placebo.

Im Rahmen der *Add-on*-Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff betrug die Gesamthäufigkeit berichteter Hypoglykämien 10,1 % unter Saxagliptin 5 mg und 6,3 % unter Placebo.

Untersuchungen

In allen klinischen Studien war die Häufigkeit von UEs in Bezug auf Labor-Parameter bei Patienten, die Saxagliptin 5 mg bzw. Placebo erhielten, ähnlich. Es wurde eine leichte Abnahme der absoluten Lymphozytenanzahl beobachtet. In der Placebo-kontrollierten gepoolten Analyse wurde, ausgehend von einer mittleren absoluten Lymphozytenanzahl von etwa 2200 Zellen/ μ l, eine mittlere Abnahme von etwa 100 Zellen/ μ l im Vergleich zu Placebo beobachtet. Die mittlere absolute Lymphozytenanzahl blieb bei einer täglichen Anwendung über eine Dauer von bis zu 102 Wochen stabil. Die Abnahme der Lymphozytenanzahl war nicht mit klinisch relevanten Nebenwirkungen verbunden. Die klinische Signifikanz dieser Abnahme der Lymphozytenzahl im Verhältnis zu Placebo ist nicht bekannt.

Metformin

Daten aus klinischen Studien und nach Markteinführung

Tabelle 4 stellt Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und nach Häufigkeitskategorie dar. Die Häufigkeitskategorien basieren auf den Informationen, die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Metformin in der Europäischen Union verfügbar sind.

Tabelle 4 Häufigkeit der Nebenwirkungen von Metformin, die in klinischen Studien und aus Daten seit Markteinführung bestimmt wurde

Systemorganklasse	Häufigkeit
Nebenwirkung	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Laktatazidose	Sehr selten
Vitamin-B12-Mangel ¹	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	
Metallischer Geschmack	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gastrointestinale Symptome ²	Sehr häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	
Leberfunktionsstörungen, Hepatitis	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Urtikaria, Erythem, Juckreiz	Sehr selten

¹ Die langfristige Behandlung mit Metformin ist mit einer Abnahme der Vitamin-B12-Resorption in Verbindung gebracht worden, die sehr selten zu einem klinisch signifikanten Vitamin-B12-Mangel führen kann (z. B. megaloblastische Anämie).

² Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen und Appetitlosigkeit treten meist zu Beginn der Therapie auf und bilden sich in den meisten Fällen spontan zurück.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bezüglich einer Überdosierung mit Komboglyze liegen keine Daten vor.

Saxagliptin

Bei einer täglichen oralen Dosis von bis zu 400 mg über 2 Wochen (entspricht dem 80-Fachen der empfohlenen Dosis) hat sich Saxagliptin als gut verträglich, ohne klinisch bedeutsamen Effekt auf das QTc-Intervall oder die Herzfrequenz, erwiesen. Im Falle einer Überdosierung sollte in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten eine angemessene supportive Behandlung erfolgen. Saxagliptin und sein Hauptmetabolit können mittels Hämodialyse eliminiert werden (23 % der Dosis über 4 Stunden).

Metformin

Eine starke Überdosierung oder die begleitenden Risiken von Metformin können zu einer Laktatazidose führen. Eine Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss im Krankenhaus behandelt werden. Die effektivste Methode, um Laktat und Metformin zu entfernen, ist die Hämodialyse.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD10.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Komboglyze kombiniert zwei anti-hyperglykämische Arzneimittel mit komplementären Wirkmechanismen, um die glykämische Kontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu verbessern: Saxagliptin, ein Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4-)Inhibitor, und Metforminhydrochlorid, ein Vertreter der Klasse der Biguanide.

Saxagliptin

Saxagliptin ist ein hoch potenter (K_i-Wert: 1,3 nM), selektiver, reversibler, kompetitiver DPP-4-Inhibitor. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes führte die Gabe von Saxagliptin zu einer 24-stündigen Hemmung der DPP-4-Enzymaktivität. Nach einer oralen Glukoseapplikation führte diese DPP-4-Hemmung zu einem 2- bis 3-fachen Anstieg der zirkulierenden Spiegel von aktiven Inkretinhormonen, einschließlich des *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) und des *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP), verringerten Glucagonkonzentrationen und einer erhöhten glukoseabhängigen Beta-Zell-Sensitivität, die zu höheren Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen führte. Der Anstieg der Insulinausschüttung durch die pankreatischen Beta-Zellen und die Abnahme der Glucagonausschüttung durch die pankreatischen Alpha-Zellen waren mit niedrigeren Nüchtern-Glukosekonzentrationen und einem geringeren Glukoseauschlag nach einer oralen Glukoseapplikation oder einer Mahlzeit verbunden. Saxagliptin verbessert die Blutzuckerkontrolle, indem es die Nüchtern- und postprandialen Glukosekonzentrationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes senkt.

Metformin

Metformin ist ein Biguanid mit anti-hyperglykämischen Effekten, das sowohl den basalen als auch den postprandialen Blutzuckerspiegel senkt. Es stimuliert die Insulinsekretion nicht und erzeugt daher keine Hypoglykämie.

Metformin kann über drei Mechanismen wirken:

- durch Verminderung der hepatischen Glukoseproduktion mittels Hemmung der Glukoneogenese und der Glycogenolyse in der Muskulatur;
- durch maßvolle Erhöhung der Insulinsensitivität und Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung;
- durch Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glycogensynthese durch seine Wirkung auf die Glycogensynthase. Metformin erhöht die Transportkapazität von spezifischen Arten membranständiger Glukosetransporter (GLUT-1 und GLUT-4).

Unabhängig von seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel wirkt Metformin begünstigend auf den Fettstoffwechsel beim Menschen. Dies wurde in therapeutischer Dosierung in kontrollierten mittel- oder langfristigen klinischen Studien nachgewiesen: Metformin senkt das Gesamtcholesterin, die LDLc- und die Triglyzerid-Spiegel.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien (einschließlich Erfahrungen im Rahmen der Entwicklung und nach Markteinführung) wurden über 17.000 Typ-2-Diabetes-Patienten mit Saxagliptin behandelt.

Saxagliptin in Kombination mit Metformin zur Blutzuckerkontrolle

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und Metformin wurde bei Patienten mit Typ-2-Diabetes untersucht, die mit Metformin allein unzureichend kontrolliert waren, und bei nicht vorbehandelten Patienten, die mit Diät und Bewegung allein unzureichend kontrolliert waren. Die Behandlung mit Saxagliptin 5 mg einmal täglich führte zu klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserungen der Hämoglobin-A1c- (HbA_{1c}-) Werte, der Nüchtern-Plasmaglukose-Werte (*fasting plasma glucose*, FPG) und der postprandialen Glukose-(PPG-) Werte im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Metformin (Initial- oder *Add-on*-Therapie). Senkungen der A_{1c}-Werte wurden in allen Subgruppen einschließlich Geschlecht, Alter, Rasse und BMI-Ausgangswert beobachtet. Die Abnahme des Körpergewichts in den Behandlungsgruppen, denen Saxagliptin in Kombination mit Metformin gegeben wurde, war ähnlich wie in den Gruppen, denen nur Metformin gegeben wurde. Im Vergleich zu Metformin allein wurde Saxagliptin plus Metformin nicht mit signifikanten Veränderungen der Nüchtern-Serumlipid-Werte bezogen auf den Ausgangswert in Verbindung gebracht.

Saxagliptin in der Add-on-Therapie mit Metformin

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin in Kombination mit Metformin wurde eine Placebo-kontrollierte *Add-on* zu Metformin-Studie über 24 Wochen bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin allein (HbA_{1c} 7-10 %) durchgeführt. Saxagliptin (n=186) führte zu signifikanten Verbesserungen der HbA_{1c}-, FPG- und PPG-Werte im Vergleich zu Placebo (n=175). Die Verbesserungen der HbA_{1c}-, PPG- und FPG-Werte nach einer Behandlung mit Saxagliptin 5 mg plus Metformin blieben bis Woche 102 erhalten. Die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes unter Saxagliptin 5 mg plus Metformin (n=31) betrug im Vergleich zu Placebo plus Metformin (n=15) -0,8 % in Woche 102.

Saxagliptin zweimal täglich in der Add-on-Therapie mit Metformin

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin 2,5 mg zweimal täglich in Kombination mit Metformin wurde eine Placebo-kontrollierte *Add-on* zu Metformin-Studie über 12 Wochen bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin allein (HbA_{1c}-Wert 7–10 %) durchgeführt. Nach 12 Wochen wies die Saxagliptin-Gruppe (n=74) eine größere mittlere Reduktion des HbA_{1c}-Wertes bezogen auf den Ausgangswert auf als die Placebo-Gruppe (n=86) (-0,6 % bzw. -0,2 %, Differenz von -0,34 %, bei einem mittleren HbA_{1c}-Ausgangswert von 7,9 % in der Saxagliptin-Gruppe und von 8,0 % in der Placebo-Gruppe) sowie eine größere FPG-Reduktion (-13,73 mg/dl versus -4,22 mg/dl), statistisch jedoch nicht signifikant (p=0,12, 95 % Konfidenzintervall (KI) [-21,68; 2,66]).

Saxagliptin in der Add-on-Therapie mit Metformin im Vergleich zu einem Sulfonylharnstoff in der Add-on-Therapie mit Metformin

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin (428 Patienten) verglichen mit einem Sulfonylharnstoff (Glipizid, 5 mg nach Bedarf titriert bis auf 20 mg, mittlere Dosis 15 mg) in Kombination mit Metformin (430 Patienten) wurde eine 52-wöchige Studie mit 858 Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin allein (HbA_{1c} 6,5 %-10 %) durchgeführt. Die mittlere Metformin-Dosis betrug ungefähr 1900 mg in jeder Behandlungsgruppe. Nach 52 Wochen wiesen die Saxagliptin- und Glipizid-Gruppen in der *Per-Protocol-Analyse* ähnliche mittlere Reduktionen des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert auf (-0,7 % bzw. -0,8 %, mittlerer HbA_{1c}-Ausgangswert in beiden Gruppen 7,5 %). Die *Intent-to-Treat-Analyse* lieferte übereinstimmende Ergebnisse. Die Reduktion des FPG-Wertes war in der Saxagliptin-Gruppe etwas geringer, und es gab mehr Abbrüche (3,5 % vs. 1,2 %) aufgrund mangelnder Wirksamkeit basierend auf den FPG-Kriterien während der ersten 24 Wochen der Studie. Saxagliptin führte ebenfalls zu einem signifikant geringeren Anteil an Patienten mit Hypoglykämie, 3 % (19 Ereignisse bei 13 Patienten) vs. 36,3 % (750 Ereignisse bei 156 Patienten) bei Glipizid. Patienten, die mit Saxagliptin behandelt wurden, wiesen eine signifikante Gewichtsreduktion gegenüber dem Ausgangswert auf im Vergleich zu einer Gewichtszunahme bei Patienten, die Glipizid erhielten (-1,1 vs. +1,1 kg).

