

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Komboglyze 2,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Komboglyze 2,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg σαξαγλιπτίνης (ως υδροχλωρικής) και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg σαξαγλιπτίνης (ως υδροχλωρικής) και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Komboglyze 2,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοικτό καφέ έως καφέ, αμφίκυρτα, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με εντυπωμένη την ένδειξη «2.5/850» στη μία επιφάνεια του δισκίου και την ένδειξη «4246» στην άλλη επιφάνεια, με μπλε μελάνι.

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Απαλό έως ανοικτό κίτρινο, αμφίκυρτα, σχήματος οβάλ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με εντυπωμένη την ένδειξη «2.5/1000» στη μία επιφάνεια του δισκίου και την ένδειξη «4247» στην άλλη επιφάνεια, με μπλε μελάνι

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Komboglyze ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα και την άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου:

- σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με τη μέγιστη ανεκτή δόση μονοθεραπείας μετφορμίνης
- σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία του διαβήτη, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης, σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με μετφορμίνη και αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1 για διαθέσιμα δεδομένα στους διαφορετικούς συνδυασμούς).
- σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν θεραπεία με συνδυασμό σαξαγλιπτίνης και μετφορμίνης ως ξεχωριστά δισκία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($GFR \geq 90 \text{ ml/min}$)

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με τη μέγιστη ανεκτή δόση μονοθεραπείας μετφορμίνης
Οι ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με μονοθεραπεία μετφορμίνης πρέπει να λάβουν δόση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος ισοδύναμη με τη συνολική ημερήσια δόση 5 mg σαξαγλιπτίνης, χορηγούμενη σε δόση των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως, σε συνδυασμό με τη δόση μετφορμίνης που ήδη λαμβάνεται.

Για τους ασθενείς που αλλάζουν από θεραπεία ξεχωριστών δισκίων σαξαγλιπτίνης και μετφορμίνης
Οι ασθενείς που αλλάζουν από θεραπεία σαξαγλιπτίνης και μετφορμίνης σε ξεχωριστά δισκία πρέπει να πάρουν τις δόσεις σαξαγλιπτίνης και μετφορμίνης που ήδη λαμβάνουν.

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με διπλή αγωγή συνδυασμού ινσουλίνης και μετφορμίνης, ή για ασθενείς που ελέγχονται με τριπλή αγωγή συνδυασμού ινσουλίνης, μετφορμίνης και σαξαγλιπτίνης με τη μορφή ξεχωριστών δισκίων

Η δόση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να παρέχει 2,5 mg σαξαγλιπτίνης δύο φορές ημερησίως (συνολική ημερήσια δόση 5 mg) και δόση μετφορμίνης παρόμοια με εκείνη της δόσης που ήδη λαμβάνεται. Όταν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη, μπορεί να απαιτηθεί χαμηλότερη δόση ινσουλίνης για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.4)

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με διπλή θεραπεία συνδυασμού σουλφονουριδίας και μετφορμίνης ή για ασθενείς που αλλάζουν από τριπλή θεραπεία συνδυασμού σαξαγλιπτίνης, μετφορμίνης και μίας σουλφονουριδίας με τη μορφή ξεχωριστών δισκίων

Η δόση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να παρέχει 2,5 mg σαξαγλιπτίνης δύο φορές ημερησίως (συνολική ημερήσια δόση 5 mg) και δόση μετφορμίνης παρόμοια με εκείνη της δόσης που ήδη λαμβάνεται. Όταν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σουλφονουριδία, μπορεί να απαιτηθεί χαμηλότερη δόση της σουλφονουριδίας για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με διπλή θεραπεία συνδυασμού δαπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης ή για ασθενείς που αλλάζουν από τη θεραπεία τριπλού συνδυασμού σαξαγλιπτίνης, μετφορμίνης και δαπαγλιφλοζίνης που λαμβάνονται ως ξεχωριστά δισκία

Η δόση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να παρέχει σαξαγλιπτίνη 2,5 mg δύο φορές την ημέρα (συνολική ημερήσια δόση 5 mg) και μία δόση μετφορμίνης παρόμοια με τη δόση που ήδη λαμβάνεται.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (GFR 60-89 ml/min).

Ο GFR πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν μετφορμίνη και τουλάχιστον ετησίως στη συνέχεια. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο περαιτέρω εξέλιξης της νεφρικής δυσλειτουργίας και στους ηλικιωμένους, η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται πιο συχνά, π.χ. κάθε 3-6 μήνες. Η μέγιστη ημερήσια δόση της μετφορμίνης πρέπει κατά προτίμηση να διαιρείται σε 2-3 ημερήσιες δόσεις. Οι παράγοντες που ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλέπε παράγραφο 4.4) πρέπει να ανασκοπούνται πριν εξεταστεί η έναρξη του Komboglyze σε ασθενείς με GFR <60 ml/min.

Εάν δεν είναι διαθέσιμη επαρκής περιεκτικότητα του Komboglyze, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα επιμέρους μονο-συστατικά αντί για τον συνδυασμό σταθερής δόσης.

Πίνακας 1. Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

GFR ml/min	Μετφορμίνη	Σαξαγλιπτίνη
60-89	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 3.000 mg Μείωση της δόσης μπορεί να εξετάζεται σε	Η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση είναι 5 mg.

	σχέση με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.	
45-59	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 2.000 mg. Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.	Η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση είναι 5 mg.
30-44	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 1.000 mg. Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.	Η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση είναι 2,5 mg.
< 30	Η μετφορμίνη αντενδείκνυται.	Η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση είναι 2,5 mg.

Ηπατική δυσλειτουργία

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Δεδομένου ότι η μετφορμίνη και η σαξαγλιπτίνη απεκκρίνονται μέσω των νεφρών, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται με προσοχή στα ηλικιωμένα άτομα. Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας είναι απαραίτητη για την πρόληψη της σχετιζόμενης με τη μετφορμίνη γαλακτικής οξέωσης, ιδίως στους ηλικιωμένους (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε παιδιά και εφήβους από τη γέννηση έως και ηλικίας < 18 ετών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία.

Τρόπος χορήγησης

Το Komboglyze πρέπει να χορηγείται δύο φορές ημερησίως με τα γεύματα για τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό που συσχετίζονται με τη μετφορμίνη.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, ή ιστορικό σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας, περιλαμβανομένης αναφυλακτικής αντίδρασης, αναφυλακτικής καταπληξίας και αγγειοοιδήματος, σε κάποιον αναστολέα της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP4) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8),
- Οποιοσδήποτε τύπος οξείας μεταβολικής οξέωσης (όπως γαλακτική οξέωση, διαβητική κετοξέωση),
- Διαβητικό προκώμα,
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR <30 mL/min) (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2),
- Οξείες παθήσεις που ενέχουν τη δυνατότητα μεταβολής της νεφρικής λειτουργίας όπως:
 - αφυδάτωση,
 - σοβαρή λοίμωξη,
 - καταπληξία,
- Οξεία ή χρόνια νόσο που μπορεί να προκαλέσει ιστική υποξία όπως:
 - καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια,
 - πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου,
 - καταπληξία,
- Ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5),
- Οξεία δηλητηρίαση από οινόπνευμα, αλκοολισμός (βλέπε παράγραφο 4.5),
- Γαλουχία (βλέπε παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Το Komboglyze δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή για τη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης.

Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση των αναστολέων DPP-4 έχει συσχετισθεί με κίνδυνο εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της οξείας παγκρεατίτιδας, το επίμονο, σοβαρό κοιλιακό άλγος. Εάν υπάρχει υποψία για παγκρεατίτιδα, η χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί. Εάν επιβεβαιωθεί η παρουσία οξείας παγκρεατίτιδας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί. Απαιτείται προσοχή στους ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της σαξαγλιπτίνης, έχουν γίνει αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών οξείας παγκρεατίτιδας.

Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση, μια πολύ σπάνια αλλά σοβαρή μεταβολική επιπλοκή, εμφανίζεται συχνότερα σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή καρδιοαναπνευστική νόσο ή σηψαιμία. Συσσώρευση μεταφορμίνης συμβαίνει σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και αυξάνει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης.

Σε περίπτωση αφυδάτωσης (σοβαρή διάρροια ή έμετος, πυρετός ή μειωμένη πρόσληψη υγρών), η μεταφορμίνη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και συνιστάται η επικοινωνία με έναν επαγγελματία υγείας.

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορούν να επηρεάσουν έντονα τη νεφρική λειτουργία (όπως αντιυπερτασικά, διουρητικά και ΜΣΑΦ) πρέπει να αρχίζουν με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μεταφορμίνη. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για γαλακτική οξέωση είναι υπερβολική πρόσληψη οινόπνευματών, ηπατική ανεπάρκεια, ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, κέτωση, παρατεταμένη νηστεία και οποιεσδήποτε καταστάσεις που συνδέονται με υποξία, καθώς και η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν γαλακτική οξέωση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Οι ασθενείς ή/και οι φροντιστές πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξειδωτική δύσπνοια, κοιλιακό πόνο, μυϊκές κράμπες, εξασθένηση και υποθερμία συνοδευόμενη από κόμα. Σε περίπτωση πιθανολογούμενων συμπτωμάτων, ο ασθενής πρέπει να σταματήσει να παίρνει μεταφορμίνη και να ζητήσει άμεση ιατρική φροντίδα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι μειωμένο pH του αίματος (<7,35), αυξημένα επίπεδα γαλακτικού στο πλάσμα πάνω από 5 mmol/l και αυξημένο χάσμα ανιόντων και αναλογία γαλακτικού/πυροσταφυλικού.

Νεφρική λειτουργία

Δεδομένου ότι η μεταφορμίνη απεκκρίνεται μέσω των νεφρών, η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται:

- Πριν την έναρξη της θεραπείας και σε τακτά διαστήματα στη συνέχεια (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2).
- Για νεφρική λειτουργία με επίπεδα GFR να προσεγγίζουν τη μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και σε ηλικιωμένους ασθενείς τουλάχιστον 2 με 4 φορές το χρόνο.
- Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία οι οποίοι έχουν $GFR \geq 30$ έως < 45 ml/min, ελλείψει άλλων καταστάσεων που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, η δόση είναι 2,5 mg/1.000mg ή 2,5 mg/850 mg άπαξ ημερησίως. Δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί σε καλά ενημερωμένους ασθενείς υπό στενή παρακολούθηση.
- Η μεταφορμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με $GFR < 30$ ml/min και πρέπει να διακόπτεται προσωρινά υπό την παρουσία συνθηκών που μεταβάλλουν τη νεφρική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι συχνή και ασυμπτωματική. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να επιδεικνύεται σε περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει ενδεχόμενο διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας, όπως για παράδειγμα κατά την έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας ή θεραπείας με διουρητικά ή κατά την έναρξη θεραπείας με κάποιο ΜΣΑΦ.

Χειρουργική επέμβαση

Το Komboglyze πρέπει να διακόπτεται κατά τον χρόνο της χειρουργικής επέμβασης υπό γενική, ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά όχι νωρίτερα από 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ή τη συνέχιση της σίτισης από του στόματος και υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή.

Διαχείριση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων μπορεί να οδηγήσει σε νεφροπάθεια επαγόμενη από σκιαγραφικό, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση μετορμίνης και αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Το Komboglyze θα πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην αρχίσει ξανά μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετά, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

Διαταραχές του δέρματος

Έχουν αναφερθεί ελκωτικές και νεκρωτικές δερματικές βλάβες στα άκρα πιθήκων σε μη κλινικές τοξικολογικές μελέτες της σαξαγλιπτίνης (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν έχουν παρατηρηθεί δερματικές βλάβες με αυξημένη συχνότητα σε κλινικές δοκιμές. Έχει περιγραφεί εξάνθημα σε αναφορές από την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία της κατηγορίας των αναστολέων της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DPP4). Εξάνθημα επίσης αναφέρεται ως ανεπιθύμητο συμβάν (ΑΣ) της σαξαγλιπτίνης (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται επομένως η παρακολούθηση για την εμφάνιση διαταραχών του δέρματος όπως φλυκταινών, εξέλκωσης ή εξανθήματος, σύμφωνα με την συνήθη φροντίδα του διαβητικού ασθενή.

Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές

Έχουν αναφερθεί περιστατικά μετά την κυκλοφορία πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς που έχρηζαν νοσηλείας με τη χρήση αναστολέα DPP4, συμπεριλαμβανομένης της σαξαγλιπτίνης. Στα αναφερθέντα περιστατικά, οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν τυπικά σε τοπική ή συστηματική ανοσοκατασταλτική θεραπεία και διακοπή του αναστολέα DPP4. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει φλύκταινες ή διαβρώσεις, ενώ λαμβάνει σαξαγλιπτίνη, και υπάρχει υποψία πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακόπτεται και πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής σε δερματολόγο για διάγνωση και κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Καθώς αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σαξαγλιπτίνη, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει οποιαδήποτε σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας σε αναστολέα της DPP4.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, περιλαμβανομένων αυθόρμητων αναφορών και κλινικών μελετών, αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση της σαξαγλιπτίνης: σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, περιλαμβανομένων αναφυλακτικής αντίδρασης, αναφυλακτικής καταπληξίας και αγγειοοιδήματος. Εάν υπάρχει υποψία σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας στη σαξαγλιπτίνη, διακόψτε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, εξετάστε άλλες πιθανές αιτίες για το συμβάν και χορηγήστε εναλλακτική θεραπεία για το διαβήτη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.8).

Μεταβολή της κλινικής κατάστασης ασθενών με προηγουμένως ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2

Δεδομένου ότι αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μετορμίνη, όταν ένας ασθενής με διαβήτη τύπου 2, που ήταν προγενέστερα επαρκώς ελεγχόμενος υπό θεραπεία με Komboglyze, αναπτύσσει εργαστηριακές ανωμαλίες ή κλινική νόσο (ιδίως ακαθόριστη και μη σαφώς προσδιοριζόμενη νόσο), πρέπει να εξετάζεται άμεσα για ενδείξεις κετοξέωσης ή γαλακτικής οξέωσης. Η αξιολόγηση πρέπει να

περιλαμβάνει τους ηλεκτρολύτες και τις κετόνες ορού, τη γλυκόζη αίματος και εφόσον ενδείκνυται, το pH αίματος, τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος, του πυροσταφυλικού οξέος και της μετφορμίνης. Εάν εμφανισθεί οξέωση οποιασδήποτε μορφής από τις δύο, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εφαρμοσθούν άλλα κατάλληλα διορθωτικά μέτρα.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Στη μελέτη SAVOR παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση του ποσοστού νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια στους ασθενείς που έλαβαν σαξαγλιπτίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ωστόσο δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση (βλέπε παράγραφο 5.1). Απαιτείται προσοχή εάν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που έχουν γνωστούς παράγοντες κινδύνου για νοσηλεία εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας, όπως ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας ή μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας και να αναφέρουν αμέσως τέτοιου είδους συμπτώματα.

Αρθραλγία

Αρθραλγία, που μπορεί να είναι σοβαρή, έχει αναφερθεί σε αναφορές μετά την κυκλοφορία για τους αναστολείς της DPP4 (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς παρουσίασαν ανακούφιση των συμπτωμάτων μετά από διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος και ορισμένοι παρουσίασαν επανεμφάνιση των συμπτωμάτων με την επανέναρξη του ίδιου ή άλλου αναστολέα της DPP4. Η έναρξη των συμπτωμάτων αφού αρχίσει η φαρμακευτική θεραπεία μπορεί να είναι ταχεία ή μπορεί να εμφανιστεί μετά από μεγαλύτερες περιόδους θεραπείας. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει σοβαρή αρθραλγία, η συνέχιση της φαρμακευτικής θεραπείας πρέπει να αξιολογείται σε εξατομικευμένη βάση.

Ασθενείς σε ανοσοκαταστολή

Ασθενείς σε ανοσοκαταστολή, όπως είναι οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνων ή οι ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με σύνδρομο ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, δεν έχουν μελετηθεί στο πλαίσιο του κλινικού προγράμματος της σαξαγλιπτίνης. Επομένως, το προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της σαξαγλιπτίνης σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί.

Χρήση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4

Η χρήση επαγωγών του CYP3A4 όπως η καρβαμαζεπίνη, η δεξαμεθαζόνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη και η ριφαμπικίνη μπορεί να μειώσει την υπογλυκαιμική επίδραση της σαξαγλιπτίνης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία

Είναι γνωστό ότι η ινσουλίνη και οι σουλφονουλουρίες προκαλούν υπογλυκαιμία. Για το λόγο αυτό, μπορεί να απαιτηθεί, για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας, χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή σουλφονουλουρίας όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το Komboglyze.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων σαξαγλιπτίνης (2,5 mg δύο φορές ημερησίως) και μετφορμίνης (1.000 mg δύο φορές ημερησίως) δεν μετέβαλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική είτε της σαξαγλιπτίνης είτε της μετφορμίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης για το Komboglyze. Οι ακόλουθες αναφορές αντανακλούν τις διαθέσιμες πληροφορίες για τις επιμέρους δραστικές ουσίες.

Σαξαγλιπτίνη

Τα κλινικά δεδομένα που περιγράφονται παρακάτω υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων με τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα είναι χαμηλός.

Η σαξαγλιπτίνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Σε *in vitro* μελέτες, η σαξαγλιπτίνη και ο κύριος μεταβολίτης της δεν έδρασαν ούτε ως αναστολείς των CYP1A2,

2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ή του 3A4, ούτε ως επαγωγείς των CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, ή του 3A4. Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε υγιείς εθελοντές, η φαρμακοκινητική της σαξαγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά από τη μετορμίνη, τη γλιβενκλαμίδα, την πιογλιταζόνη, τη διγοξίνη, τη σιμβαστατίνη, την ομεπραζόλη, αντιόξινα ή τη φαμοτιδίνη. Επιπλέον, η σαξαγλιπτίνη δεν μετέβαλλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της μετορμίνης, της γλιβενκλαμίδης, της πιογλιταζόνης, της διγοξίνης, της σιμβαστατίνης, των δραστικών συστατικών ενός συνδυασμένου από στόματος χορηγούμενου αντισυλληπτικού (αιθινυλεστραδιόλη και νοργεστιμάτη), της διλτιαζέμης ή της κετοκοναζόλης.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της σαξαγλιπτίνης με τον μέτριο αναστολέα του CYP3A4/5 διλτιαζέμη, αύξησε τη C_{max} και την AUC της σαξαγλιπτίνης κατά 63% και 2,1-φορές αντίστοιχα και οι αντίστοιχες τιμές για τον ενεργό μεταβολίτη μειώθηκαν κατά 44% και 34% αντίστοιχα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της σαξαγλιπτίνης με τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4/5 κετοκοναζόλη, αύξησε τη C_{max} και την AUC της σαξαγλιπτίνης κατά 62% και 2,5-φορές, αντίστοιχα και οι αντίστοιχες τιμές για τον ενεργό μεταβολίτη μειώθηκαν κατά 95% και 88% αντίστοιχα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της σαξαγλιπτίνης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4/5 ριφαμπικίνη, μείωσε τη C_{max} και την AUC της σαξαγλιπτίνης κατά 53% και 76% αντίστοιχα. Η έκθεση του ενεργού μεταβολίτη και η αναστολή της δράσης της DPP4 κατά το μεσοδιάστημα χορήγησης των δόσεων δεν επηρεάστηκαν από τη ριφαμπικίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση σαξαγλιπτίνης και επαγωγέων του CYP3A4/5 εκτός της ριφαμπικίνης (όπως η καρβαμαζεπίνη, η δεξαμεθαζόνη, η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη) δεν έχει μελετηθεί και μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση της σαξαγλιπτίνης στο πλάσμα και αυξημένη συγκέντρωση του κύριου μεταβολίτη της. Ο γλυκαιμικός έλεγχος πρέπει να αξιολογείται με προσοχή όταν η σαξαγλιπτίνη συγχορηγείται με έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4.

Δεν έχουν μελετηθεί ειδικά οι επιδράσεις του καπνίσματος, της διαίτας, των φυτικών προϊόντων και της χρήσης αλκοόλ στη φαρμακοκινητική της σαξαγλιπτίνης.

Μετορμίνη

Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται

Οι κατιονικοί παράγοντες οι οποίοι αποβάλλονται μέσω νεφρικής σωληναριακής απέκκρισης (π.χ. σιμετιδίνη) μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη μετορμίνη, καθώς ανταγωνίζονται για τα ίδια συστήματα νεφρικής σωληναριακής μεταφοράς. Μια μελέτη που διεξήχθη σε επτά φυσιολογικούς υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η σιμετιδίνη χορηγούμενη σε δόση 400 mg δύο φορές ημερησίως, αύξησε τη συστηματική έκθεση (AUC) στη μετορμίνη κατά 50% και τη C_{max} κατά 81%. Πρέπει συνεπώς να εξετάζεται το ενδεχόμενο εφαρμογής στενής παρακολούθησης του γλυκαιμικού ελέγχου, της προσαρμογής της δόσης εντός του συνιστώμενου εύρους και οι αλλαγές της αντιδιαβητικής θεραπείας κατά τη συγχορήγηση κατιονικών φαρμακευτικών προϊόντων, που αποβάλλονται μέσω νεφρικής σωληναριακής απέκκρισης.

Οινοπνευματώδη

Η αλκοολική τοξίκωση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ιδίως σε περιπτώσεις νηστείας, υποσιτισμού ή ηπατικής δυσλειτουργίας, λόγω της μετορμίνης που είναι δραστική ουσία του Komboglyze (βλέπε παράγραφο 4.4). Η κατανάλωση οινοπνεύματος και φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλκοόλ πρέπει να αποφεύγεται.

Ιωδιωμένα σκιαγραφικά μέσα

Η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων μπορεί να οδηγήσει σε επαγόμενη από τη σκιαγραφική ουσία νεφροπάθεια, καταλήγοντας σε συσσώρευση της μετορμίνης και σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης. Το Komboglyze πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην αρχίσει ξανά μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετά, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τα γλυκοκορτικοειδή (χορηγούμενα συστηματικά ή τοπικά), οι β₂-αγωνιστές και τα διουρητικά έχουν ενδογενή υπεργλυκαιμική δράση. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται και να διενεργούνται πιο συχνοί έλεγχοι της γλυκόζης αίματος, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα αυτών των κατηγοριών. Εάν είναι απαραίτητο, πρέπει να προσαρμόζεται η δοσολογία του αντιυπεργλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά τη νεφρική λειτουργία, το οποίο ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, π.χ. ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των επιλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης (COX) II, αναστολέων ACE, ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και διουρητικών, ιδίως διουρητικών της αγκύλης. Κατά την έναρξη ή χρήση τέτοιων προϊόντων σε συνδυασμό με μετφορμίνη, είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν έχει μελετηθεί η χρήση του Komboglyze ή της σαξαγλιπτίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε υψηλές δόσεις σαξαγλιπτίνης χορηγούμενης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χρήση μετφορμίνης σε έγκυες γυναίκες δε συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών. Μελέτες σε ζώα με μετφορμίνη δεν κατέδειξαν επιβλαβείς επιδράσεις στην κύηση, την ανάπτυξη του κυήματος ή του εμβρύου, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εάν μία ασθενής επιθυμεί να μείνει έγκυος, ή προκύψει εγκυμοσύνη, η θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακοπεί και η ασθενής να μεταβεί σε θεραπεία με ινσουλίνη το συντομότερο δυνατόν.

Θηλασμός

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η σαξαγλιπτίνη και/ή ο μεταβολίτης της και η μετφορμίνη απεκκρίνονται στο γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η σαξαγλιπτίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, αλλά η μετφορμίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Κατά συνέπεια, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες γυναίκες (βλέπε παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της σαξαγλιπτίνης στη γονιμότητα του ανθρώπου. Επιδράσεις στη γονιμότητα παρατηρήθηκαν σε υψηλές δόσεις σε άρρηνες και θήλειες επίμυες με εμφανή σημεία τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3). Για τη μετφορμίνη, μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η σαξαγλιπτίνη ή η μετφορμίνη έχουν μια αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι σε μελέτες με την σαξαγλιπτίνη έχει αναφερθεί ζάλη. Επιπλέον, πρέπει να επιστάται η προσοχή των ασθενών για τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν το Komboglyze χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα, που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία (π.χ. ινσουλίνη, σουλφονουλουρίες).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες θεραπείας με τα δισκία Komboglyze, ωστόσο έχει καταδειχθεί βιοϊσοδυναμία του Komboglyze με τη συγχρηγούμενη σαξαγλιπτίνη και μετφορμίνη (βλέπε παράγραφο 5.2).