Saxagliptin in der Add-on-Therapie mit Metformin im Vergleich zu Sitagliptin in der Add-on-Therapie mit Metformin

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin (403 Patienten) verglichen mit Sitagliptin 100 mg in Kombination mit Metformin (398 Patienten) wurde eine 18-wöchige Studie mit 801 Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin allein durchgeführt. Nach 18 Wochen war Saxagliptin gegenüber Sitagliptin hinsichtlich der mittleren Reduktion des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert sowohl in der *Per-Protocol-Analyse* als auch dem vollständigen Analysensatz nicht unterlegen (*non-inferior*). In der primären *Per-Protocol-Analyse* betragen die Reduktionen des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert für Saxagliptin bzw. Sitagliptin -0,5 % (Mittelwert und Median) und -0,6 % (Mittelwert und Median). Im konfirmatorischen, vollständigen Analysensatz betragen die mittleren Reduktionen -0,4 % und -0,6 % für Saxagliptin bzw. Sitagliptin mit medianen Reduktionen von -0,5 % in beiden Gruppen.

Saxagliptin in Kombination mit Metformin als initiale Therapie

Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin als initiale Kombinationstherapie bei zuvor unbehandelten Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle zu bewerten (HbA_{1c} 8-12 %), wurde eine Studie über 24 Wochen durchgeführt. Die initiale Kombinationstherapie mit Saxagliptin 5 mg plus Metformin (n=306) führte zu signifikanten Verbesserungen der HbA_{1c}-, der FPG- und der PPG-Werte im Vergleich sowohl zur Initialtherapie mit Saxagliptin allein (n=317) als auch zur Initialtherapie mit Metformin allein (n=313). Auf Basis der HbA_{1c}-Ausgangswerte konnten Reduktionen der HbA_{1c}-Werte bis zur Woche 24 in allen ausgewerteten Subgruppen, definiert nach HbA_{1c}-Ausgangswerten, beobachtet werden, wobei eine höhere Reduktion bei Patienten mit HbA_{1c}-Ausgangswerten ≥ 10 % (siehe Tabelle 5) beobachtet wurde. Die Verbesserungen der HbA_{1c}-, PPG- und FPG-Werte nach initialer Therapie mit Saxagliptin 5 mg plus Metformin blieben bis Woche 76 erhalten. Die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes unter Saxagliptin 5 mg plus Metformin (n=177) betrug -0,5 % in Woche 76 verglichen mit Metformin plus Placebo (n=147).

Saxagliptin in der Add-on-Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin)

Insgesamt nahmen 455 Patienten mit Typ-2-Diabetes an einer 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie teil, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin in Kombination mit einer stabilen Insulin-Dosis (mittlerer Ausgangswert: 54,2 Einheiten) bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c} $\geq 7,5$ % und ≤ 11 %) unter Insulin allein (n=141) oder unter Insulin in Kombination mit einer stabilen Metformin-Dosis (n=314) zu bewerten. In der *Add-on*-Kombination mit Insulin führte Saxagliptin 5 mg mit oder ohne Metformin nach 24 Wochen zu signifikanten Verbesserungen der HbA_{1c}- und PPG-Werte im Vergleich zu Placebo in der *Add-on*-Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin. Unabhängig von einer Metformin-Gabe wurden ähnliche Reduktionen des HbA_{1c}-Wertes gegenüber Placebo bei Patienten erreicht, die 5 mg Saxagliptin in der *Add-on*-Kombination mit Insulin erhielten (-0,4 % für beide Subgruppen). Die Verbesserungen vom HbA_{1c}-Ausgangswert blieben in der Gruppe, die Saxagliptin in der *Add-on*-Kombination mit Insulin erhielt, verglichen mit der Gruppe, die Placebo in der *Add-on*-Kombination mit Insulin erhielt, mit oder ohne Metformin bis Woche 52 erhalten. Die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes in der Saxagliptin-Gruppe (n=244) gegenüber Placebo (n=124) betrug -0,4 % in Woche 52.

Saxagliptin in der Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff

Insgesamt nahmen 257 Patienten mit Typ-2-Diabetes an einer 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie teil, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin (einmal täglich 5 mg) in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (SH) bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}-Wert ≥ 7 % und ≤ 10 %) zu bewerten. Im Vergleich zu Placebo (n=128) führte Saxagliptin (n=127) zu signifikanten Verbesserungen des HbA_{1c}- und PPG-Wertes. Gegenüber Placebo betrug die HbA_{1c}-Veränderung unter Saxagliptin -0,7 % in Woche 24.

Saxagliptin in der Add-on-Kombinationstherapie mit Dapagliflozin plus Metformin

Eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, durchgeführt mit Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus verglich Saxagliptin 5 mg mit Placebo in der Add-on-Therapie bei Personen mit einem HbA_{1c}-Wert von 7 - 10,5 %, die mit Dapagliflozin (einem SGLT-2-Inhibitor) und Metformin behandelt wurden. Patienten, die die initiale 24-wöchige Studienphase abgeschlossen hatten, waren für den Einschluss in eine kontrollierte 28-wöchige Langzeit-Verlängerungsstudie (52 Wochen) berechtigt.

In Woche 24 erreichten Personen, die Saxagliptin in Ergänzung zu Dapagliflozin und Metformin (n=153) erhielten, statistisch signifikant größere HbA_{1c}-Reduktionen (p-Wert < 0,0001) gegenüber der Gruppe, die Placebo in Ergänzung zu Dapagliflozin plus Metformin (n=162) erhielt (siehe Tabelle 5). Die in Woche 24 beobachtete Wirkung auf den HbA_{1c}-Wert blieb in Woche 52 erhalten. Das Sicherheitsprofil von Saxagliptin in Ergänzung zu Dapagliflozin plus Metformin in der Langzeitbehandlungsphase stimmte mit dem in der 24-wöchigen Behandlungsphase dieser Studie und dem in der Studie überein, in dem Saxagliptin und Dapagliflozin gleichzeitig als Add-on-Therapie bei Patienten angewendet wurden, die mit Metformin behandelt wurden (siehe unten).

Anteil an Patienten, der einen HbA_{1c} < 7 % erreicht

Der Anteil an Patienten, der in Woche 24 einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % erreichte, war mit 35,3 % (95 % KI [28,2; 42,2]) höher als in der Placebo plus Dapagliflozin plus Metformin Gruppe, 23,1 % (95 % KI [16,9; 29,3]). Der in Woche 24 beobachtete HbA_{1c}-Effekt hielt in Woche 52 an.

Tabelle 5 Hauptergebnisse aus Placebo-kontrollierten Kombinationstherapiestudien mit Saxagliptin und Metformin

	Mittlerer HbA _{1c} -Ausgangswert (%)	Mittlere Veränderung ¹ gegenüber dem HbA _{1c} -Ausgangswert (%)	Placebo-korrigierte mittlere Veränderung des HbA _{1c} -Wertes (%) (95 % KI)
Add-on-/Initiale Kombinationsstudien mit Metformin			
24 Wochen	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) ²
Saxa 5 mg täglich <i>add-on</i> zu Metformin; Studie CV181014 (n=186)			
Saxa 5 mg täglich in der initialen Kombination mit Metformin; Studie CV181039 ³ :			
Gesamtpopulation (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) ⁴
HbA _{1c} -Ausgangswert ≥ 10 % Stratum (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) ⁵
12 Wochen			
Saxa 2,5 mg zweimal täglich <i>add-on</i> zu Metformin; Studie CV181080 (n=74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6; -0,1) ⁶
Add-on-/Kombinationsstudien mit zusätzlichen Therapien			
Add-on zu Insulin (+/-Metformin)			
Saxa 5 mg täglich, Studie CV181057: Gesamtpopulation (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) ²
24 Wochen			
Saxa 5 mg täglich <i>add-on</i> zu Metformin und Sulfonylharnstoff; Studie D1680L00006 (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9; -0,5) ²
Saxa 5 mg täglich <i>add-on</i> zu			

Metformin und Dapagliflozin Studie CV181168 (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5; -0,2) ⁷
--	-----	------	--------------------------------

n=randomisierte Patienten

¹ Angepasste mittlere Veränderung vom Ausgangswert, angepasst für den Ausgangswert (ANCOVA).

² p < 0,0001 im Vergleich zu Placebo.

³ Metformin wurde von 500 bis auf 2000 mg pro Tag je nach Verträglichkeit auftitriert.

⁴ Die mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Wertes als Differenz zwischen der Saxagliptin 5 mg + Metformin- und der Metformin-Gruppe (p < 0,0001).

⁵ Die mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Wertes als Differenz zwischen der Saxagliptin 5 mg + Metformin- und der Metformin-Gruppe.

⁶ p-Wert=0,0063 (zwischen den Gruppenvergleichen signifikant bei α=0,05).

⁷ Mittlere HbA_{1c}-Wert-Veränderung als Differenz zwischen den Saxagliptin plus Dapagliflozin plus Metformin und Dapagliflozin plus Metformin Gruppen (p < 0,0001).

Saxagliptin und Dapagliflozin in der Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin

Insgesamt 534 erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckerkontrolle mit Metformin allein (HbA_{1c} 8 % - 12 %) nahmen an dieser 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie teil, um die gleichzeitige Ergänzung der Kombination aus Saxagliptin und Dapagliflozin zu Metformin zu vergleichen mit Saxagliptin oder Dapagliflozin in Ergänzung zu Metformin. Die Patienten wurden in eine von drei doppelblinden Behandlungsgruppen randomisiert, um Saxagliptin 5 mg und Dapagliflozin 10 mg in Ergänzung zu Metformin, Saxagliptin 5 mg und Placebo in Ergänzung zu Metformin oder Dapagliflozin 10 mg und Placebo in Ergänzung zu Metformin zu erhalten.