Σαξαγλιπτίνη

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

4.148 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 3.021 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σαξαγλιπτίνη, τυχαιοποιήθηκαν σε έξι διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας οι οποίες διεξήχθησαν για να αξιολογήσουν τις επιδράσεις της σαξαγλιπτίνης στο γλυκαιμικό έλεγχο. Σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, διπλά-τυφλές κλινικές δοκιμές (συμπεριλαμβανομένης της εμπειρίας κατά την ανάπτυξη του προϊόντος καθώς και μετά την κυκλοφορία), πάνω από 17.000 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με σαξαγλιπτίνη.

Σε μια ομαδοποιημένη ανάλυση 1.681 ασθενών με διαβήτη τύπου 2, περιλαμβανομένων 882 ασθενών που έλαβαν σαξαγλιπτίνη 5 mg, τυχαιοποιημένων σε πέντε διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, που διεξήχθησαν για την αξιολόγηση των επιδράσεων της σαξαγλιπτίνης στο γλυκαιμικό έλεγχο, η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων σε ασθενείς που έλαβαν σαξαγλιπτίνη 5 mg ήταν παρόμοια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου. Το ποσοστό διακοπής της θεραπείας εξαιτίας ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν σαξαγλιπτίνη 5 mg συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (3,3% σε σύγκριση με 1,8%).

Πίνακας παράθεσης ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε $\geq 5\%$ των ασθενών που έλαβαν σαξαγλιπτίνη 5 mg και συχνότερα σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ή που αναφέρθηκαν σε $\geq 2\%$ των ασθενών που έλαβαν σαξαγλιπτίνη 5 mg και $\geq 1\%$ πιο συχνά σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο παρατίθενται στον Πίνακα 2.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και απόλυτη συχνότητα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), ή πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2 Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών ανά κατηγορία οργανικού συστήματος

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών ανά θεραπευτικό σχήμα
Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σαξαγλιπτίνη με μετφορμίνη¹
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Συχνή
Ουρολοιμώξη	Συχνή
Γαστρεντερίτιδα	Συχνή
Παραρρινοκολπίτιδα	Συχνή
Ρινοφαρυγγίτιδα	Συχνή ²
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Κεφαλαλγία	Συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Έμετος	Συχνή

¹ Περιλαμβάνει τη σαξαγλιπτίνη ως προσθήκη στη μετφορμίνη και ως αρχικό συνδυασμό με μετφορμίνη.

² Μόνο στην αρχική θεραπεία συνδυασμού.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία από κλινικές μελέτες και αυθόρμητες αναφορές

Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί από την εμπειρία με τη σαξαγλιπτίνη μετά την κυκλοφορία. Οι συχνότητες βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές μελέτες.

Πίνακας 3 Συχνότητα επιπρόσθετων ανεπιθύμητων ενεργειών ανά κατηγορία οργανικού συστήματος

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών¹
Ανεπιθύμητη ενέργεια	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Ναυτία	Συχνή
Παγκρεατίτιδα	Όχι συχνή
Δυσκοιλιότητα	Μη γνωστή
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Αντιδράσεις υπερευαισθησίας ² (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4)	Όχι συχνή
Αναφυλακτικές αντιδράσεις περιλαμβανομένης αναφυλακτικής καταπληξίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4)	Σπάνια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Αγγειοοίδημα (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4)	Σπάνια
Δερματίτιδα	Όχι συχνή
Κνησμός	Όχι συχνή
Εξάνθημα ²	Συχνή
Κνίδωση	Όχι συχνή
Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές	Μη γνωστή

¹ Οι υπολογισμοί των συχνότητων βασίστηκαν στην ομαδοποιημένη ανάλυση κλινικών μελετών μονοθεραπείας σαξαγλιπτίνης, επιπρόσθετης θεραπείας στη μετφορμίνη και αρχικού συνδυασμού με μετφορμίνη, επιπρόσθετης θεραπείας στη σουλφονουρία και επιπρόσθετης θεραπείας στη θειαζολιδινεδιόνη.

² Οι αντιδράσεις αυτές ταυτοποιήθηκαν επίσης στις προ-εγκριτικές κλινικές μελέτες, ωστόσο δεν ικανοποιούν τα κριτήρια του Πίνακα 2.

Αποτελέσματα δοκιμής SAVOR

Η δοκιμή SAVOR συμπεριέλαβε 8240 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σαξαγλιπτίνη 5 mg ή 2,5 mg μια φορά ημερησίως και 8173 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σαξαγλιπτίνη σε αυτή τη δοκιμή ήταν παρόμοια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου (72,5% έναντι 72,2%, αντίστοιχα).

Η συχνότητα εμφάνισης των επιβεβαιωμένων συμβάντων παγκρεατίτιδας ήταν 0,3% τόσο στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σαξαγλιπτίνη όσο και στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο στον πληθυσμό πρόθεσης θεραπείας.

Η συχνότητα εμφάνισης των αντιδράσεων υπερευαισθησίας ήταν 1,1% τόσο στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σαξαγλιπτίνη όσο και στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Η συνολική συχνότητα εμφάνισης της αναφερθείσας υπογλυκαιμίας (καταγεγραμμένης σε ημερήσια ημερολόγια των ασθενών) ήταν 17,1% στα άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σαξαγλιπτίνη και 14,8% μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό των ατόμων με αναφερόμενα κατά τη διάρκεια της θεραπείας συμβάντα μείζονος υπογλυκαιμίας (οριζόμενης ως συμβάν για το οποίο απαιτήθηκε η συνδρομή άλλου προσώπου) ήταν υψηλότερο στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2,1% και 1,6% αντίστοιχα). Ο αυξημένος κίνδυνος συνολικής υπογλυκαιμίας και μείζονος υπογλυκαιμίας που

παρατηρήθηκε στη θεραπευτική ομάδα της σαξαγλιπτίνης εμφανίστηκε κυρίως σε άτομα που λάμβαναν σουλφονυλουρία κατά την έναρξη και όχι σε άτομα υπό μονοθεραπεία ινσουλίνης ή μετφορμίνης κατά την έναρξη. Ο αυξημένος κίνδυνος της συνολικής και της μείζονος υπογλυκαιμίας παρατηρήθηκε κυρίως σε άτομα με A1C <7% κατά την έναρξη.

Αναφέρθηκαν μειωμένες τιμές λεμφοκυττάρων σε 0,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σαξαγλιπτίνη και 0,4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, εμφανίστηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης (3,5%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2,8%), με ονομαστική στατιστική σημαντικότητα που ευνοεί το εικονικό φάρμακο [HR = 1,27, 95% CI 1,07, 1,51), P=0,007]. Βλέπε επίσης την παράγραφο 5.1.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητα συμβάντα, που θεωρήθηκαν από τον ερευνητή ότι είναι τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενα με το φάρμακο και αναφέρθηκαν τουλάχιστον σε δύο περισσότερους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σαξαγλιπτίνη 5 mg σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, περιγράφονται παρακάτω ανά θεραπευτικό σχήμα.

Ως μονοθεραπεία: ζάλη (συχνή) και κόπωση (συχνή).

Ως θεραπεία προσθήκης σε μετφορμίνη: δυσπεψία (συχνή) και μυαλγία (συχνή).

Ως αρχικός συνδυασμός με μετφορμίνη: γαστρίτιδα (συχνή), αρθραλγία* (όχι συχνή), μυαλγία (όχι συχνή), και στυτική δυσλειτουργία (όχι συχνή).

Ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη και μία σουλφονυλουρία: ζάλη (συχνή), κόπωση (συχνή) και μετεωρισμός (συχνή).

*Αρθραλγία αναφέρθηκε επίσης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Υπογλυκαιμία

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες υπογλυκαιμίας βασίστηκαν σε όλες τις αναφορές υπογλυκαιμίας. Δεν απαιτήθηκε παράλληλη μέτρηση της γλυκόζης. Η συχνότητα εμφάνισης της αναφερόμενης υπογλυκαιμίας για τη σαξαγλιπτίνη 5 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου χορηγούμενη ως θεραπεία προσθήκης στη θεραπεία με μετφορμίνη ήταν 5,8% έναντι 5%. Η συχνότητα εμφάνισης της αναφερόμενης υπογλυκαιμίας ήταν 3,4% σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε συνδυασμός σαξαγλιπτίνης 5 mg και μετφορμίνης και 4,0% σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μονοθεραπεία μετφορμίνης. Όταν χρησιμοποιήθηκε ως συμπληρωματική θεραπεία στην ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη), η συνολική συχνότητα εμφάνισης της αναφερόμενης υπογλυκαιμίας ήταν 18,4% για τη σαξαγλιπτίνη 5 mg και 19,9% για το εικονικό φάρμακο.

Όταν χρησιμοποιήθηκε ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη σε συνδυασμό με σουλφονυλουρία, η συνολική συχνότητα εμφάνισης της αναφερόμενης υπογλυκαιμίας ήταν 10,1% για τη σαξαγλιπτίνη 5 mg και 6,3% για το εικονικό φάρμακο.

Εργαστηριακές Εξετάσεις

Σε όλες τις κλινικές μελέτες, η συχνότητα των εργαστηριακών ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σαξαγλιπτίνη 5 mg σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκε μικρή μείωση του απόλυτου αριθμού των λεμφοκυττάρων. Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο αθροιστική ανάλυση, από τον αρχικό μέσο απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων περίπου 2.200 κυττάρων/μl, παρατηρήθηκε μέση μείωση 100 κυττάρων/μl σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Ο μέσος απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων παρέμεινε σταθερός με καθημερινή χορήγηση διάρκειας μέχρι 102 εβδομάδων. Οι μειώσεις στον

αριθμό των λεμφοκυττάρων δεν συσχετίστηκαν με κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Η κλινική σημασία της μείωσης αυτής του αριθμού των λεμφοκυττάρων σε σχέση με το εικονικό φάρμακο δεν είναι γνωστή.

Μεθορμίνη

Δεδομένα κλινικών μελετών και δεδομένα από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας βασίζονται στις πληροφορίες που παρατίθενται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της μεθορμίνης που διατίθεται στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Πίνακας 4 Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών της μεθορμίνης που προσδιορίστηκαν από κλινικές μελέτες και δεδομένα από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα
Ανεπιθύμητη ενέργεια	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Γαλακτική οξέωση	Πολύ σπάνια
Ανεπάρκεια βιταμίνης B12 ¹	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Μεταλλική γεύση	Συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συμπτώματα από το γαστρεντερικό ²	Πολύ συχνή
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, ηπατίτιδα	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Κνίδωση, ερύθημα, κνησμός	Πολύ σπάνια

¹ Η μακροχρόνια θεραπεία με μεθορμίνη έχει συσχετισθεί με μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης B12, η οποία πολύ σπάνια μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 (π.χ. μεγαλοβλαστική αναιμία).

² Συμπτώματα από το γαστρεντερικό όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος και απώλεια της όρεξης εμφανίζονται συχνότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και υποχωρούν αυτόματα στις περισσότερες περιπτώσεις.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με υπερδοσολογία του Komboglyze.

Σαξαγλιπτίνη

Η σαξαγλιπτίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι καλώς ανεκτή χωρίς κλινικά σημαντική επίδραση στο διάστημα QTc ή την καρδιακή συχνότητα σε από του στόματος δόσεις έως και 400 mg ημερησίως για 2 εβδομάδες (80 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση). Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία, όπως υποδεικνύει η κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η σαξαγλιπτίνη και ο κύριος μεταβολίτης της μπορούν να απομακρυνθούν με αιμοδιύλιση (23% της δόσης σε διάστημα 4 ωρών).

Μεθορμίνη

Η υψηλή υπερδοσολογία ή οι συνυπάρχοντες κίνδυνοι της μεθορμίνης μπορεί να οδηγήσουν σε γαλακτική οξέωση. Η γαλακτική οξέωση αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να

αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο. Η αποτελεσματικότερη μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος και της μετφορμίνης είναι η αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη, Συνδυασμοί από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων που μειώνουν τη γλυκόζη αίματος, κωδικός ATC: A10BD10.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το Komboglyze συνδυάζει δύο αντιπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: τη σαξαγλιπτίνη, έναν αναστολέα της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP4), και την υδροχλωρική μετφορμίνη, ένα μέλος της κατηγορίας των διγουανιδίων.