Die Saxagliptin und Dapagliflozin-Gruppe erreichte signifikant größere Reduktionen des HbA_{1c}-Wertes gegenüber sowohl der Saxagliptin- als auch der Dapagliflozin-Gruppe in Woche 24 (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 HbA_{1c} in Woche 24 in einer aktiv-kontrollierten Studie, in der die Kombination aus Saxagliptin und Dapagliflozin bei gleichzeitiger Ergänzung zu Metformin mit der Ergänzung von entweder Saxagliptin oder Dapagliflozin zu Metformin verglichen wird

Wirksamkeitsparameter	Saxagliptin 5 mg + Dapagliflozin 10 mg + Metformin N=179 ²	Saxagliptin 5 mg + Metformin N=176 ²	Dapagliflozin 10 mg + Metformin N=179 ²
HbA_{1c} (%) in Woche 24¹			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,93	9,03	8,87
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (adjustierter Mittelwert ³) (95 % Konfidenzintervall [KI])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Veränderung gegenüber Saxagliptin + Metformin (adjustierter Mittelwert ³) (95 % KI)	-0,59 ⁴ (-0,81; -0,37)	-	-
Veränderung gegenüber Dapagliflozin + Metformin (adjustierter Mittelwert ³) (95 % KI)	-0,27 ⁵ (-0,48; -0,05)	-	-

¹ LRM = *Longitudinal repeated measures*, Longitudinale Analyse wiederholter Messungen (unter Verwendung der Werte vor *Rescue*-Therapie).

² Randomisierte und behandelte Patienten mit Ausgangswert und mindestens 1 Wirksamkeitsmessung nach Ausgangswert.

³. Least-Squares-Mittelwert, um den Ausgangswert adjustiert.

⁴. p-Wert < 0,0001.

⁵. p-Wert = 0,0166.

Anteil an Patienten, der einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreicht

41,4 % (95 % KI [34,5; 48,2]) der Patienten in der Saxagliptin und Dapagliflozin-Kombinationsgruppe erreichten HbA_{1c}-Werte von weniger als 7 % im Vergleich zu 18,3 % (95 % KI [13,0; 23,5]) der Patienten in der Saxagliptin-Gruppe und 22,2 % (95 % KI [16,1; 28,3]) der Patienten in der Dapagliflozin-Gruppe.

Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR) Studie

SAVOR war eine kardiovaskuläre Endpunktstudie mit 16.492 Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≥ 6,5 % und < 12 % (12.959 mit einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung; 3.533 lediglich mit mehreren Risikofaktoren), die auf Saxagliptin (n=8.280) oder Placebo (n=8.212) in Ergänzung zu regionalen Standardbehandlungen von HbA_{1c}- und kardiovaskulären Risikofaktoren randomisiert wurden. Die Studienpopulation schloss Patienten ≥ 65 Jahre (n=8.561) und ≥ 75 Jahre (n=2.330), mit normaler oder leicht eingeschränkter Nierenfunktion (n=13.916) ein sowie Patienten mit mäßig (n=2.240) oder schwer (n=336) eingeschränkter Nierenfunktion.

Der primäre Sicherheitsendpunkt (Nichtunterlegenheit) und Wirksamkeitsendpunkt (Überlegenheit) war ein kombinierter Endpunkt aus der Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden schweren, unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse (MACE): kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall.

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von bis zu 2 Jahren erreichte die Studie ihren primären Sicherheitsendpunkt und zeigte, dass Saxagliptin das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu Placebo nicht erhöht, wenn es zu einer etablierten Basistherapie ergänzt wird.

In Bezug auf MACE oder Gesamtmortalität wurde kein Vorteil beobachtet.

Tabelle 7 Primäre und sekundäre klinische Endpunkte nach Behandlungsgruppe in der SAVOR-Studie*

Endpunkt	Saxagliptin (n=8.280)		Placebo (n=8.212)		Hazard Ratio (95 % KI) [†]
	Patienten mit Ereignissen n (%)	Ereignisrate pro 100 Patientenjahre	Patienten mit Ereignissen n (%)	Ereignisrate pro 100 Patientenjahre	
Primärer kombinierter Endpunkt: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89; 1,12) ^{‡,§, #}
Sekundärer kombinierter Endpunkt: MACE plus	1.059 (12,8)	6,72	1.034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11) [‡]
Gesamtmortalität	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27) [‡]

* *Intent-to-Treat-Population*

[†] Hazard ratio (HR) angepasst gemäß Nierenfunktionskategorie zu Studienbeginn und Risikofaktorkategorie für eine kardiovaskuläre Erkrankung zu Studienbeginn.

[‡] p-Wert < 0,001 für Nichtunterlegenheit (basierend auf HR < 1,3) im Vergleich zu Placebo.

[§] p-Wert = 0,99 für Überlegenheit (basierend auf HR < 1,0) im Vergleich zu Placebo.

[#] Ereignisse kumulierten gleichmäßig im Laufe der Zeit, und die Ereignisraten für Saxagliptin und Placebo divergierten nicht auffallend im Laufe der Zeit.

[†] Die Signifikanz wurde nicht getestet.

Eine Komponente des sekundären kombinierten Endpunkts, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, trat häufiger in der Saxagliptin-Gruppe (3,5 %) als in der Placebo-Gruppe (2,8 %) auf, mit einer nominal statistischen Signifikanz zugunsten von Placebo [HR=1,27; (95 % KI 1,07; 1,51); p = 0,007]. Klinisch relevante Faktoren zur Vorhersage eines erhöhten, relativen Risikos bei einer Saxagliptin-Behandlung konnten nicht endgültig identifiziert werden. Personen mit einem höheren Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz konnten, ungeachtet der zugeordneten Behandlung, durch bekannte Risikofaktoren für Herzinsuffizienz, wie z. B. Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte zu Studienbeginn oder eingeschränkte Nierenfunktion, identifiziert werden. Allerdings war das Risiko hinsichtlich der primären oder sekundären, kombinierten Endpunkte oder der Gesamtmortalität bei Saxagliptin-Patienten, die zu Studienbeginn eine Herzinsuffizienz oder eine eingeschränkte Nierenfunktion in der Vorgeschichte hatten, im Vergleich zu Placebo nicht erhöht.

Ein weiterer sekundärer Endpunkt, Gesamtmortalität, trat mit einer Häufigkeit von 5,1 % in der Saxagliptin-Gruppe und mit 4,6 % in der Placebo-Gruppe auf (siehe Tabelle 7). Kardiovaskuläre Todesfälle waren über die Behandlungsgruppen hinweg ausgewogen. In Bezug auf nicht-kardiovaskuläre Todesfälle gab es ein numerisches Ungleichgewicht mit mehr Ereignissen unter Saxagliptin (1,8 %) als unter Placebo (1,4 %) [HR = 1,27; (95 % KI 1,00; 1,62; P = 0,051].

In einer explorativen Analyse war der HbA_{1c}-Wert bei Saxagliptin niedriger im Vergleich zu Placebo.

Metformin

In einer prospektiven randomisierten Studie (UKPDS) wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetikern nachgewiesen. Die Auswertung der Ergebnisse für übergewichtige Patienten, die nach Versagen einer diätetischen Maßnahme allein mit Metformin behandelt wurden, ergab:

- eine signifikante Reduktion des absoluten Risikos einer jeglichen Diabetes-bedingten Komplikation in der Metformin-Gruppe (29,8 Ereignisse/1000 Patientenjahre) gegenüber einer Diät allein (43,3 Ereignisse/1000 Patientenjahre), p=0,0023, und gegenüber den kombinierten Gruppen mit Sulfonylharnstoff- und Insulin-Monotherapie (40,1 Ereignisse/1000 Patientenjahre), p=0,0034;
- eine signifikante Reduktion des absoluten Risikos einer jeglichen Diabetes-bedingten Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1000 Patientenjahre, Diät allein 12,7 Ereignisse/1000 Patientenjahre, p=0,017;
- eine signifikante Reduktion des absoluten Risikos der Gesamtmortalität: Metformin 13,5 Ereignisse/1000 Patientenjahre gegenüber einer Diät allein 20,6 Ereignisse/1000 Patientenjahre, (p=0,011), und gegenüber den kombinierten Gruppen mit Sulfonylharnstoff- und Insulin-Monotherapie 18,9 Ereignisse/1000 Patientenjahre (p=0,021);
- eine signifikante Reduktion des absoluten Risikos für Myokardinfarkt: Metformin 11 Ereignisse/1000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1000 Patientenjahre, (p=0,01).

Ältere Patienten

In den Subgruppen der SAVOR-Studie älter als 65 und älter als 75 Jahre war die Wirksamkeit und Sicherheit mit der Gesamtstudienpopulation übereinstimmend.

GENERATION war eine 52-wöchige Studie zur Blutzuckerkontrolle bei 720 älteren Patienten mit einem mittleren Alter von 72,6 Jahren; 433 Patienten (60,1 %) waren < 75 Jahre, und 287 Patienten (39,9 %) waren ≥ 75 Jahre. Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von < 7 % ohne bestätigte oder schwere Hypoglykämie erreichten. Es schien keinen Unterschied in der Responderrate zu geben: 37,9 % (Saxagliptin) und 38,2 % (Glimepirid) erreichten den primären Endpunkt. Im Vergleich zur Glimepirid-Gruppe (54,7 %) erreichte ein geringerer Anteil an Patienten in der Saxagliptin-Gruppe (44,7 %) den HbA_{1c}-Zielwert von 7,0 %. Im Vergleich zur

Glimepirid-Gruppe (15,3 %) hatte ein geringerer Anteil an Patienten in der Saxagliptin-Gruppe (1,1 %) ein bestätigtes oder schweres hypoglykämisches Ereignis.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Komboglyze eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Typ-2-Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Ergebnisse von Bioäquivalenz-Studien an gesunden Probanden zeigten, dass Komboglyze-Kombinationstabletten bioäquivalent zur gleichzeitigen Anwendung entsprechender Dosen von Saxagliptin und Metforminhydrochlorid als einzelne Tabletten sind.

Die folgenden Angaben geben die pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen Wirkstoffe von Komboglyze wieder.

Saxagliptin

Die Pharmakokinetik von Saxagliptin und seinem Hauptmetaboliten war bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ähnlich.

Resorption

Nach oraler Gabe im nüchternen Zustand wurde Saxagliptin rasch resorbiert, wobei die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Saxagliptin und seinem Hauptmetaboliten innerhalb von 2 bzw. 4 Stunden (t_{max}) erreicht wurden. Die C_{max} - bzw. AUC-Werte von Saxagliptin und seinem Hauptmetaboliten erhöhten sich proportional zur Erhöhung der Saxagliptin-Dosis. Diese Dosisproportionalität wurde bei Dosen bis zu 400 mg beobachtet. Nach einer oralen Einzelgabe von 5 mg Saxagliptin an gesunde Probanden betragen die mittleren Plasma-AUC-Werte von Saxagliptin und seinem Hauptmetaboliten 78 ng·h/ml bzw. 214 ng·h/ml. Die entsprechenden Plasma- C_{max} -Werte betragen 24 ng/ml bzw. 47 ng/ml. Die intraindividuellen Varianz-Koeffizienten für die C_{max} - und die AUC-Werte von Saxagliptin betragen weniger als 12 %.

Die Hemmung der Plasma-DPP-4-Aktivität über mindestens 24 Stunden nach oraler Applikation von Saxagliptin ist auf die hohe Potenz, die hohe Affinität und auf die verlängerte Bindung an das aktive Zentrum zurückzuführen.

Wechselwirkung mit Nahrung

Bei gesunden Probanden hatte eine Nahrungsaufnahme einen relativ geringen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Saxagliptin. Die Einnahme zusammen mit Nahrung (einer sehr fettreichen Mahlzeit) führte zu keiner Veränderung der C_{max} und zu einer Erhöhung der AUC von Saxagliptin um 27 % im Vergleich zu einer Einnahme im nüchternen Zustand. Die Zeit, die Saxagliptin benötigt, um C_{max} zu erreichen (t_{max}), war mit Nahrungsaufnahme um ungefähr 0,5 Stunden im Vergleich zum nüchternen Zustand verlängert. Diese Veränderungen wurden als nicht klinisch relevant erachtet.

Verteilung

Die *in-vitro*-Proteinbindung von Saxagliptin und seinem Hauptmetaboliten im menschlichen Serum ist zu vernachlässigen. Daher ist nicht zu erwarten, dass sich die Verfügbarkeit von Saxagliptin durch Veränderungen der Proteinkonzentration im Blut bei verschiedenen Erkrankungen (z. B. Nieren- oder Leberinsuffizienz) verändert.

Biotransformation

Die Biotransformation von Saxagliptin erfolgt hauptsächlich durch Cytochrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Der Hauptmetabolit von Saxagliptin ist auch ein selektiver, reversibler, kompetitiver DPP-4-Inhibitor, der halb so potent ist wie Saxagliptin.

Elimination

Die mittleren terminalen Plasmahalbwertszeiten ($t_{1/2}$) für Saxagliptin und seinen Hauptmetaboliten betragen 2,5 bzw. 3,1 Stunden. Der mittlere $t_{1/2}$ -Wert für die Plasma DPP-4-Hemmung betrug 26,9 Stunden. Saxagliptin wird sowohl renal als auch hepatisch eliminiert. Nach einer 50-mg-Einzeldosis von ^{14}C -Saxagliptin wurden über den Urin 24 % als Saxagliptin, 36 % als Hauptmetabolit und insgesamt 75 % der verabreichten Gesamtradioaktivität ausgeschieden. Die durchschnittliche renale Saxagliptin-Clearance (~ 230 ml/min) war größer als die durchschnittlich erwartete glomeruläre Filtrationsrate (~ 120 ml/min), was auf eine gewisse aktive renale Ausscheidung schließen lässt. Für den Hauptmetaboliten war die renale Clearance vergleichbar mit der geschätzten glomerulären Filtrationsrate. In den Fäzes wurden insgesamt 22 % der applizierten Radioaktivität wiedergefunden. Dies stellt den Anteil der Saxagliptin-Dosis dar, die über die Galle ausgeschieden wird und/oder das nicht-resorbierte Arzneimittel aus dem Gastrointestinaltrakt.

Linearität

Die C_{\max} - und AUC-Werte von Saxagliptin und seinem Hauptmetaboliten erhöhten sich proportional zur Saxagliptin-Dosis. Bei keiner Dosierung wurde bei wiederholter einmal täglicher Gabe eine merkliche Akkumulation von Saxagliptin oder seinem Hauptmetaboliten beobachtet. Bei einer einmal täglichen Dosierung von Saxagliptin in Dosen von 2,5 mg bis 400 mg über 14 Tage wurde weder eine Dosis- noch eine Zeitabhängigkeit der Clearance von Saxagliptin und seinem Hauptmetaboliten festgestellt.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

In einer offenen Studie wurde die Pharmakokinetik einer oralen 10-mg-Saxagliptin-Einzeldosis von Personen, die an einer chronischen Nierenfunktionsstörung unterschiedlichen Grades litten, mit Personen mit normaler Nierenfunktion verglichen. In die Studie waren Patienten mit Niereninsuffizienz eingeschlossen, die auf Basis der Kreatininclearance als leicht (GFR ungefähr ≥ 45 bis < 90 ml/min), mäßig (GFR ungefähr ≥ 30 bis < 45 ml/min) oder schwer (GFR ungefähr < 30 ml/min) eingestuft wurde. Die Saxagliptin-Expositionen fielen 1,2-, 1,4- bzw. 2,1-fach höher aus, und die BMS-510849-Expositionen waren 1,7-, 2,9- bzw. 4,5-fach höher gegenüber Personen mit normaler Nierenfunktion (> 80 ml/min).

Leberinsuffizienz

Bei Probanden mit leichter (Child-Pugh-Klasse A), mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberinsuffizienz war die Saxagliptin-Exposition um das 1,1-, 1,4- bzw. 1,8-Fache höher, und die BMS-510849-Exposition war um 22 %, 7 % bzw. 33 % niedriger als bei gesunden Probanden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Ältere Patienten (65–80 Jahre) hatten etwa 60 % höhere Saxagliptin-AUC-Werte als junge Patienten (18–40 Jahre). Dies wird als klinisch nicht bedeutsam erachtet, deshalb wird keine allein auf dem Alter basierende Dosisanpassung für dieses Arzneimittel empfohlen.

Metformin

Resorption

Nach oraler Gabe von Metformin wird t_{\max} nach 2,5 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500-mg-Metformintablette beträgt bei gesunden Probanden ungefähr 50–60 %. Nach einer oralen Dosis betrug der nicht-resorbierte, im Stuhl wiedergefundene Anteil 20–30 %.

Nach oraler Gabe ist die Resorption von Metformin sättigbar und unvollständig. Es wird angenommen, dass die Pharmakokinetik der Metformin-Resorption nicht linear ist. Bei den üblichen Metformin-Dosen und Dosierungsschemata werden die *steady state*-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24–48 h erreicht und betragen im Allgemeinen weniger als 1 $\mu\text{g/ml}$. In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{\max}) von Metformin selbst bei maximaler Dosierung nicht 4 $\mu\text{g/ml}$.

Wechselwirkung mit Nahrung

Durch Nahrung wird die Resorption von Metformin verringert und leicht verzögert. Nach Gabe einer Dosis von 850 mg wurden eine um 40 % geringere Plasmaspitzenkonzentration, eine Senkung der AUC-Werte um 25 %, und eine 35 min längere Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Senkung ist nicht bekannt.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung ist zu vernachlässigen. Metformin geht in Erythrozyten über. Der Maximalwert im Blut ist niedriger als im Plasma und stellt sich ungefähr zur gleichen Zeit ein. Die roten Blutkörperchen stellen wahrscheinlich ein sekundäres Verteilungskompartiment dar. Der mittlere V_d -Wert lag zwischen 63–276 l.

Biotransformation

Metformin wird unverändert über den Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden keine Metaboliten identifiziert.

Elimination

Die renale Clearance von Metformin ist > 400 ml/min, was darauf hinweist, dass Metformin durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden wird. Nach einer oralen Dosis beträgt die apparente terminale Eliminationshalbwertszeit ca. 6,5 h. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance verringert und damit die Eliminationshalbwertszeit verlängert, was zu erhöhten Metformin-Plasmaspiegeln führt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und Metformin

Eine 3-monatige Studie an Hunden und embryo-fetale Entwicklungsstudien an Ratten und Kaninchen wurden mit der Kombination aus Saxagliptin und Metformin durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und Metformin bei trächtigen Ratten und Kaninchen während der Organogenese-Phase war nach einer Dosis, die bei Ratten systemische Konzentrationen (AUC) bis zum 100- bzw. 10-Fachen der maximalen empfohlenen Dosis für den Menschen (*recommended human dose*, RHD; 5 mg Saxagliptin und 2000 mg Metformin) und beim Kaninchen systemische Konzentrationen des 249- bzw. 1,1-Fachen der RHD ergab, bei beiden Spezies weder embryoletal noch teratogen. Bei Ratten beschränkte sich eine geringfügige Entwicklungstoxizität auf eine höhere Inzidenz verzögerter Knochenbildung („gewellte Rippen“); eine damit zusammenhängende maternale Toxizität beschränkte sich auf eine Gewichtsabnahme von 5-6 % im Verlauf des 13. bis 18. Tages der Trächtigkeit, sowie auf eine damit verbundene verminderte Nahrungsaufnahme durch die Mutter. Bei Kaninchen wurde die gleichzeitige Anwendung von vielen Muttertieren schlecht vertragen und führte zu Tod, Sterblichkeit oder Fehlgeburten. Unter den überlebenden Muttertieren mit auswertbaren Würfen beschränkte sich die maternale Toxizität jedoch auf eine geringfügige Abnahme des Körpergewichts im Verlauf des 21. bis 29. Tages der Trächtigkeit; und die damit verbundene Entwicklungstoxizität bei diesen Würfen beschränkte sich auf einen fetalen Körpergewichtsverlust von 7 % sowie auf eine geringe Inzidenz von verzögerter Knochenbildung des fetalen Zungenbeins.

Mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin wurde eine 3-monatige Studie an Hunden durchgeführt. Es wurde keine Kombinationstoxizität bei AUC-Expositionen des 68- bzw. 1,5-Fachen der RHD für Saxagliptin und Metformin beobachtet.