Σαξαγλιπτίνη

Η σαξαγλιπτίνη είναι ένας ιδιαίτερα ισχυρός (Ki: 1,3 nM), εκλεκτικός, αναστρέψιμος, ανταγωνιστικός αναστολέας της DPP4. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η χορήγηση της σαξαγλιπτίνης οδήγησε σε αναστολή της δράσης του ενζύμου DPP4 για περίοδο 24-ωρών. Μετά την από του στόματος φόρτιση γλυκόζης, η αναστολή αυτή του DPP4 οδήγησε σε διπλάσια έως τριπλάσια αύξηση των κυκλοφορούντων ενεργών ινκρετινών, συμπεριλαμβανομένων του προσομοιάζοντος στη γλυκαγόνη πεπτιδίου 1 (GLP-1) και του εξαρτώμενου από τη γλυκόζη ινσουλινοτρόπου πολυπεπτιδίου (GIP), μείωση των συγκεντρώσεων της γλυκαγόνης και αύξηση της απαντητικότητας των εξαρτώμενων από την γλυκόζη β-κυττάρων, με αποτέλεσμα τις υψηλότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης και C-πεπτιδίου. Η αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και η μείωση των επιπέδων της γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος, συσχετίστηκαν με χαμηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης νηστείας και μειωμένη απέκκριση γλυκόζης μετά από του στόματος φόρτιση γλυκόζης ή γεύμα. Η σαξαγλιπτίνη βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο μειώνοντας τις συγκεντρώσεις γλυκόζης νηστείας και τις μεταγευματικές συγκεντρώσεις γλυκόζης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο με αντιπεργλυκαιμικές ιδιότητες, που μειώνει και την αρχική και τη μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος. Δε διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και ως εκ τούτου δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η μετφορμίνη μπορεί να δράσει μέσω τριών μηχανισμών:

- μέσω της μείωσης της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης με αναστολή της γλυκονογένεσης και της γλυκογονόλυσης
- στους μύες, μέσω μέτριας αύξησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, βελτίωσης της περιφερικής πρόσληψης και χρήσης της γλυκόζης
- μέσω επιβράδυνσης της εντερικής απορρόφησης της γλυκόζης.

Η μετφορμίνη διεγείρει την ενδοκυττάρια σύνθεση γλυκογόνου δρώντας επί της συνθετάσης του γλυκογόνου. Η μετφορμίνη αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς συγκεκριμένων τύπων μεμβρανικών μεταφορέων γλυκόζης (GLUT-1 και GLUT-4).

Στον άνθρωπο, ανεξάρτητα από τη δράση της στη γλυκαιμία, η μετφορμίνη έχει ευνοϊκή επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό έχει καταδειχθεί από ελεγχόμενες, μεσοπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες με θεραπευτικές δόσεις: η μετφορμίνη μειώνει τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, LDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πάνω από 17.000 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με σαξαγλιπτίνη σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, διπλά-τυφλές κλινικές δοκιμές (συμπεριλαμβανομένης της εμπειρίας κατά την ανάπτυξη του προϊόντος καθώς και μετά την κυκλοφορία).

Σαξαγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη για γλυκαιμικό έλεγχο

Η συγχορήγηση σαξαγλιπτίνης και μετφορμίνης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με μονοθεραπεία μετφορμίνης και σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με δίαιτα και άσκηση μόνο. Η θεραπεία με σαξαγλιπτίνη 5 mg μία φορά ημερησίως επέφερε κλινικά και στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην αιμοσφαιρίνη A1c (HbA1c), τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG) και τη μεταγευματική γλυκόζη (PPG) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με μετφορμίνη (αρχική θεραπεία ή θεραπεία προσθήκης). Παρατηρήθηκαν μειώσεις στην A1c σε όλες τις υποομάδες με βάση το φύλο, την ηλικία, τη φυλή και τον αρχικό Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI). Η μείωση του σωματικού βάρους στις ομάδες θεραπείας στις οποίες χορηγήθηκε σαξαγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη ήταν παρόμοια με εκείνη στις ομάδες στις οποίες χορηγήθηκε μονοθεραπεία μετφορμίνης. Ο συνδυασμός σαξαγλιπτίνης και μετφορμίνης δε συσχετίστηκε με σημαντικές μεταβολές των λιπιδίων ορού νηστείας από τις αρχικές τιμές σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία μετφορμίνης.

Προσθήκη σαξαγλιπτίνης στη θεραπεία με μετφορμίνη

Διεξήχθη μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη θεραπείας προσθήκης στη μετφορμίνη διάρκειας 24-εβδομάδων για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της σαξαγλιπτίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε ασθενείς με μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c 7-10%) υπό μονοθεραπεία μετφορμίνης. Η σαξαγλιπτίνη (n=186) επέφερε σημαντικές βελτιώσεις στην HbA1c, την FPG και την PPG σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (n=175). Οι βελτιώσεις στα επίπεδα των HbA1c, PPG και FPG μετά τη θεραπεία με σαξαγλιπτίνη 5 mg μαζί με μετφορμίνη διατηρήθηκαν έως και την Εβδομάδα 102. Η μεταβολή των επιπέδων HbA1c για το συνδυασμό σαξαγλιπτίνης 5 mg και μετφορμίνης (n=31) σε σύγκριση με το συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και μετφορμίνης (n=15) ήταν -0,8% την Εβδομάδα 102.

Προσθήκη σαξαγλιπτίνης δύο φορές ημερησίως στη θεραπεία με μετφορμίνη

Διεξήχθη μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη θεραπείας προσθήκης στη μετφορμίνη διάρκειας 12-εβδομάδων για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της σαξαγλιπτίνης 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c 7-10%) υπό μονοθεραπεία με μετφορμίνη. Μετά από 12 εβδομάδες, η ομάδα της σαξαγλιπτίνης (n=74) είχε μεγαλύτερη μέση μείωση της HbA1c από την αρχική τιμή σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (n=86) (-0,6% έναντι -0,2%, αντίστοιχα, διαφορά -0,34% από μέση αρχική τιμή HbA1c 7,9% στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης και 8,0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου), καθώς και υψηλότερη μείωση της FPG (-13,73 mg/dL έναντι -4,22 mg/dL αλλά χωρίς στατιστική σημαντικότητα (p=0,12, 95% CI [-21,68; 2,66]).

Προσθήκη σαξαγλιπτίνης στη θεραπεία με μετφορμίνη σε σύγκριση με την προσθήκη σουλφονουλουρίας στη θεραπεία με μετφορμίνη

Διεξήχθη μία μελέτη διάρκειας 52-εβδομάδων για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σαξαγλιπτίνης 5 mg σε συνδυασμό με μετφορμίνη (428 ασθενείς) σε σύγκριση με σουλφονουλουρία (γλιπιζίδη, 5 mg τιτλοποιημένη σύμφωνα με τις ανάγκες έως τα 20 mg, μέση δόση 15 mg) σε συνδυασμό με μετφορμίνη (430 ασθενείς) σε 858 ασθενείς με μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c 6,5-10%) υπό μονοθεραπεία με μετφορμίνη. Η μέση δόση μετφορμίνης ήταν περίπου 1900 mg σε κάθε ομάδα θεραπείας. Μετά από 52 εβδομάδες, οι ομάδες σαξαγλιπτίνης και γλιπιζίδης είχαν παρόμοιες μέσες μειώσεις από τις αρχικές τιμές HbA1c στην κατά το πρωτόκολλο ανάλυση (-0,7% έναντι -0,8%, αντίστοιχα, μέση αρχική τιμή HbA1c 7,5% και για τις δύο ομάδες). Η ανάλυση με πρόθεση θεραπείας επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα. Η μείωση της FPG ήταν ελαφρώς μικρότερη στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης και υπήρξαν περισσότερες αποσύρσεις από τη θεραπεία (3,5% έναντι 1,2%) εξαιτίας της έλλειψης αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 εβδομάδων της μελέτης με βασικό κριτήριο την FPG. Η σαξαγλιπτίνη οδήγησε επίσης σε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ασθενών με υπογλυκαιμία, 3% (19 συμβάντα σε 13 ασθενείς) έναντι 36,3% (750 συμβάντα σε 156 ασθενείς) για τη γλιπιζίδη. Οι ασθενείς υπό θεραπεία με σαξαγλιπτίνη παρουσίασαν σημαντική

μείωση του βάρους σώματος από την αρχική τιμή σε σύγκριση με την πρόσληψη βάρους σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε γλιπιζίδη (-1,1 έναντι +1,1 kg).

Προσθήκη σαξαγλιπτίνης στη θεραπεία με μετφορμίνη συγκριτικά με την προσθήκη σιταγλιπτίνης στη θεραπεία με μετφορμίνη

Διεξήχθη μία μελέτη 18-εβδομάδων για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σαξαγλιπτίνης 5 mg σε συνδυασμό με μετφορμίνη (403 ασθενείς) σε σύγκριση με σιταγλιπτίνη 100 mg σε συνδυασμό με μετφορμίνη (398 ασθενείς) σε 801 ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο υπό μονοθεραπεία με μετφορμίνη. Μετά από 18 εβδομάδες, η σαξαγλιπτίνη δεν ήταν κατώτερη της σιταγλιπτίνης όσον αφορά στη μέση μείωση από την αρχική τιμή της HbA1c, τόσο στην ανάλυση κατά το πρωτόκολλο όσο και στην πλήρη ανάλυση. Οι μειώσεις της HbA1c από την αρχική τιμή για τη σαξαγλιπτίνη και τη σιταγλιπτίνη αντίστοιχα στην πρωτεύουσα κατά το πρωτόκολλο ανάλυση ήταν -0,5% (μέση και διάμεση) και -0,6% (μέση και διάμεση). Στην επιβεβαιωτική πλήρη ανάλυση, οι μέσες μειώσεις ήταν -0,4% και -0,6% αντίστοιχα για τη σαξαγλιπτίνη και τη σιταγλιπτίνη, με διάμεσες μειώσεις της τάξεως του -0,5% για αμφότερες τις ομάδες.

Σαξαγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη ως αρχική θεραπεία

Διεξήχθη μελέτη διάρκειας 24-εβδομάδων προκειμένου να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σαξαγλιπτίνης 5 mg σε συνδυασμό με μετφορμίνη ως αρχική θεραπεία συνδυασμού σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c 8-12%). Η αρχική θεραπεία με το συνδυασμό σαξαγλιπτίνης 5 mg και μετφορμίνης (n=306) επέφερε σημαντικές βελτιώσεις στις τιμές των HbA1c, FPG και PPG σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία σαξαγλιπτίνης (n=317) ή μετφορμίνης (n=313) ως αρχική θεραπεία. Παρατηρήθηκαν μειώσεις στη HbA1c από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 24 σε όλες τις αξιολογούμενες υποομάδες που ορίστηκαν βάσει της αρχικής τιμής HbA1c, με τις μεγαλύτερες μειώσεις να παρατηρούνται σε ασθενείς με αρχική HbA1c $\geq 10\%$ (βλέπε Πίνακα 5). Οι βελτιώσεις στις τιμές των HbA1c, PPG και FPG μετά την αρχική θεραπεία με το συνδυασμό σαξαγλιπτίνης 5 mg και μετφορμίνης διατηρήθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 76. Η μεταβολή της HbA1c για το συνδυασμό σαξαγλιπτίνης 5 mg και μετφορμίνης (n=177) σε σύγκριση με το συνδυασμό μετφορμίνης και εικονικού φαρμάκου (n=147) ήταν -0,5% την Εβδομάδα 76.

Προσθήκη σαξαγλιπτίνης στη θεραπεία με ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη)

Συνολικά 455 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 συμμετείχαν σε μια μελέτη 24-εβδομάδων τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σαξαγλιπτίνης σε συνδυασμό με σταθερή δόση ινσουλίνης (μέση αρχική: 54,2 Μονάδες) σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c $\geq 7,5\%$ και $\leq 11\%$) που ελάμβαναν μόνο ινσουλίνη (n=141) ή ινσουλίνη σε συνδυασμό με σταθερή δόση μετφορμίνης (n=314). Η σαξαγλιπτίνη 5 mg ως προσθήκη σε ινσουλίνη, με ή χωρίς μετφορμίνη παρείχε μετά από 24 εβδομάδες σημαντική βελτίωση της HbA1c και της PPG σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ως προσθήκη σε ινσουλίνη, με ή χωρίς μετφορμίνη. Παρόμοιες μειώσεις της HbA1c έναντι του εικονικού φαρμάκου επετεύχθησαν στους ασθενείς που ελάμβαναν σαξαγλιπτίνη 5 mg ως προσθήκη σε ινσουλίνη, ανεξάρτητα από τη χρήση μετφορμίνης (-0,4% και για τις δύο υποομάδες). Οι βελτιώσεις από την αρχική τιμή της HbA1c διατηρήθηκαν στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης ως προσθήκη σε ινσουλίνη σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ως προσθήκη σε ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη την Εβδομάδα 52. Η αλλαγή της HbA1c για την ομάδα της σαξαγλιπτίνης (n=244) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (n=124) ήταν -0,4% την Εβδομάδα 52.

Προσθήκη σαξαγλιπτίνης σε θεραπεία συνδυασμού με μετφορμίνη και σουλφονουλουρία

Συνολικά 257 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 συμμετείχαν σε μια μελέτη 24-εβδομάδων τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σαξαγλιπτίνης (5 mg εφάπαξ ημερησίως) σε συνδυασμό με μετφορμίνη και σουλφονουλουρία (SU) σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c $\geq 7\%$ και $\leq 10\%$). Η σαξαγλιπτίνη (n=127) επέφερε σημαντικές βελτιώσεις των HbA1c και PPG σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (n=128). Η μεταβολή της HbA1c για τη σαξαγλιπτίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν -0,7% την Εβδομάδα 24.

Προσθήκη σαξαγλιπτίνης σε θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη

Διεξήχθη μια 24 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για να συγκριθεί η σαξαγλιπτίνη 5 mg με εικονικό φάρμακο ως επιπρόσθετη θεραπεία σε άτομα με HbA1c 7-10,5% που έλαβαν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη (αναστολέας συμμεταφοράς γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT2)) και μετφορμίνη. Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν την αρχική περίοδο των 24 εβδομάδων της μελέτης ήταν επιλέξιμοι για να εγγραφούν σε μία ελεγχόμενη 28 εβδομάδων μακροχρόνια μελέτη επέκτασης (52 εβδομάδες).

Τα άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σαξαγλιπτίνη που προστέθηκε στη δαπαγλιφλοζίνη και τη μετφορμίνη (n=153) πέτυχαν στατιστικά σημαντικές (τιμή p <0,0001) μεγαλύτερες μειώσεις στην HbA1c έναντι της ομάδας με εικονικό φάρμακο που προστέθηκε στη δαπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη (n=162) στις 24 εβδομάδες (βλέπε Πίνακα 5). Η επίδραση στην HbA1c που παρατηρήθηκε την Εβδομάδα 24 διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 52. Το προφίλ ασφάλειας της σαξαγλιπτίνης που προστέθηκε στη δαπαγλιφλοζίνη και μετφορμίνη στη μακροχρόνια περίοδο θεραπείας ήταν σύμφωνο με αυτό που παρατηρήθηκε στην περίοδο θεραπείας 24 εβδομάδων σε αυτή τη μελέτη και στη δοκιμή, στην οποία η σαξαγλιπτίνη και η δαπαγλιφλοζίνη χορηγήθηκαν ταυτόχρονα ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ασθενείς που έλαβαν μετφορμίνη (περιγράφεται παρακάτω).

Ποσοστό ασθενών που επιτυγχάνουν HbA1c <7%

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν HbA1c < 7% την Εβδομάδα 24 ήταν υψηλότερο στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης 5 mg και δαπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης 35,3% (95% CI [28,2, 42,4]) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και δαπαγλιφλοζίνης και μετφορμίνης 23,1% (95% CI [16,9, 29,3]). Η επίδραση στην HbA1c που παρατηρήθηκε την Εβδομάδα 24 διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 52.

Πίνακας 5 Κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μελέτες συνδυασμένης θεραπείας σαξαγλιπτίνης και μετφορμίνης

	Μέση αρχική τιμή HbA1c (%)	Μέση μεταβολή ¹ από την αρχική τιμή της HbA1c (%)	Διορθωμένη με εικονικό φάρμακο μέση μεταβολή στην τιμή της HbA1c (%) (95% ΔΕ)
Μελέτες θεραπείας προσθήκης/αρχικού συνδυασμού με μετφορμίνη			
24-εβδομάδες			
Προσθήκη 5 mg σαξαγλιπτίνης ημερησίως σε μετφορμίνη, Μελέτη CV181014 (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ²
Αρχικός συνδυασμός 5 mg σαξαγλιπτίνης ημερησίως με μετφορμίνη, Μελέτη CV181039 ³ :			
Συνολικός πληθυσμός (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁴
Ομάδες (στρώματα) αρχικής HbA1c ≥ 10% (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) ⁵
12-εβδομάδες			
Προσθήκη 2,5 mg σαξαγλιπτίνης δύο φορές ημερησίως σε μετφορμίνη, Μελέτη CV181080 (n=74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6,-0,1) ⁶
Μελέτες θεραπείας προσθήκης/αρχικού συνδυασμού με άλλες θεραπείες			
Προσθήκη σε ινσουλίνη (+/-) μετφορμίνη			
Σαξαγλιπτίνη 5 mg ημερησίως, Μελέτη CV181057:			
Συνολικός πληθυσμός (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) ²

24-εβδομάδες

Προσθήκη σαξαγλιπτίνης 5 mg ημερησίως σε μετφορμίνη και σουλφονουλουρία Μελέτη D1680L00006 (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9, -0,5) ²
Προσθήκη σαξαγλιπτίνης 5 mg ημερησίως σε μετφορμίνη και δαπαγλιφλοζίνη Μελέτη CV181168 (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5, -0,2) ⁷

n=Τυχαιοποιημένοι ασθενείς

¹ Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή προσαρμόστηκε για την αρχική τιμή (ANCOVA).

² p< 0,0001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

³ Η μετφορμίνη τιτλοποιήθηκε ανοδικά από 500 έως 2000 mg ανά ημέρα ανάλογα με την ανοχή.

⁴ Μέση μεταβολή της HbA1c είναι η διαφορά ανάμεσα στις ομάδες του συνδυασμού σαξαγλιπτίνης 5 mg και μετφορμίνης και της μονοθεραπείας μετφορμίνης (p< 0,0001).

⁵ Η μέση μεταβολή της HbA1c είναι η διαφορά ανάμεσα στις ομάδες του συνδυασμού σαξαγλιπτίνης 5 mg και μετφορμίνης και της μονοθεραπείας μετφορμίνης.

⁶ τιμή-p = 0,0063 (συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων σημαντικές σε α = 0,05)

⁷ Η μέση μεταβολή στην HbA1c είναι η διαφορά μεταξύ των ομάδων σαξαγλιπτίνης 5 mg + δαπαγλιφλοζίνης + μετφορμίνης και δαπαγλιφλοζίνης + μετφορμίνης (p<0,0001).

Προσθήκη σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης στη θεραπεία με μετφορμίνη

Συνολικά 534 ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο μόνο με μετφορμίνη (HbA1c 8%-12%), συμμετείχαν σε αυτήν την 24 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη από ενεργό φάρμακο δοκιμή για τη σύγκριση του συνδυασμού σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης που προστέθηκε ταυτόχρονα στη μετφορμίνη, έναντι σαξαγλιπτίνης ή δαπαγλιφλοζίνης που προστέθηκε στη μετφορμίνη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις τρεις διπλά-τυφλές ομάδες θεραπείας για να λάβουν σαξαγλιπτίνη 5 mg και δαπαγλιφλοζίνη 10 mg που προστέθηκαν στη μετφορμίνη, σαξαγλιπτίνη 5 mg και εικονικό φάρμακο που προστέθηκαν στη μετφορμίνη ή δαπαγλιφλοζίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο που προστέθηκαν στη μετφορμίνη.

Η ομάδα σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης πέτυχε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις στην HbA1c έναντι είτε της ομάδας σαξαγλιπτίνης είτε της ομάδας δαπαγλιφλοζίνης στις 24 εβδομάδες (βλέπε Πίνακα 6).

Πίνακας 6 HbA1c στην Εβδομάδα 24 σε ελεγχόμενη από ενεργό φάρμακο μελέτη για τη σύγκριση σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης που προστέθηκαν ταυτόχρονα στη μετφορμίνη με είτε σαξαγλιπτίνη είτε δαπαγλιφλοζίνη που προστέθηκε στη μετφορμίνη

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Σαξαγλιπτίνη 5 mg + δαπαγλιφλοζίνη 10 mg + μετφορμίνη N=179 ²	Σαξαγλιπτίνη 5 mg + μετφορμίνη N=176 ²	Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg + μετφορμίνη N=179 ²
HbA1c (%) στην εβδομάδα 24¹			
Αρχικό επίπεδο (μέση τιμή)	8,93	9,03	8,87
Μεταβολή από το αρχικό επίπεδο (προσαρμοσμένη μέση τιμή ³) (95% Διάστημα εμπιστοσύνης [CI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)

Διαφορά από σαξαγλιπτίνη + μετφορμίνη (προσαρμοσμένη μέση τιμή ³) (95% CI)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Διαφορά από δαπαγλιφλοζίνη + μετφορμίνη (προσαρμοσμένη μέση τιμή ³) (95% CI)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹ LRM = Διαχρονικές επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (χρησιμοποιώντας τιμές πριν τη διάσωση).

² Τυχαιοποιημένοι και υπό θεραπεία ασθενείς με παράμετρο αποτελεσματικότητας κατά το αρχικό επίπεδο και τουλάχιστον 1 παράμετρο αποτελεσματικότητας μετά το αρχικό επίπεδο.

³ Μέση τιμή μεθόδου ελαχίστων τετραγώνων για την τιμή στο αρχικό επίπεδο.

⁴ τιμή $p < 0,0001$.

⁵ τιμή $p=0,0166$.

Ποσοστό ασθενών που επιτυγχάνουν $HbA1c < 7\%$

Στην ομάδα συνδυασμού σαξαγλιπτίνης και δαπαγλιφλοζίνης, 41,4% (95% CI [34,5, 48,2]) των ασθενών πέτυχαν επίπεδα $HbA1c$ κάτω από 7% σε σύγκριση με 18,3% (95% CI [13,0, 23,5]) των ασθενών στην ομάδα σαξαγλιπτίνης και 22,2% (95% CI [16,1, 28,3]) των ασθενών στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης.

Μελέτη Αξιολόγησης της Σαξαγλιπτίνης ως προς Αγγειακές Εκβάσεις Καταγεγραμμένες σε Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη-Θρομβόλυση για το Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (SAVOR)

Η SAVOR ήταν μια δοκιμή καρδιαγγειακών εκβάσεων σε 16.492 ασθενείς με $HbA1c \geq 6,5\%$ και $< 12\%$ (12959 με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, 3533 με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου μόνο) οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε σαξαγλιπτίνη ($n=8280$) ή εικονικό φάρμακο ($n=8212$), που προστέθηκαν στις κατά τόπους καθιερωμένες αγωγές για τη ρύθμιση της $HbA1c$ και των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο πληθυσμός της μελέτης συμπεριέλαβε ασθενείς με ηλικία ≥ 65 ετών ($n=8561$) και ≥ 75 ετών ($n=2330$) με φυσιολογική ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία ($n=13916$) καθώς και μέτριου ($n=2240$) ή σοβαρού ($n=336$) βαθμού νεφρική δυσλειτουργία.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφάλειας (κατάδειξης μη κατωτερότητας) και αποτελεσματικότητας (κατάδειξης ανωτερότητας) ήταν ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο αποτελούμενο από το χρόνο για την αρχική εκδήλωση οποιουδήποτε από τα ακόλουθα μείζονα συμβάντα του καρδιαγγειακού [Major Adverse CV Events (MACE)]: θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Μετά από μέσο διάστημα παρακολούθησης 2 ετών, επιτεύχθηκε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφάλειας της δοκιμής, καταδεικνύοντας ότι η σαξαγλιπτίνη δεν αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο όταν προστίθεται στην τρέχουσα θεραπεία.

Δεν παρατηρήθηκε όφελος στα μείζονα συμβάντα του καρδιαγγειακού (MACE) ή στη θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας.

Πίνακας 7 Πρωτεύοντα και δευτερεύοντα κλινικά καταληκτικά σημεία ανά θεραπευτική ομάδα της μελέτης SAVOR*

Καταληκτικό σημείο	Σαξαγλιπτίνη (N=8280)		Εικονικό Φάρμακο (N=8212)		Αναλογία Κινδύνου (95% CI) [†]
	Άτομα με συμβάντα n (%)	Ποσοστό συμβάντων ανά 100 ανθρωποέτη	Άτομα με συμβάντα n (%)	Ποσοστό συμβάντων ανά 100 ανθρωποέτη	
Πρωτεύον σύνθετο	613	3,76	609	3,77	1,00

καταληκτικό σημείο: MACE	(7,4)		(7,4)		(0,89, 1,12) ^{‡,§,#}
Δευτερεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο: MACE plus	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) [¶]
Θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) [¶]

* Πληθυσμός πρόθεσης θεραπείας

† Αναλογία κινδύνου προσαρμοσμένη ως προς το αρχικό επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας και το αρχικό επίπεδο κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.