Es wurden keine tierexperimentellen Studien mit der Kombination der Wirkstoffe von Komboglyze durchgeführt, um Karzinogenese, Mutagenese oder eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit zu bewerten. Die folgenden Daten basieren auf den Ergebnissen aus Einzelstudien zu Saxagliptin und Metformin.

Saxagliptin

Bei Cynomolgus-Affen verursachte Saxagliptin reversible Hautläsionen (Schorf, Ulzerationen sowie Nekrosen) an den Extremitäten (Schwanz, Fingern, Skrotum und/oder Nase) bei Dosen von ≥ 3 mg/kg/Tag. Der *no-effect-level* (NOEL) für Läsionen beträgt das 1- bzw. 2-Fache der Humanexposition von Saxagliptin und seinem Hauptmetaboliten bei der empfohlenen Dosis für den Menschen (RHD) von 5 mg/Tag.

Die klinische Bedeutung der Hautveränderungen ist nicht bekannt, jedoch wurden keine klinischen Korrelate zu den Hautveränderungen bei Affen in klinischen Studien mit Saxagliptin am Menschen beobachtet.

Über Immunsystem-bezogene Befunde von minimalen, nicht-progressiven lymphoiden Hyperplasien in Milz, Lymphknoten und Knochenmark, ohne Spätkomplikationen, wurde bei allen Species berichtet, die, beginnend mit dem 7-Fachen der RHD, getestet wurden.

Saxagliptin führte zu gastrointestinaler Toxizität bei Hunden, einschließlich blutiger/schleimiger Fäzes und Enteropathie bei höheren Dosen mit einem NOEL, der für Saxagliptin und seinen Hauptmetaboliten dem 4- bzw. 2-Fachen der Humanexposition bei RHD entsprach.

In-vivo und *in-vitro* war Saxagliptin in einer konventionellen Reihe genotoxischer Studien nicht genotoxisch. In einer Karzinogenitätsuntersuchung über 2 Jahre wurde bei Mäusen und Ratten kein kanzerogenes Potenzial festgestellt.

Auswirkungen auf die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten wurden bei hohen Dosen, die offenkundige Anzeichen von Toxizität hervorriefen, beobachtet. Saxagliptin war bei keiner Dosierung, die an Ratten und Kaninchen untersucht wurde, teratogen. Hohe Saxagliptin-Dosen führten bei Ratten zu einer Reduktion der Ossifikation (Entwicklungsverzögerung) des fetalen Beckens und einer Abnahme des fetalen Körpergewichts (bei gleichzeitiger maternaler Toxizität) bei einem NOEL, der für Saxagliptin dem 303-Fachen bzw. für den Hauptmetaboliten dem 30-Fachen der Humanexposition bei RHD entsprach. Bei Kaninchen beschränkten sich die Wirkungen von Saxagliptin auf geringfügige Veränderungen des Skelettes, die nur bei maternal toxischen Dosen beobachtet wurden (NOEL 158- bzw. 224-fach erhöht gegenüber der Humanexposition von Saxagliptin und seinem Hauptmetaboliten bei RHD). In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten führte Saxagliptin bei Rattenjungen zu einer Gewichtsabnahme bei maternal toxischen Dosen, mit einem NOEL, der für Saxagliptin 488- bzw. für den Hauptmetaboliten 45-fach gegenüber der Humanexposition bei RHD lag. Die Auswirkungen auf das Körpergewicht der Nachkommen wurden an Weibchen bis zum 92. Tag nach der Geburt und bei Männchen bis zum 120. Tag nach der Geburt beobachtet.

Metformin

Basierend auf konventionellen Studien zur pharmakologischen Sicherheit, Toxizität bei wiederholten Dosen, Genotoxizität, zum karzinogenen Potenzial und zur Reproduktionstoxizität ergeben präklinische Daten zu Metformin keine besonderen Gefahren für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Povidon K30
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Komboglyze 2,5 mg/850 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350

Titandioxid (E171)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Titandioxid (E171)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Drucktinte

Schellack
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu-Blisterpackung.

Packungsgrößen mit 14, 28, 56 und 60 Filmtabletten in nicht-perforierten Blisterpackungen.
Bündelpackungen, die 112 (2x56) und 196 (7x28) Filmtabletten in nicht-perforierten Blisterpackungen enthalten.

60x1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Komboglyze 2,5 mg/850 mg Filmtabletten

EU/1/11/731/001 28 Filmtabletten
EU/1/11/731/002 56 Filmtabletten
EU/1/11/731/003 60 Filmtabletten
EU/1/11/731/004 112 (2x56) Filmtabletten

EU/1/11/731/005 196 (7x28) Filmtabletten
EU/1/11/731/006 60x1 Filmtabletten
EU/1/11/731/013 14 Filmtabletten

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten

EU/1/11/731/007 28 Filmtabletten
EU/1/11/731/008 56 Filmtabletten
EU/1/11/731/009 60 Filmtabletten
EU/1/11/731/010 112 (2x56) Filmtabletten
EU/1/11/731/011 196 (7x28) Filmtabletten
EU/1/11/731/012 60x1 Filmtabletten
EU/1/11/731/014 14 Filmtabletten

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. November 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Juli 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Schweden

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Chargen verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Komboglyze 2,5 mg/850 mg Filmtabletten
Saxagliptin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 2,5 mg Saxagliptin (als Hydrochlorid) und 850 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
56 Filmtabletten
60 Filmtabletten
Bündelpackung: 112 (2x56) Filmtabletten
Bündelpackung: 196 (7x28) Filmtabletten
60x1 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/731/001 28 Filmtabletten
EU/1/11/731/002 56 Filmtabletten
EU/1/11/731/003 60 Filmtabletten
EU/1/11/731/004 112 (2x56) Filmtabletten
EU/1/11/731/005 196 (7x28) Filmtabletten
EU/1/11/731/006 60x1 Filmtabletten
EU/1/11/731/013 14 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM INTERMEDIÄRKARTON

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Komboglyze 2,5 mg/850 mg Filmtabletten
Saxagliptin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 2,5 mg Saxagliptin (als Hydrochlorid) und 850 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.
28 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN (PERFORIERT/NICHT-PERFORIERT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Komboglyze 2,5 mg/850 mg Tabletten
Saxagliptin/Metformin-HCl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten
Saxagliptin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 2,5 mg Saxagliptin (als Hydrochlorid) und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
56 Filmtabletten
60 Filmtabletten
Bündelpackung: 112 (2x56) Filmtabletten
Bündelpackung: 196 (7x28) Filmtabletten
60x1 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/731/007 28 Filmtabletten
EU/1/11/731/008 56 Filmtabletten
EU/1/11/731/009 60 Filmtabletten
EU/1/11/731/010 112 (2x56) Filmtabletten
EU/1/11/731/011 196 (7x28) Filmtabletten
EU/1/11/731/012 60x1 Filmtabletten
EU/1/11/731/014 14 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM INTERMEDIÄRKARTON

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten
Saxagliptin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 2,5 mg Saxagliptin (als Hydrochlorid) und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.
28 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN (PERFORIERT/NICHT-PERFORIERT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg Tabletten
Saxagliptin/Metformin-HCl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Komboglyze 2,5 mg/850 mg Filmtabletten Saxagliptin/Metforminhydrochlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Komboglyze und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Komboglyze beachten?
3. Wie ist Komboglyze einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Komboglyze aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Komboglyze und wofür wird es angewendet?

Dieses Arzneimittel enthält zwei verschiedene Wirkstoffe mit den Namen

Saxagliptin, das zu einer Arzneimittelklasse gehört, die DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren) genannt wird,
und

Metformin, das zu einer Arzneimittelklasse gehört, die Biguanide genannt wird.

Beide gehören zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die man orale Antidiabetika (Antidiabetika zum Einnehmen) nennt.

Wofür Komboglyze angewendet wird

Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung einer Art von Diabetes angewendet, die als Typ-2-Diabetes bezeichnet wird.

Wie Komboglyze wirkt

Saxagliptin und Metformin wirken zusammen, um Ihren Blutzucker zu kontrollieren. Sie erhöhen den Insulinspiegel nach einer Mahlzeit. Sie vermindern auch die Zuckermenge, die Ihr Körper produziert. Zusammen mit einer Diät und Bewegung hilft dies, Ihren Blutzucker zu senken. Dieses Arzneimittel kann allein oder zusammen mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin angewendet werden.

Um Ihren Diabetes zu kontrollieren, müssen Sie dennoch auf Ernährung und Bewegung achten, auch wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Daher ist es wichtig, dass Sie auch weiterhin die Ratschläge befolgen, die Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen hinsichtlich Ernährung und Bewegung erteilt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Komboglyze beachten?

Komboglyze darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Saxagliptin, Metformin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie eine schwerwiegende allergische Reaktion (Überempfindlichkeitsreaktion) gegen ein anderes ähnliches Arzneimittel hatten, das zur Kontrolle des Blutzuckers eingenommen wird. Symptome einer schwerwiegenden allergischen Reaktion können einschließen:
 - Hautausschlag
 - Erhabene, rote Flecken auf Ihrer Haut (Nesselsucht)
 - Anschwellen von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen, das Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken verursachen kann.Wenn Sie diese Symptome haben, nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht weiter ein und wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- wenn Sie jemals ein diabetisches Koma hatten;
- wenn Sie unkontrollierten Diabetes haben, zum Beispiel mit schwerer Hyperglykämie (sehr hohem Blutzucker), Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, schneller Gewichtsabnahme, Laktatazidose (siehe „Risiko einer Laktatazidose“ weiter unten) oder Ketoazidose. Die Ketoazidose ist ein Zustand, bei dem sich als „Ketonkörper“ bezeichnete Substanzen im Blut anhäufen, die zu einem diabetischen Präkoma führen können. Zu den Symptomen gehören Magenschmerzen, schnelle und tiefe Atmung, Schläfrigkeit oder die Entwicklung eines ungewöhnlichen fruchtigen Geruchs des Atems;
- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion oder Probleme mit Ihrer Leber haben;
- wenn Sie kürzlich einen Herzinfarkt hatten oder an einer Herzinsuffizienz leiden oder schwerwiegende Probleme mit Ihrem Blutkreislauf oder Atembeschwerden haben, die Anzeichen von Herzproblemen sein könnten;
- wenn Sie eine schwere Infektion haben oder dehydratisiert sind (viel des Wassers in Ihrem Körper verloren haben);
- wenn Sie stillen (siehe auch „Schwangerschaft und Stillzeit“);
- wenn Sie viel Alkohol trinken (entweder jeden Tag oder nur von Zeit zu Zeit) (siehe bitte Abschnitt „Bei Einnahme von Komboglyze zusammen mit Alkohol“).