‡ Τιμή-p <0,001 για τη μη κατωτερότητα (με βάση HR <1,3) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

§ Τιμή-p = 0,99 για την ανωτερότητα (με βάση HR <1,0) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Τα συμβάντα συσσωρεύονταν διαρκώς με την πάροδο του χρόνου και τα ποσοστά των συμβάντων για τη σαξαγλιπτίνη και το εικονικό φάρμακο δεν απέκλιναν σημαντικά στη διάρκεια του χρόνου.

¶ Δεν προσδιορίστηκε η σημαντικότητα.

Μια παράμετρος του δευτερεύοντος σύνθετου καταληκτικού σημείου, η νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, εμφανίστηκε σε υψηλότερο ποσοστό στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης (3,5%) συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2,8%), με ονομαστική στατιστική σημασία ευνοώντας το εικονικό φάρμακο [HR = 1,27 (95% CI 1,07, 1,51), P = 0,007]. Δεν ήταν εφικτή η οριστική ταυτοποίηση κλινικά σημαντικών προγνωστικών παραγόντων για αυξημένο σχετικό κίνδυνο της θεραπείας της σαξαγλιπτίνης. Τα άτομα με υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, ανεξάρτητα από τη θεραπεία όπου κατανεμήθηκαν, ήταν εφικτό να αναγνωριστούν από γνωστούς παράγοντες κινδύνου για την καρδιακή ανεπάρκεια, όπως αρχικό ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας ή νεφρικής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, τα υπό θεραπεία άτομα με σαξαγλιπτίνη που είχαν ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας ή νεφρικής δυσλειτουργίας κατά την έναρξη δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με το εικονικό φάρμακο για τα πρωτεύοντα ή τα δευτερεύοντα σύνθετα καταληκτικά σημεία ή τη θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας.

Ένα άλλο δευτερεύον καταληκτικό σημείο, η θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας, εμφανίστηκε σε ποσοστό 5,1% στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης και 4,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (βλέπε Πίνακα 7). Οι καρδιαγγειακοί θάνατοι ήταν ισορροπημένοι στις ομάδες θεραπείας. Υπήρχε μια αριθμητική ανισορροπία σε μη-καρδιαγγειακούς θανάτους, με περισσότερα συμβάντα στη σαξαγλιπτίνη (1,8%) από ό, τι στο εικονικό φάρμακο (1,4%) [HR = 1,27, (95% CI 1,00, 1,62), P = 0,051].

Η A1c ήταν χαμηλότερη με την σαξαγλιπτίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, σε μια διερευνητική ανάλυση.

Μετορμίνη

Η προοπτική τυχαιοποιημένη (UKPDS) μελέτη έχει τεκμηριώσει το μακροχρόνιο όφελος του εντατικού ελέγχου της γλυκόζης αίματος στο διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων για υπέρβαρους ασθενείς που έλαβαν μετορμίνη μετά από αποτυχία της αποκλειστικά διατροφικής προσέγγισης έδειξε:

- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου για οποιαδήποτε σχετιζόμενη με το διαβήτη επιπλοκή στην ομάδα της μετορμίνης (29,8 συμβάντα/1000 ασθενείς-έτη) έναντι της δίαιτας μόνο (43,3 συμβάντα /1000 ασθενείς-έτη) p=0,0023, και έναντι των ομάδων συνδυασμένης θεραπείας με σουλφονουλουρία και μονοθεραπείας ινσουλίνης (40,1 συμβάντα/1000 ασθενείς-έτη) p=0,0034
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου οποιασδήποτε σχετιζόμενης με το διαβήτη θνησιμότητας: μετορμίνη 7,5 συμβάντα/1000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μόνο 12,7 συμβάντα/1000 ασθενείς-έτη, p=0,017
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου συνολικής θνησιμότητας: μετορμίνη 13,5 συμβάντα/1000 έτη ασθενών έναντι της δίαιτας μόνο 20,6 συμβάντα/1000 ασθενείς-έτη (p=0,011), και έναντι των ομάδων συνδυασμένης θεραπείας με σουλφονουλουρία και μονοθεραπείας ινσουλίνης 18,9 συμβάντα/1000 ασθενείς-έτη (p=0,021)

- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μεταφορμίνη 11 συμβάντα/1000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μόνο 18 συμβάντα/1000 ασθενείς-έτη ($p=0,01$).

Πληθυσμός ηλικιωμένων

Στις υποομάδες της μελέτης SAVOR άνω των 65 και άνω των 75 ετών, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια ήταν σύμφωνες με το συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

Η GENERATION ήταν μια μελέτη γλυκαιμικού ελέγχου 52-εβδομάδων με 720 ηλικιωμένους ασθενείς, η μέση ηλικία ήταν 72,6 έτη. 433 ασθενείς (60,1%) ήταν ηλικίας < 75 ετών και 287 ασθενείς (39,9%) ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν $HbA1c < 7\%$, χωρίς επιβεβαιωμένη ή σοβαρή υπογλυκαιμία. Δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά στο ποσοστό που ανταποκρίθηκαν: 37,9% (σαξαγλιπτίνη) και 38,2% (γλιμεπιρίδη) πέτυχαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Ένα χαμηλότερο ποσοστό των ασθενών στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης (44,7%) σε σύγκριση με την ομάδα της γλιμεπιρίδης (54,7%) πέτυχαν στόχο $HbA1c$ του 7,0%. Ένα χαμηλότερο ποσοστό των ασθενών στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης (1,1%) σε σύγκριση με την ομάδα της γλιμεπιρίδης (15,3%), παρουσίασαν επιβεβαιωμένο ή σοβαρό υπογλυκαιμικό επεισόδιο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με Komboglyze σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Αποτελέσματα μελετών βιοϊσοδυναμίας σε υγιή άτομα κατέδειξαν ότι τα δισκία συνδυασμού Komboglyze είναι βιοϊσοδύναμα με τη συγχορήγηση αντίστοιχων δόσεων σαξαγλιπτίνης και υδροχλωρικής μεταφορμίνης σε ξεχωριστά δισκία.

Οι ακόλουθες αναφορές αντικατοπτρίζουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των επιμέρους δραστικών ουσιών του Komboglyze.

Σαξαγλιπτίνη

Η φαρμακοκινητική της σαξαγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της ήταν παρόμοια σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Απορρόφηση

Η σαξαγλιπτίνη απορροφήθηκε ταχέως μετά από του στόματος χορήγηση σε κατάσταση νηστείας, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) της σαξαγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της να επιτυγχάνονται εντός 2 και 4 ωρών (T_{max}), αντίστοιχως. Οι τιμές C_{max} και AUC της σαξαγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της αυξήθηκαν αναλογικά με την αύξηση της δόσης της σαξαγλιπτίνης και αυτή η αναλογικότητα ως προς τη δόση παρατηρήθηκε σε δόσεις έως και 400 mg. Μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης σαξαγλιπτίνης 5 mg σε υγιή άτομα, οι μέσες τιμές AUC της σαξαγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της στο πλάσμα ήταν 78 ng·h/ml και 214 ng·h/ml, αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες τιμές C_{max} στο πλάσμα ήταν 24 ng/ml και 47 ng/ml, αντίστοιχα. Οι ενδοατομικοί συντελεστές διακύμανσης των C_{max} και AUC της σαξαγλιπτίνης ήταν χαμηλότεροι από 12%.

Η αναστολή της δράσης της DPP4 στο πλάσμα από τη σαξαγλιπτίνη για τουλάχιστον 24 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση σαξαγλιπτίνης οφείλεται στην υψηλή ισχύ, την υψηλή συγγένεια και την εκτεταμένη σύνδεση στην ενεργό περιοχή.

Αλληλεπίδραση με την τροφή

Η τροφή ασκεί σχετικά μικρή επίδραση στη φαρμακοκινητική της σαξαγλιπτίνης σε υγιή άτομα. Η χορήγηση με τροφή (γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη) δεν οδήγησε σε μεταβολή της C_{max} της

σαξαγλιπτίνης και παρατηρήθηκε αύξηση κατά 27% της AUC σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Ο χρόνος επίτευξης της C_{max} (T_{max}) από τη σαξαγλιπτίνη αυξήθηκε κατά 0,5 ώρες με την τροφή σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Οι μεταβολές αυτές δε θεωρήθηκαν ότι ήταν κλινικά σημαντικές.

Κατανομή

Η *in vitro* σύνδεση της σαξαγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου ορού είναι αμελητέα. Επομένως, οι μεταβολές στα επίπεδα των πρωτεϊνών αίματος σε διάφορες καταστάσεις ασθένειας (π.χ. νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία) δεν αναμένεται να μεταβάλλουν την κατανομή της σαξαγλιπτίνης.

Βιομετατροπή

Στη βιομετατροπή της σαξαγλιπτίνης μεσολαβεί κυρίως το κυτόχρωμα P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Ο κύριος μεταβολίτης της σαξαγλιπτίνης είναι επίσης ένας εκλεκτικός, αναστρέψιμος, ανταγωνιστικός αναστολέας της DPP4, με το ήμισυ της ισχύος της σαξαγλιπτίνης.

Απομάκρυνση

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα ($t_{1/2}$) για τη σαξαγλιπτίνη και τον κύριο μεταβολίτη της είναι 2,5 και 3,1 ώρες αντίστοιχα, και ο μέσος $t_{1/2}$ για την αναστολή της DPP4 στο πλάσμα ήταν 26,9 ώρες. Η σαξαγλιπτίνη αποβάλλεται τόσο δια της νεφρικής όσο και δια της ηπατικής οδού. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 50 mg ^{14}C -σαξαγλιπτίνης, το 24%, 36%, και 75% της δόσης απεκκρίθηκαν στα ούρα ως σαξαγλιπτίνη, ως τον κύριο μεταβολίτη της, και ως συνολική ραδιενέργεια, αντίστοιχα. Η μέση νεφρική κάθαρση της σαξαγλιπτίνης (~230 ml/min) ήταν υψηλότερη από το μέσο εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (~120 ml/min), υποδηλώνοντας κάποιο βαθμό ενεργής νεφρικής απέκκρισης. Για τον κύριο μεταβολίτη, οι τιμές νεφρικής κάθαρσης ήταν συγκρίσιμες με τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Συνολικά, το 22% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα, αντιπροσωπεύοντας το κλάσμα της δόσης της σαξαγλιπτίνης που απεκκρίνεται στη χολή και/ή του μη απορροφημένου φαρμακευτικού προϊόντος από το γαστρεντερικό σύστημα.

Γραμμικότητα

Η C_{max} και η AUC της σαξαγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της αυξήθηκαν αναλογικά ως προς τη δόση της σαξαγλιπτίνης. Δεν παρατηρήθηκε κάποια αξιοσημείωτη συσσώρευση είτε της σαξαγλιπτίνης είτε του κύριου μεταβολίτη της με επαναλαμβανόμενη χορήγηση μία φορά ημερησίως σε οποιοδήποτε δοσολογικό επίπεδο. Δεν παρατηρήθηκε εξάρτηση από τη δόση και το χρόνο στην κάθαρση της σαξαγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της κατά το διάστημα 14 ημερών χορήγησης της σαξαγλιπτίνης μία φορά ημερησίως σε δόσεις που κυμαίνονταν από 2,5 mg έως 400 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Διεξήχθη μια ανοικτής επισήμανσης μελέτη εφάπαξ δόσης για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής της από του στόματος χορηγούμενης δόσης σαξαγλιπτίνης 10 mg σε άτομα με χρόνια νεφρική δυσλειτουργία διαφόρων βαθμών σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η μελέτη περιελάμβανε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που κατηγοριοποιήθηκε βάσει της κάθαρσης κρεατινίνης ως ήπια ($GFR \geq 45$ έως < 90 ml/min περίπου), μέτρια ($GFR \geq 30$ έως < 45 ml/min περίπου) ή σοβαρή ($GFR < 30$ ml/min περίπου) νεφρική δυσλειτουργία. Οι εκθέσεις στη σαξαγλιπτίνη ήταν κατά 1,2-, 1,4- και 2,1- φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, και οι εκθέσεις στο BMS-510849 ήταν κατά 1,7-, 2,9-, και 4,5- φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, σε σχέση με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια (Κατηγορία Α κατά Child-Pugh), μέτρια (Κατηγορία Β κατά Child-Pugh), ή σοβαρή (Κατηγορία Γ κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία οι εκθέσεις στη σαξαγλιπτίνη ήταν 1,1-, 1,4- και 1,8- φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, και οι εκθέσεις στο BMS-510849 ήταν 22%, 7%, και 33% χαμηλότερες, αντίστοιχα, σε σχέση με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε υγιή άτομα.

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (65-80 ετών) εμφάνισαν περίπου 60% υψηλότερη AUC σαξαγλιπτίνης σε σχέση με τους νέους ασθενείς (18-40 ετών). Αυτό δεν θεωρείται κλινικά σημαντικό, συνεπώς, δε συνιστάται προσαρμογή της δόσης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αποκλειστικά με βάση την ηλικία.

Μετορμίνη

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση μίας δόσης μετορμίνης, ο t_{max} επιτεύχθηκε στις 2,5 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου 500 mg μετορμίνης είναι περίπου 50-60% σε υγιή άτομα. Μετά την από του στόματος χορήγηση μίας δόσης, το μη απορροφηθέν κλάσμα που ανακτήθηκε στα κόπρανα ήταν 20-30%.

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η απορρόφηση της μετορμίνης υφίσταται κορεσμό και είναι ατελής. Εικάζεται ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μετορμίνης δεν είναι γραμμική. Στις συνήθεις δόσεις και δοσολογικά σχήματα, οι σταθερές συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 24-48 ωρών και σε γενικές γραμμές είναι χαμηλότερες από 1 µg/ml. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, τα μέγιστα επίπεδα μετορμίνης στο πλάσμα (C_{max}) δεν υπερέβησαν τα 4 µg/ml, ακόμη και σε μέγιστες δόσεις.

Αλληλεπίδραση με την τροφή

Η τροφή μειώνει την έκταση και επιβραδύνει ελαφρά την απορρόφηση της μετορμίνης. Μετά από χορήγηση δόσης 850 mg, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν 40% χαμηλότερη, η AUC μειώθηκε κατά 25% και ο χρόνος μέχρι την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα παρατάθηκε κατά 35 λεπτά. Η κλινική σημασία αυτής της μείωσης είναι άγνωστη.

Κατανομή

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα. Η μετορμίνη κατανέμεται στα ερυθροκύτταρα. Η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα είναι χαμηλότερη από ότι εκείνη του πλάσματος και εμφανίζεται περίπου στον ίδιο χρόνο. Τα ερυθροκύτταρα αντιπροσωπεύουν πιθανώς ένα δευτερεύον διαμέρισμα κατανομής. Ο μέσος όγκος κατανομής (V_d) κυμάνθηκε μεταξύ 63-276 λίτρων.

Βιομετατροπή

Η μετορμίνη απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα. Δεν έχουν προσδιοριστεί μεταβολίτες στον άνθρωπο.

Απομάκρυνση

Η νεφρική κάθαρση της μετορμίνης είναι > 400 ml/min, γεγονός που υποδεικνύει ότι η μετορμίνη αποβάλλεται μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής απέκκρισης. Μετά την από του στόματος χορήγηση μίας δόσης, ο φαινόμενος χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 6,5 ώρες. Σε καθεστώς νεφρικής δυσλειτουργίας, η νεφρική κάθαρση μειώνεται αναλογικά με εκείνη της κρεατινίνης και επομένως ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μετορμίνης στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Συγχορήγηση σαξαγλιπτίνης και μετορμίνης

Με το συνδυασμό σαξαγλιπτίνης και μετορμίνης έχουν διεξαχθεί μία μελέτη διάρκειας 3-μηνών σε σκύλους καθώς και μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε επίμυες και κονίκλους.

Η συγχορήγηση σαξαγλιπτίνης και μετορμίνης σε εγκύους επίμυες και κονίκλους κατά την περίοδο της οργανογένεσης δεν είχε θανατηφόρο επίδραση στο έμβryo ούτε τερατογόνο δράση σε κανένα από τα δύο είδη, όταν μελετήθηκε σε δόσεις που οδήγησαν σε συστηματικές εκθέσεις (AUC) μέχρι και 100 και 10 φορές αντίστοιχα την έκθεση στις μέγιστες συνιστώμενες ανθρώπινες δόσεις (συνιστώμενη ανθρώπινη δόση, 5 mg σαξαγλιπτίνης και 2000 mg μετορμίνης) στους επίμυες, και

249 και 1,1 φορές την έκθεση στη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση σε κόνικλους. Στους επίμυες, η ελάσσων αναπτυξιακή τοξικότητα περιορίστηκε σε αυξημένη συχνότητα καθυστέρησης της οστεοποίησης («κυματοειδείς πλευρές»). Η συσχετιζόμενη μητρική τοξικότητα περιορίστηκε σε μειώσεις του βάρους της τάξεως του 5-6% κατά τις ημέρες 13 έως 18 της κύησης και συσχετιζόμενες μειώσεις στην κατανάλωση τροφής από τις μητέρες. Στους κόνικλους, η συγχορήγηση δεν ήταν καλά ανεκτή σε πολλές μητέρες, προκαλώντας θάνατο, επιθανάτια κατάσταση, ή αποβολή. Ωστόσο, ανάμεσα στις μητέρες που επέζησαν με αξιολογήσιμες γέννες (τοκετομάδες), η μητρική τοξικότητα περιορίστηκε σε οριακές μειώσεις του σωματικού βάρους κατά τις ημέρες 21 έως 29 της κύησης, και η συσχετιζόμενη αναπτυξιακή τοξικότητα σε αυτές τις τοκετομάδες περιορίστηκε σε μειώσεις του σωματικούς βάρους των εμβρύων της τάξεως του 7%, και χαμηλή επίπτωση καθυστερημένης οστεοποίησης του νοειδούς οστού των εμβρύων.

Διεξήχθη μια μελέτη σε σκύλους διάρκειας 3-μηνών με το συνδυασμό σαξαγλιπτίνης και μετφορμίνης. Δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα από το συνδυασμό σε εκθέσεις βάσει της AUC 68 και 1,5 φορές πάνω από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση για τη σαξαγλιπτίνη και μετφορμίνη αντίστοιχα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα με το συνδυασμό των προϊόντων του Komboglyze για την αξιολόγηση της καρκινογένεσης, της μεταλλαξιογένεσης, ή της υπογονιμότητας. Τα ακόλουθα δεδομένα βασίζονται σε ευρήματα μελετών με τη σαξαγλιπτίνη και τη μετφορμίνη μεμονωμένα.

Σαξαγλιπτίνη

Σε κυνομόλογους πιθήκους η σαξαγλιπτίνη οδήγησε σε αναστρέψιμες δερματικές βλάβες (εφελκίδες, έλκη και νεκρώσεις) των άκρων (ουρά, δάκτυλα, όσχεο ή/και μύτη) σε δόσεις ≥ 3 mg/kg/ημέρα. Το επίπεδο μη επίδρασης (NOEL) για τις βλάβες είναι 1 και 2 φορές πάνω από την ανθρώπινη έκθεση για τη σαξαγλιπτίνη και τον κύριο μεταβολίτη αντίστοιχα, στη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (ΣΑΔ) των 5 mg/ημέρα.

Η κλινική σημασία των δερματικών βλαβών δεν είναι γνωστή, ωστόσο, κλινικοί συσχετισμοί με δερματικές βλάβες σε πιθήκους δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες της σαξαγλιπτίνης στον άνθρωπο.

Ανοσοσχετιζόμενα ευρήματα ελάσσονος, μη εξελισσόμενης, λεμφοειδούς υπερπλασίας στο σπλήνα, τους λεμφαδένες και το μυελό των οστών χωρίς ανεπιθύμητη υπολειμματική δράση έχουν αναφερθεί σε όλα τα είδη που εξετάστηκαν σε εκθέσεις οι οποίες ξεκινούσαν από 7πλάσιες της ΣΑΔ.

Η σαξαγλιπτίνη προκάλεσε γαστρεντερική τοξικότητα σε σκύλους, συμπεριλαμβανομένων αιματηρών/βλενοειδών κοπράνων και εντεροπάθειας σε υψηλότερες δόσεις, με NOEL 4 και 2 φορές πάνω από την ανθρώπινη έκθεση για την σαξαγλιπτίνη και τον κύριο μεταβολίτη αντίστοιχα, στη ΣΑΔ.

Η σαξαγλιπτίνη δεν ήταν γονοτοξική στο τυπικό σετ γονοτοξικών εξετάσεων *in vitro* και *in vivo*. Δεν παρατηρήθηκε δυναμικό καρκινογένεσης στις μελέτες καρκινογονικότητας δύο-ετών σε ποντικούς και επίμυες.

Επιδράσεις στη γονιμότητα σε άρρενες και θήλειες επίμυες παρατηρήθηκαν σε υψηλές δόσεις που παρήγαγαν εμφανή σημάδια τοξικότητας. Η σαξαγλιπτίνη δεν είχε τερατογόνο δράση σε καμία από τις δόσεις που αξιολογήθηκαν σε επίμυες ή κόνικλους. Σε υψηλές δόσεις σε επίμυες, η σαξαγλιπτίνη προκάλεσε μειωμένη οστεοποίηση (καθυστερημένη ανάπτυξη) του νεογνικού πυέλου και μειωμένο νεογνικό σωματικό βάρος (παρουσία μητρικής τοξικότητας), με NOEL 303 και 30 φορές πάνω από την ανθρώπινη έκθεση για την σαξαγλιπτίνη και τον κύριο μεταβολίτη αντίστοιχα στη ΣΑΔ. Στους κόνικλους, οι επιδράσεις της σαξαγλιπτίνης περιορίστηκαν στις ελάχιστες σκελετικές αποκλίσεις που παρατηρήθηκαν μόνο σε μητρικά τοξικές δόσεις (NOEL 158 και 224 φορές πάνω από την ανθρώπινη έκθεση για την σαξαγλιπτίνη και τον κύριο μεταβολίτη αντίστοιχα στη ΣΑΔ). Σε μια προ- και μετα-γεννητική μελέτη ανάπτυξης σε επίμυες, η σαξαγλιπτίνη προκάλεσε μειωμένο βάρος των νεογνών σε μητρικά τοξικές δόσεις, με NOEL 488 και 45 φορές πάνω από την ανθρώπινη έκθεση για

την σαξαγλιπτίνη και τον κύριο μεταβολίτη αντίστοιχα στη ΣΑΔ. Η επίδραση στο σωματικό βάρος του νεογνού παρατηρήθηκε μέχρι την ημέρα 92 και 120 σε θήλεις και άρρενες, αντίστοιχα.

Μετορμίνη

Τα προκλινικά δεδομένα για τη μετορμίνη δεν εμφανίζουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Ποβιδόνη Κ30

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου

Komboglyze 2,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυβινυλαλκοόλη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Τάλκης (E553b)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυβινυλαλκοόλη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Τάλκης (E553b)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Εκτυπωτική μελάνη

Κόμμεα λάκκας

Λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες Alu/Alu.

Συσκευασίες των 14, 28, 56 και 60 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε μη διάτρητες κυψέλες. Οι πολυσυσκευασίες περιέχουν 112 (2 συσκευασίες των 56) και 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μη διάτρητες κυψέλες.

Συσκευασίες των 60x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μιας δόσης. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Komboglyze 2,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/11/731/001
EU/1/11/731/002
EU/1/11/731/003
EU/1/11/731/004
EU/1/11/731/005
EU/1/11/731/006
EU/1/11/731/0013

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/11/731/007
EU/1/11/731/008
EU/1/11/731/009
EU/1/11/731/010
EU/1/11/731/011
EU/1/11/731/012
EU/1/11/731/014

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτη έγκρισης: 24 Νοεμβρίου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Ιουλίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Γερμανία

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,

- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Komboglyze 2,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
σαξαγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg σαξαγλιπτίνης (ως υδροχλωρικής) και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Πολυσυσκευασία: 112 (2 συσκευασίες των 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Πολυσυσκευασία: 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/731/001 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/731/002 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/731/003 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/731/004 112 (2 συσκευασίες των 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/731/005 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/731/006 60x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/731/013 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Komboglyze 2,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
σαξαγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg σαξαγλιπτίνης (ως υδροχλωρικής) και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τμήμα πολυσυσκευασίας, δεν πρέπει να πωλείται χωριστά.
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τμήμα πολυσυσκευασίας, δεν πρέπει να πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

BLISTERS (ΔΙΑΤΡΗΤΑ/ΜΗ ΔΙΑΤΡΗΤΑ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Komboglyze 2,5 mg/850 mg δισκία
σαξαγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
σαξαγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg σαξαγλιπτίνης (ως υδροχλωρικής) και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Πολυσυσκευασία: 112 (2 συσκευασίες των 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Πολυσυσκευασία: 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/731/007 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/731/008 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/731/009 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/731/010 112 (2 συσκευασίες των 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/731/011 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/731/012 60x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/731/014 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
σαξαγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg σαξαγλιπτίνης (ως υδροχλωρικής) και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τμήμα πολυσυσκευασίας, δεν πρέπει να πωλείται χωριστά.
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τμήμα πολυσυσκευασίας, δεν πρέπει να πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTERS (ΔΙΑΤΡΗΤΑ/ΜΗ ΔΙΑΤΡΗΤΑ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg δισκία
σαξαγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Komboglyze 2,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σαξαγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Komboglyze και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Komboglyze
3. Πώς να πάρετε το Komboglyze
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Komboglyze
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Komboglyze και ποια είναι η χρήση του

Αυτό το φάρμακο περιέχει δύο διαφορετικές ουσίες που ονομάζονται:

σαξαγλιπτίνη, ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της DPP-4 (αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4) και μετφορμίνη, ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται διγουανίδια.