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

Risiko einer Laktatazidose

Komboglyze kann vor allem dann, wenn Ihre Nieren nicht richtig funktionieren, eine sehr seltene, aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung verursachen, die als Laktatazidose bezeichnet wird. Das Risiko, eine Laktatazidose zu entwickeln, wird auch durch schlecht eingestellten Diabetes, schwere Infektionen, längeres Fasten oder Alkoholkonsum, Dehydrierung (weitere Informationen siehe unten), Leberprobleme und Erkrankungen erhöht, bei denen ein Teil des Körpers nicht mit genügend Sauerstoff versorgt wird (zum Beispiel bei akuten schweren Herzerkrankungen).

Falls einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt hinsichtlich weiterer Anweisungen.

Unterbrechen Sie die Einnahme von Komboglyze für eine kurze Zeit, wenn Sie einen Zustand haben, der mit einer Dehydrierung (erheblicher Verlust an Körperflüssigkeit) verbunden sein kann, wie beispielsweise schweres Erbrechen, Durchfall, Fieber, Hitzebelastung oder geringere Flüssigkeitsaufnahme als normalerweise. Sprechen Sie hinsichtlich weiterer Anweisungen mit Ihrem Arzt.

Beenden Sie die Einnahme von Komboglyze und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder an das nächstgelegene Krankenhaus, wenn Sie Symptome einer Laktatazidose bemerken, da dieser Zustand zum Koma führen kann.

Symptome einer Laktatazidose sind:

- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Muskelkrämpfe
- allgemeines Unwohlsein mit starker Müdigkeit
- Schwierigkeiten beim Atmen
- verringerte Körpertemperatur und Herzklopfen

Eine Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss in einem Krankenhaus behandelt werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Komboglyze einnehmen,

- wenn Sie Typ-1-Diabetes haben (Ihr Körper kein Insulin produziert). Dieses Arzneimittel sollte nicht angewendet werden, um diese Erkrankung zu behandeln;
- wenn Sie eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse haben oder hatten;
- wenn Sie Insulin anwenden oder ein Arzneimittel gegen Diabetes einnehmen, das man „Sulfonylharnstoff“ nennt. Bei gleichzeitiger Anwendung eines von beiden zusammen mit diesem Arzneimittel wird Ihr Arzt möglicherweise die Dosis des Insulins oder des Sulfonylharnstoffs verringern, um zu niedrige Blutzuckerwerte zu vermeiden;
- wenn Sie schon einmal allergische Reaktionen auf andere Arzneimittel hatten, die Sie zur Kontrolle Ihres Blutzuckers einnehmen;
- wenn Sie eine Erkrankung haben oder ein Arzneimittel einnehmen, wodurch Ihre körpereigenen Abwehrkräfte gegen Infektionen geschwächt werden können;
- wenn Sie jemals eine Herzschwäche hatten oder wenn Sie andere Risikofaktoren haben, durch die Sie eine Herzschwäche bekommen können, wie zum Beispiel Erkrankungen der Nieren. Ihr Arzt wird Sie über die Anzeichen und Symptome einer Herzschwäche informieren. Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines dieser Symptome wahrnehmen. Zu den Symptomen können zunehmende Kurzatmigkeit, rascher Gewichtsanstieg und geschwollene Füße (Fußödem) gehören. Sie sind aber nicht darauf beschränkt.

Falls bei Ihnen eine größere Operation geplant ist, müssen Sie die Einnahme von Komboglyze während des Eingriffs und für einige Zeit danach unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Komboglyze beenden müssen und wann die Behandlung wieder begonnen werden kann.

Diabetes-bedingte Hautschädigungen sind eine häufige Komplikation bei Diabetes. Bei Saxagliptin und bestimmten Arzneimitteln gegen Diabetes, die zu der gleichen Arzneimittelklasse wie Saxagliptin gehören, wurde das Auftreten von Hautausschlag beobachtet. Folgen Sie daher bei der Haut- und Fußpflege den Empfehlungen Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie auf der Haut eine Blasenbildung wahrnehmen, da dies ein Anzeichen für eine Erkrankung sein kann, die man bullöses Pemphigoid nennt. Möglicherweise wird Ihr Arzt Sie bitten, Komboglyze nicht weiter einzunehmen.

Wenn eine der oben genannten Angaben auf Sie zutrifft oder wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Nierenfunktionstests oder –kontrollen

Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel wird Ihr Arzt mindestens einmal jährlich oder – falls Sie älter sind und/oder sich Ihre Nierenfunktion verschlechtert – auch häufiger Ihre Nierenfunktion kontrollieren.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Komboglyze bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel sicher und wirksam ist, wenn es bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet wird.

Einnahme von Komboglyze zusammen mit anderen Arzneimitteln

Falls Ihnen ein jodhaltiges Kontrastmittel in Ihr Blut gespritzt werden muss, zum Beispiel in Zusammenhang mit einer Röntgenaufnahme oder einer Computertomografie, müssen Sie die Einnahme von Komboglyze vor bzw. zum Zeitpunkt der Injektion unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Komboglyze beenden müssen und wann die Behandlung wieder begonnen werden kann.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Möglicherweise müssen Ihr Blutzucker und Ihre Nierenfunktion häufiger kontrolliert werden oder Ihr Arzt muss eventuell die Dosierung von Komboglyze anpassen. Es ist besonders wichtig, folgende Arzneimittel zu erwähnen:

- Cimetidin, ein Arzneimittel zur Behandlung von Magenbeschwerden
- Ketoconazol, das zur Behandlung von Pilzinfektionen eingesetzt wird
- Bronchodilatoren (Beta-2-Agonisten), die zur Behandlung von Asthma eingesetzt werden
- Diltiazem, das bei Bluthochdruck eingesetzt wird
- Rifampicin, ein Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen wie Tuberkulose
- Kortikosteroide, die zur Behandlung von Entzündungen bei Erkrankungen wie Asthma und Arthritis verwendet werden
- Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin, die zur Kontrolle von Anfällen (Krämpfen) oder chronischen Schmerzen eingesetzt werden.
- Arzneimittel, die die Harnbildung steigern (Diuretika)
- Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen (NSARs und COX-2-Hemmer wie beispielsweise Ibuprofen und Celecoxib)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck (ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten).

Wenn eine der oben genannten Angaben auf Sie zutrifft oder wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Einnahme von Komboglyze zusammen mit Alkohol

Meiden Sie während der Einnahme von Komboglyze übermäßigen Alkoholkonsum, da dieser das Risiko einer Laktatazidose erhöhen kann (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Schwangerschaft und Stillzeit

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten. Das Arzneimittel könnte das Ungeborene beeinträchtigen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie stillen oder vorhaben zu stillen, da Metformin in kleinen Mengen in die Muttermilch übertritt.

Fragen Sie vor der Anwendung jeglicher Arzneimittel Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Saxagliptin und Metformin haben einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Ein erniedrigter Blutzucker (Hypoglykämie) kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit beeinträchtigen, Maschinen zu bedienen oder ohne sicheren Halt zu arbeiten. Es besteht das Risiko einer Hypoglykämie, wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen eine Hypoglykämie verursachen können, wie zum Beispiel Insulin und Sulfonylharnstoffe.

3. Wie ist Komboglyze einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Ihr Arzt Ihnen dieses Arzneimittel zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin verschreibt, denken Sie bitte daran, dieses andere Arzneimittel wie vom Arzt verordnet anzuwenden, um das beste Ergebnis für Ihre Gesundheit zu erzielen.

Wie viel eingenommen werden soll

- Die Menge dieses Arzneimittels, die Sie einnehmen werden, variiert in Abhängigkeit von Ihrer Erkrankung und den Dosierungen, die Sie derzeit von Metformin und/oder einzelnen Saxagliptin- und Metformin-Tabletten einnehmen. Ihr Arzt wird Ihnen genau sagen, welche Dosis Sie von diesem Arzneimittel einnehmen sollen.
- Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich eine Tablette.

Falls Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise eine niedrigere Dosis verordnen.

Wie dieses Arzneimittel eingenommen wird

- Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen.
- Nehmen Sie es mit einer Mahlzeit ein, um das Risiko einer Magenverstimmung zu verringern.

Ernährung und Bewegung

Um Ihren Diabetes zu kontrollieren, müssen Sie dennoch auf Ernährung und Bewegung achten, auch wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Es ist daher wichtig, dass Sie auch weiterhin die Ratschläge befolgen, die Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal hinsichtlich Ernährung und Bewegung erteilt hat. Insbesondere wenn Sie eine Diabetes-Diät zur Gewichtskontrolle einhalten, setzen Sie diese während der Einnahme dieses Arzneimittels fort.

Wenn Sie eine größere Menge von Komboglyze eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Komboglyze-Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, suchen Sie umgehend einen Arzt oder ein Krankenhaus auf. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit.

Wenn Sie die Einnahme von Komboglyze vergessen haben

- Wenn Sie die Einnahme einer Dosis dieses Arzneimittels vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie daran denken. Wenn es jedoch Zeit für die Einnahme der nächsten Dosis ist, lassen Sie die vergessene Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge dieses Arzneimittels ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Komboglyze abbrechen

Nehmen Sie dieses Arzneimittel so lange ein, bis Ihr Arzt Ihnen sagt, dass Sie die Einnahme beenden sollen. Dies hilft, Ihren Blutzucker unter Kontrolle zu halten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schweren Nebenwirkungen bemerken:

- **Laktatazidose**, Komboglyze kann eine sehr seltene (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen), aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung, die sogenannte Laktatazidose, hervorrufen (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Falls diese bei Ihnen auftritt, müssen Sie **die Einnahme von Komboglyze beenden und umgehend einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus aufsuchen**, da eine Laktatazidose zum Koma führen kann.
- Starke und anhaltende Schmerzen im Bauch (Oberbauchbereich), die möglicherweise bis in den Rücken ausstrahlen, sowie Übelkeit und Erbrechen. Dies könnten Anzeichen einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) sein.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie die folgende Nebenwirkung bemerken:

- Starke Gelenkschmerzen.

Zu weiteren Nebenwirkungen von Komboglyze gehören:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Erbrechen oder Verdauungsstörungen (Dyspepsie)
- Infektion der harnableitenden Wege (Harnwegsinfektion)
- Infektion der oberen Atemwege
- Nasen- oder Halsentzündungen, wie bei einer Erkältung oder bei Halsschmerzen
- Magen- (Gastritis) oder Darmentzündung, manchmal durch eine Infektion hervorgerufen (Gastroenteritis)
- Infektion der Nasennebenhöhlen, manchmal mit einem Gefühl von Schmerz und Druck hinter Wangen und Augen (Sinusitis)
- Blähungen
- Schwindel
- Müdigkeit (Erschöpfung).

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten (erektile Dysfunktion).

Nebenwirkungen, die bei der Einnahme von Saxagliptin allein beobachtet wurden:

Häufig

- Schwindel
- Müdigkeit (Erschöpfung).

Nebenwirkungen, die bei der Einnahme von Saxagliptin allein oder in Kombination beobachtet wurden:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Verstopfung
- Blasenbildung auf der Haut (bullöses Pemphigoid)

Bei einigen Patienten zeigte sich bei Blutuntersuchungen eine geringe Abnahme der Anzahl an bestimmten weißen Blutzellen (Lymphozyten), wenn Saxagliptin allein oder in Kombination angewendet wurde. Zudem berichteten einige Patienten während der Einnahme von Saxagliptin über Hautausschlag und Hautreaktionen (Überempfindlichkeit).

Im Rahmen der Anwendung von Saxagliptin nach der Zulassung wurden weitere Nebenwirkungen gemeldet. Diese beinhalten schwerwiegende allergische Reaktionen (Anaphylaxie) und ein Anschwellen von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen, das Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken verursachen kann. Wenn Sie eine allergische Reaktion haben, nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht weiter ein und wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt. Ihr Arzt verordnet Ihnen

möglicherweise ein Arzneimittel zur Behandlung Ihrer allergischen Reaktion und ein anderes Arzneimittel gegen Ihren Diabetes.

Nebenwirkungen, die bei der Einnahme von Metformin allein beobachtet wurden:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit, Erbrechen
- Durchfall oder Magenschmerzen
- Appetitlosigkeit.

Häufig

- metallischer Geschmack im Mund.

Sehr selten

- erniedrigte Vitamin-B12-Spiegel
- Leberprobleme (Hepatitis)
- Hautrötung (Hautausschlag) oder Juckreiz.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Komboglyze aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn die Verpackung beschädigt ist oder Zeichen von Fremdeinwirkung zeigt.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Komboglyze enthält

Die Wirkstoffe sind Saxagliptin und Metforminhydrochlorid. Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Saxagliptin (als Hydrochlorid) und 850 mg Metforminhydrochlorid.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Tablettenkern: Povidon K30; Magnesiumstearat.
- Filmüberzug: Poly(vinylalkohol); Macrogol 3350; Titandioxid (E171); Talkum (E553b); Eisen(III)-oxid (E172); Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).
- Drucktinte: Schellack; Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132).

Wie Komboglyze aussieht und Inhalt der Packung

- Komboglyze 2,5 mg/850 mg Filmtabletten (‘Tabletten’) sind hellbraun bis braun und rund, mit dem Aufdruck „2.5/850“ auf der einen und „4246“ auf der anderen Seite in blauer Tinte.
- Komboglyze ist erhältlich in Aluminiumfolie-Blisterpackungen. Die Packungsgrößen sind 14, 28, 56 und 60 Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen, Bündelpackungen, die 112 (2x56) und 196 (7x28) Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen enthalten, und 60x1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Möglicherweise werden in Ihrem Land nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Schweden

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur: <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten Saxagliptin/Metforminhydrochlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Komboglyze und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Komboglyze beachten?
3. Wie ist Komboglyze einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Komboglyze aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Komboglyze und wofür wird es angewendet?

Dieses Arzneimittel enthält zwei verschiedene Wirkstoffe mit den Namen

Saxagliptin, das zu einer Arzneimittelklasse gehört, die DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren) genannt wird,
und

Metformin, das zu einer Arzneimittelklasse gehört, die Biguanide genannt wird.

Beide gehören zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die man orale Antidiabetika (Antidiabetika zum Einnehmen) nennt.

Wofür Komboglyze angewendet wird

Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung einer Art von Diabetes angewendet, die als Typ-2-Diabetes bezeichnet wird.

Wie Komboglyze wirkt

Saxagliptin und Metformin wirken zusammen, um Ihren Blutzucker zu kontrollieren. Sie erhöhen den Insulinspiegel nach einer Mahlzeit. Sie vermindern auch die Zuckermenge, die Ihr Körper produziert. Zusammen mit einer Diät und Bewegung hilft dies, Ihren Blutzucker zu senken. Dieses Arzneimittel kann allein oder zusammen mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin angewendet werden.

Um Ihren Diabetes zu kontrollieren, müssen Sie dennoch auf Ernährung und Bewegung achten, auch wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Daher ist es wichtig, dass Sie auch weiterhin die Ratschläge befolgen, die Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen hinsichtlich Ernährung und Bewegung erteilt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Komboglyze beachten?

Komboglyze darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Saxagliptin, Metformin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie eine schwerwiegende allergische Reaktion (Überempfindlichkeitsreaktion) gegen ein anderes ähnliches Arzneimittel hatten, das zur Kontrolle des Blutzuckers eingenommen wird. Symptome einer schwerwiegenden allergischen Reaktion können einschließen:
 - Hautausschlag
 - Erhabene, rote Flecken auf Ihrer Haut (Nesselsucht)
 - Anschwellen von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen, das Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken verursachen kann.Wenn Sie diese Symptome haben, nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht weiter ein und wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- wenn Sie jemals ein diabetisches Koma hatten;
- wenn Sie unkontrollierten Diabetes haben, zum Beispiel mit schwerer Hyperglykämie (sehr hohem Blutzucker), Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, schneller Gewichtsabnahme, Laktatazidose (siehe „Risiko einer Laktatazidose“ weiter unten) oder Ketoazidose. Die Ketoazidose ist ein Zustand, bei dem sich als „Ketonkörper“ bezeichnete Substanzen im Blut anhäufen, die zu einem diabetischen Präkoma führen können. Zu den Symptomen gehören Magenschmerzen, schnelle und tiefe Atmung, Schläfrigkeit oder die Entwicklung eines ungewöhnlichen fruchtigen Geruchs des Atems;
- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion oder Probleme mit Ihrer Leber haben;
- wenn Sie kürzlich einen Herzinfarkt hatten oder an einer Herzinsuffizienz leiden oder schwerwiegende Probleme mit Ihrem Blutkreislauf oder Atembeschwerden haben, die Anzeichen von Herzproblemen sein könnten;
- wenn Sie eine schwere Infektion haben oder dehydratisiert sind (viel des Wassers in Ihrem Körper verloren haben);
- wenn Sie stillen (siehe auch „Schwangerschaft und Stillzeit“);
- wenn Sie viel Alkohol trinken (entweder jeden Tag oder nur von Zeit zu Zeit) (siehe bitte Abschnitt „Bei Einnahme von Komboglyze zusammen mit Alkohol“).

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

Risiko einer Laktatazidose

Komboglyze kann vor allem dann, wenn Ihre Nieren nicht richtig funktionieren, eine sehr seltene, aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung verursachen, die als Laktatazidose bezeichnet wird. Das Risiko, eine Laktatazidose zu entwickeln, wird auch durch schlecht eingestellten Diabetes, schwere Infektionen, längeres Fasten oder Alkoholkonsum, Dehydrierung (weitere Informationen siehe unten), Leberprobleme und Erkrankungen erhöht, bei denen ein Teil des Körpers nicht mit genügend Sauerstoff versorgt wird (zum Beispiel bei akuten schweren Herzerkrankungen).

Falls einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt hinsichtlich weiterer Anweisungen.

Unterbrechen Sie die Einnahme von Komboglyze für eine kurze Zeit, wenn Sie einen Zustand haben, der mit einer Dehydrierung (erheblicher Verlust an Körperflüssigkeit) verbunden sein kann, wie beispielsweise schweres Erbrechen, Durchfall, Fieber, Hitzebelastung oder geringere Flüssigkeitsaufnahme als normalerweise. Sprechen Sie hinsichtlich weiterer Anweisungen mit Ihrem Arzt.

Beenden Sie die Einnahme von Komboglyze und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder an das nächstgelegene Krankenhaus, wenn Sie Symptome einer Laktatazidose bemerken, da dieser Zustand zum Koma führen kann.

Symptome einer Laktatazidose sind:

- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Muskelkrämpfe
- allgemeines Unwohlsein mit starker Müdigkeit
- Schwierigkeiten beim Atmen
- verringerte Körpertemperatur und Herzklopfen

Eine Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss in einem Krankenhaus behandelt werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Komboglyze einnehmen,

- wenn Sie Typ-1-Diabetes haben (Ihr Körper kein Insulin produziert). Dieses Arzneimittel sollte nicht angewendet werden, um diese Erkrankung zu behandeln;
- wenn Sie eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse haben oder hatten;
- wenn Sie Insulin anwenden oder ein Arzneimittel gegen Diabetes einnehmen, das man „Sulfonylharnstoff“ nennt. Bei gleichzeitiger Anwendung eines von beiden zusammen mit diesem Arzneimittel wird Ihr Arzt möglicherweise die Dosis des Insulins oder des Sulfonylharnstoffs verringern, um zu niedrige Blutzuckerwerte zu vermeiden;
- wenn Sie schon einmal allergische Reaktionen auf andere Arzneimittel hatten, die Sie zur Kontrolle Ihres Blutzuckers einnehmen;
- wenn Sie eine Erkrankung haben oder ein Arzneimittel einnehmen, wodurch Ihre körpereigenen Abwehrkräfte gegen Infektionen geschwächt werden können;
- wenn Sie jemals eine Herzschwäche hatten oder wenn Sie andere Risikofaktoren haben, durch die Sie eine Herzschwäche bekommen können, wie zum Beispiel Erkrankungen der Nieren. Ihr Arzt wird Sie über die Anzeichen und Symptome einer Herzschwäche informieren. Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines dieser Symptome wahrnehmen. Zu den Symptomen können zunehmende Kurzatmigkeit, rascher Gewichtsanstieg und geschwollene Füße (Fußödem) gehören. Sie sind aber nicht darauf beschränkt.

Falls bei Ihnen eine größere Operation geplant ist, müssen Sie die Einnahme von Komboglyze während des Eingriffs und für einige Zeit danach unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Komboglyze beenden müssen und wann die Behandlung wieder begonnen werden kann.

Diabetes-bedingte Hautschädigungen sind eine häufige Komplikation bei Diabetes. Bei Saxagliptin und bestimmten Arzneimitteln gegen Diabetes, die zu der gleichen Arzneimittelklasse wie Saxagliptin gehören, wurde das Auftreten von Hautausschlag beobachtet. Folgen Sie daher bei der Haut- und Fußpflege den Empfehlungen Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie auf der Haut eine Blasenbildung wahrnehmen, da dies ein Anzeichen für eine Erkrankung sein kann, die man bullöses Pemphigoid nennt. Möglicherweise wird Ihr Arzt Sie bitten, Komboglyze nicht weiter einzunehmen.

Wenn eine der oben genannten Angaben auf Sie zutrifft oder wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Nierenfunktionstests oder -kontrollen

Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel wird Ihr Arzt mindestens einmal jährlich oder – falls Sie älter sind und/oder sich Ihre Nierenfunktion verschlechtert – auch häufiger Ihre Nierenfunktion kontrollieren.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Komboglyze bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel sicher und wirksam ist, wenn es bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet wird.

Einnahme von Komboglyze zusammen mit anderen Arzneimitteln

Falls Ihnen ein jodhaltiges Kontrastmittel in Ihr Blut gespritzt werden muss, zum Beispiel in Zusammenhang mit einer Röntgenaufnahme oder einer Computertomografie, müssen Sie die Einnahme von Komboglyze vor bzw. zum Zeitpunkt der Injektion unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Komboglyze beenden müssen und wann die Behandlung wieder begonnen werden kann.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Möglicherweise müssen Ihr Blutzucker und Ihre Nierenfunktion häufiger kontrolliert werden oder Ihr Arzt muss eventuell die Dosierung von Komboglyze anpassen. Es ist besonders wichtig, folgende Arzneimittel zu erwähnen:

- Cimetidin, ein Arzneimittel zur Behandlung von Magenbeschwerden
- Ketoconazol, das zur Behandlung von Pilzinfektionen eingesetzt wird
- Bronchodilatoren (Beta-2-Agonisten), die zur Behandlung von Asthma eingesetzt werden
- Diltiazem, das bei Bluthochdruck eingesetzt wird
- Rifampicin, ein Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen wie Tuberkulose
- Kortikosteroide, die zur Behandlung von Entzündungen bei Erkrankungen wie Asthma und Arthritis verwendet werden
- Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin, die zur Kontrolle von Anfällen (Krämpfen) oder chronischen Schmerzen eingesetzt werden.
- Arzneimittel, die die Harnbildung steigern (Diuretika)
- Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen (NSARs und COX-2-Hemmer wie beispielsweise Ibuprofen und Celecoxib)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck (ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten).

Wenn eine der oben genannten Angaben auf Sie zutrifft oder wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Einnahme von Komboglyze zusammen mit Alkohol

Meiden Sie während der Einnahme von Komboglyze übermäßigen Alkoholkonsum, da dieser das Risiko einer Laktatazidose erhöhen kann (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Schwangerschaft und Stillzeit

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten. Das Arzneimittel könnte das Ungeborene beeinträchtigen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie stillen oder vorhaben zu stillen, da Metformin in kleinen Mengen in die Muttermilch übertritt.

Fragen Sie vor der Anwendung jeglicher Arzneimittel Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Saxagliptin und Metformin haben einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Ein erniedrigter Blutzucker (Hypoglykämie) kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit beeinträchtigen, Maschinen zu bedienen oder ohne sicheren Halt zu arbeiten. Es besteht das Risiko einer Hypoglykämie, wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen eine Hypoglykämie verursachen können, wie zum Beispiel Insulin und Sulfonylharnstoffe.

3. Wie ist Komboglyze einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Ihr Arzt Ihnen dieses Arzneimittel zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin verschreibt, denken Sie bitte daran, dieses andere Arzneimittel wie vom Arzt verordnet anzuwenden, um das beste Ergebnis für Ihre Gesundheit zu erzielen.

Wie viel eingenommen werden soll

- Die Menge dieses Arzneimittels, die Sie einnehmen werden, variiert in Abhängigkeit von Ihrer Erkrankung und den Dosierungen, die Sie derzeit von Metformin und/oder einzelnen Saxagliptin- und Metformin-Tabletten einnehmen. Ihr Arzt wird Ihnen genau sagen, welche Dosis Sie von diesem Arzneimittel einnehmen sollen.
- Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich eine Tablette.

Falls Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise eine niedrigere Dosis verordnen.

Wie dieses Arzneimittel eingenommen wird

- Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen.
- Nehmen Sie es mit einer Mahlzeit ein, um das Risiko einer Magenverstimmung zu verringern.

Ernährung und Bewegung

Um Ihren Diabetes zu kontrollieren, müssen Sie dennoch auf Ernährung und Bewegung achten, auch wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Es ist daher wichtig, dass Sie auch weiterhin die Ratschläge befolgen, die Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal hinsichtlich Ernährung und Bewegung erteilt hat. Insbesondere wenn Sie eine Diabetes-Diät zur Gewichtskontrolle einhalten, setzen Sie diese während der Einnahme dieses Arzneimittels fort.

Wenn Sie eine größere Menge von Komboglyze eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Komboglyze-Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, suchen Sie umgehend einen Arzt oder ein Krankenhaus auf. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit.

Wenn Sie die Einnahme von Komboglyze vergessen haben

- Wenn Sie die Einnahme einer Dosis dieses Arzneimittels vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie daran denken. Wenn es jedoch Zeit für die Einnahme der nächsten Dosis ist, lassen Sie die vergessene Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge dieses Arzneimittels ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Komboglyze abbrechen

Nehmen Sie dieses Arzneimittel so lange ein, bis Ihr Arzt Ihnen sagt, dass Sie die Einnahme beenden sollen. Dies hilft, Ihren Blutzucker unter Kontrolle zu halten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schweren Nebenwirkungen bemerken:

- **Laktatazidose**, Komboglyze kann eine sehr seltene (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen), aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung, die sogenannte Laktatazidose, hervorrufen (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Falls diese bei Ihnen auftritt, müssen Sie **die Einnahme von Komboglyze beenden und umgehend einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus aufsuchen**, da eine Laktatazidose zum Koma führen kann.
- Starke und anhaltende Schmerzen im Bauch (Oberbauchbereich), die möglicherweise bis in den Rücken ausstrahlen, sowie Übelkeit und Erbrechen. Dies könnten Anzeichen einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) sein.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie die folgende Nebenwirkung bemerken:

- Starke Gelenkschmerzen.

Zu weiteren Nebenwirkungen von Komboglyze gehören:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Erbrechen oder Verdauungsstörungen (Dyspepsie)
- Infektion der harnableitenden Wege (Harnwegsinfektion)
- Infektion der oberen Atemwege
- Nasen- oder Halsentzündungen, wie bei einer Erkältung oder bei Halsschmerzen
- Magen- (Gastritis) oder Darmentzündung, manchmal durch eine Infektion hervorgerufen (Gastroenteritis)
- Infektion der Nasennebenhöhlen, manchmal mit einem Gefühl von Schmerz und Druck hinter Wangen und Augen (Sinusitis)
- Blähungen
- Schwindel
- Müdigkeit (Erschöpfung).

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten (erektile Dysfunktion).

Nebenwirkungen, die bei der Einnahme von Saxagliptin allein beobachtet wurden:

Häufig

- Schwindel
- Müdigkeit (Erschöpfung).

Nebenwirkungen, die bei der Einnahme von Saxagliptin allein oder in Kombination beobachtet wurden:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Verstopfung
- Blasenbildung auf der Haut (bullöses Pemphigoid)

Bei einigen Patienten zeigte sich bei Blutuntersuchungen eine geringe Abnahme der Anzahl an bestimmten weißen Blutzellen (Lymphozyten), wenn Saxagliptin allein oder in Kombination angewendet wurde. Zudem berichteten einige Patienten während der Einnahme von Saxagliptin über Hautausschlag und Hautreaktionen (Überempfindlichkeit).

Im Rahmen der Anwendung von Saxagliptin nach der Zulassung wurden weitere Nebenwirkungen gemeldet. Diese beinhalten schwerwiegende allergische Reaktionen (Anaphylaxie) und ein Anschwellen von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen, das Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken verursachen kann. Wenn Sie eine allergische Reaktion haben, nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht weiter ein und wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt. Ihr Arzt verordnet Ihnen

möglicherweise ein Arzneimittel zur Behandlung Ihrer allergischen Reaktion und ein anderes Arzneimittel gegen Ihren Diabetes.

Nebenwirkungen, die bei der Einnahme von Metformin allein beobachtet wurden:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit, Erbrechen
- Durchfall oder Magenschmerzen
- Appetitlosigkeit.

Häufig

- metallischer Geschmack im Mund.

Sehr selten

- erniedrigte Vitamin-B12-Spiegel
- Leberprobleme (Hepatitis)
- Hautrötung (Hautausschlag) oder Juckreiz.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Komboglyze aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn die Verpackung beschädigt ist oder Zeichen von Fremdeinwirkung zeigt.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Komboglyze enthält

Die Wirkstoffe sind Saxagliptin und Metforminhydrochlorid. Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Saxagliptin (als Hydrochlorid) und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Tablettenkern: Povidon K30; Magnesiumstearat.
- Filmüberzug: Poly(vinylalkohol); Macrogol 3350; Titandioxid (E171); Talkum (E553b); Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).
- Drucktinte: Schellack; Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132).

Wie Komboglyze aussieht und Inhalt der Packung

- Komboglyze 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten (‘Tabletten’) sind blassgelb bis hellgelb und oval, mit dem Aufdruck „2.5/1000“ auf der einen und „4247“ auf der anderen Seite in blauer Tinte.
- Komboglyze ist erhältlich in Aluminiumfolie-Blisterpackungen. Die Packungsgrößen sind 14, 28, 56 und 60 Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen, Bündelpackungen, die 112 (2x56) und 196 (7x28) Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen enthalten, und 60x1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Möglicherweise werden in Ihrem Land nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Schweden

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur: <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.