Και οι δύο ουσίες ανήκουν σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά φάρμακα.

Ποια είναι η χρήση του Komboglyze

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός τύπου διαβήτη που ονομάζεται «διαβήτης τύπου 2».

Πώς δρα το Komboglyze

Η σαξαγλιπτίνη και η μετφορμίνη δρουν μαζί έτσι ώστε να ελέγχουν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας. Αυξάνουν τα επίπεδα της ινσουλίνης μετά το γεύμα. Μειώνουν επίσης την ποσότητα του σακχάρου που παράγει ο οργανισμός σας. Μαζί με δίαιτα και άσκηση βοηθά στη μείωση του σακχάρου στο αίμα σας. Αυτό το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης.

Για τον έλεγχο του διαβήτη σας, πρέπει να συνεχίσετε τη δίαιτα και την άσκηση, έστω κι αν παίρνετε αυτό το φάρμακο. Είναι σημαντικό να ακολουθείτε τις συστάσεις σχετικά με τη δίαιτα και την άσκηση που σας έδωσε ο γιατρός ή ο νοσηλευτής σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Komboglyze

Μην πάρετε το Komboglyze

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη σαξαγλιπτίνη, τη μετοφορμίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που είχατε μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησίας) σε κάποια άλλα παρόμοια φάρμακα που λαμβάνετε για τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα σας.
Τα συμπτώματα μιας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης μπορεί να περιλαμβάνουν:
 - Εξάνθημα
 - Προεξέχουσες κόκκινες περιοχές στο δέρμα σας (κνίδωση)
 - Πρησμένο πρόσωπο, χείλια, γλώσσα και λαιμό, που μπορεί να προκαλέσουν δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποσηΕάν έχετε αυτά τα συμπτώματα, σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και επικοινωνήστε άμεσα με τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας.
- Σε περίπτωση που έχετε υποστεί διαβητικό κώμα οποιαδήποτε στιγμή στο παρελθόν.
- Σε περίπτωση που έχετε μη ελεγχόμενο διαβήτη με, για παράδειγμα, σοβαρή υπεργλυκαιμία (υψηλή γλυκόζη αίματος), ναυτία, έμετο, διάρροια, γρήγορη απώλεια βάρους, γαλακτική οξέωση (βλέπε «Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης» παρακάτω) ή κετοξέωση. Η κετοξέωση είναι μια κατάσταση στην οποία ουσίες που ονομάζονται «κετονικά σώματα» συσσωρεύονται στο αίμα και η οποία μπορεί να οδηγήσει σε διαβητικό προ-κώμα. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν στομαχικό πόνο, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, υπνηλία ή η αναπνοή σας αναπτύσσει μια ασυνήθιστη φρουτώδη οσμή.
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία ή προβλήματα με το συκώτι σας.
- Σε περίπτωση που έχετε υποστεί πρόσφατα καρδιακό επεισόδιο ή εάν έχετε καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρά προβλήματα του κυκλοφορικού ή δυσκολίες στην αναπνοή που θα μπορούσαν να αποτελούν σημεία καρδιακών προβλημάτων.
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρή λοίμωξη ή αφυδάτωση (έχετε μεγάλη απώλεια νερού από το σώμα σας).
- Σε περίπτωση που θηλάζετε (βλέπε επίσης «Κύηση και θηλασμός»).
- Σε περίπτωση που καταναλώνετε μεγάλη ποσότητα οινοπνευματωδών (είτε καθημερινά ή περιστασιακά) (βλέπε παράγραφο «Komboglyze με οινοπνευματώδη»).

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε σίγουροι, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις:

Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης

Το Komboglyze μπορεί να προκαλέσει μια πολύ σπάνια, αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, ειδικά εάν οι νεφροί σας δεν λειτουργούν σωστά. Ο κίνδυνος ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης είναι επίσης αυξημένος με μη ελεγχόμενο διαβήτη, σοβαρές λοιμώξεις, παρατεταμένη νηστεία ή πρόσληψη οινοπνευματωδών, αφυδάτωση (βλέπε περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω), ηπατικά προβλήματα και οποιεσδήποτε ιατρικές καταστάσεις στις οποίες ένα μέρος του οργανισμού έχει μειωμένη παροχή οξυγόνου (όπως οξεία σοβαρή καρδιακή νόσος).

Εάν κάποιο από τα παραπάνω εφαρμόζεται στην περίπτωσή σας, απευθυνθείτε στον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.

Σταματήστε να παίρνετε το Komboglyze για σύντομο χρονικό διάστημα εάν έχετε μια κατάσταση που μπορεί να συσχετίζεται με αφυδάτωση (σημαντική απώλεια σωματικών υγρών) όπως σοβαρό έμετο, διάρροια, πυρετό, έκθεση σε θερμότητα ή εάν πίνετε λιγότερα υγρά από ό,τι συνήθως. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.

Σταματήστε να παίρνετε το Komboglyze και επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως εάν παρουσιάσετε ορισμένα από τα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης, καθώς αυτή η κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα.

Στα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης περιλαμβάνονται:

- έμετος
- κοιλιαλγία (κοιλιακός πόνος)
- μυϊκές κράμπες
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας με σοβαρή κόπωση
- δυσκολία στην αναπνοή
- μειωμένη σωματική θερμοκρασία και καρδιακός παλμός

Η γαλακτική οξέωση είναι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται σε νοσοκομείο.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Komboglyze

- Σε περίπτωση που έχετε διαβήτη τύπου 1 (ο οργανισμός σας δεν παράγει ινσουλίνη). Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση αυτής της πάθησης.
- Σε περίπτωση που έχετε ή είχατε στο παρελθόν νόσο του παγκρέατος.
- Σε περίπτωση που παίρνετε ινσουλίνη ή ένα αντιδιαβητικό φάρμακο που ονομάζεται «σουλφονουλουρία», ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί να μειώσει τη δόση της ινσουλίνης ή της σουλφονουλουρίας όταν λαμβάνετε κάποιο από αυτά σε συνδυασμό με αυτό το φάρμακο, προκειμένου να αποφύγει χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος.
- Σε περίπτωση που έχετε εμφανίσει αλλεργικές αντιδράσεις σε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που παίρνετε για τον έλεγχο της ποσότητας του σακχάρου στο αίμα σας.
- Σε περίπτωση που έχετε πρόβλημα ή παίρνετε κάποιο φάρμακο που μπορεί να μειώσει την άμυνα του οργανισμού σας έναντι λοιμώξεων.
- Σε περίπτωση που εμφανίσατε οποτεδήποτε καρδιακή ανεπάρκεια ή έχετε άλλους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας όπως προβλήματα με τους νεφρούς σας. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τα σημεία και τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας. Πρέπει να ειδοποιήσετε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν, χωρίς ωστόσο να περιορίζονται σε αυτά, αυξανόμενο λαχάνιασμα, ταχεία αύξηση του βάρους και πρήξιμο των ποδιών (οίδημα άκρου ποδός).

Εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Komboglyze κατά τη διάρκεια της επέμβασης και για κάποιο χρονικό διάστημα μετά από αυτήν. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε πρέπει να σταματήσετε και πότε να αρχίσετε ξανά τη θεραπεία σας με το Komboglyze.

Οι διαβητικές δερματικές βλάβες είναι μια συχνή επιπλοκή του διαβήτη. Έχει παρατηρηθεί εξάνθημα με τη σαξαγλιπτίνη και με ορισμένα αντιδιαβητικά φάρμακα της ίδιας κατηγορίας με τη σαξαγλιπτίνη. Ακολουθήστε τις συστάσεις για τη φροντίδα του δέρματος και των ποδιών που σας έδωσε ο γιατρός ή ο νοσηλευτής σας. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας, εάν εμφανίσετε φουσκάλες στο δέρμα, καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί ένδειξη για μια κατάσταση που ονομάζεται πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε το Komboglyze.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω δεν ισχύει για εσάς, ή εάν δεν είστε σίγουροι μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εξετάσεις ή έλεγχοι των νεφρών

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το φάρμακο αυτό, ο γιατρός σας θα ελέγχει τη νεφρική λειτουργία σας τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο ή συχνότερα εάν είστε ηλικιωμένος(η) ή/και εάν έχετε επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν συνιστάται η χρήση αυτού του Komboglyze σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το φάρμακο αυτό είναι ασφαλές και αποτελεσματικό όταν χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Komboglyze

Εάν χρειάζεται να λάβετε ένεση σκιαγραφικού μέσου το οποίο περιέχει ιώδιο στην κυκλοφορία του αίματός σας, για παράδειγμα στα πλαίσια ακτινογραφίας ή σάρωσης, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Komboglyze πριν και κατά τον χρόνο της ένεσης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε πρέπει να σταματήσετε και πότε να αρχίσετε ξανά τη θεραπεία σας με το Komboglyze.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Μπορεί να χρειάζεστε συχνότερο έλεγχο της γλυκόζης του αίματος και της νεφρικής λειτουργίας, ή ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δοσολογία του Komboglyze. Είναι ιδιαίτερος σημαντικό να αναφέρετε τα ακόλουθα:

- σιμετιδίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την θεραπεία στομαχικών προβλημάτων
- κετοκοναζόλη, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων
- βρογχοδιασταλτικά (βήτα-2 αγωνιστές) που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του άσθματος
- διλτιαζέμη, που χρησιμοποιείται για την υψηλή αρτηριακή πίεση
- ριφαμπικίνη, ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για την θεραπεία λοιμώξεων όπως η φυματίωση
- κορτικοστεροειδή, που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της φλεγμονής σε νόσους όπως το άσθμα και την αρθρίτιδα
- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φαινοτοΐνη, που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των επιληπτικών επεισοδίων (κρίσεων) ή το χρόνιο πόνο.
- φάρμακα τα οποία αυξάνουν την παραγωγή ούρων (διουρητικά).
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου και της φλεγμονής (ΜΣΑΦ και αναστολείς COX-2, όπως ιβουπροφαίνη και σελεκοξίμη)
- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (αναστολείς ACE και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II)

Εάν κάποιο από τα παραπάνω δεν ισχύει για εσάς, ή εάν δεν είστε σίγουροι μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Komboglyze με οινοπνευματώδη

Αποφύγετε την υπερβολική πρόσληψη οινοπνευματωδών ενώ παίρνετε το Komboglyze καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλέπε παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Κύηση και θηλασμός

Μην παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος ή μπορεί να μείνετε έγκυος διότι μπορεί να έχει επιδράσεις στο βρέφος.

Μην παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε. Ο λόγος είναι ότι η μετφορμίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές ποσότητες.

Συμβουλευθείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Η σαξαγλιπτίνη και η μετφορμίνη έχουν ανεπαίσθητη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Η υπογλυκαιμία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χρησιμοποιείτε μηχανές ή να εργάζεσθε με καλή στήριξη και υφίσταται κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία όπως η ινσουλίνη και οι σουλφονουλουργίες.

3. Πώς να πάρετε το Komboglyze

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εφόσον ο γιατρός σας χορηγήσει αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη, θυμηθείτε να λάβετε το άλλο φάρμακο σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας προκειμένου να επιτευχθούν τα καλύτερα αποτελέσματα για την υγεία σας.

Ποσότητα που πρέπει να λαμβάνεται

- Η ποσότητα αυτού του φαρμάκου που θα λάβετε εξαρτάται από την πάθησή σας και τις δόσεις μετορμίνης που λαμβάνετε επί του παρόντος και/ή ανεξάρτητων δισκίων σαξαγλιπτίνης και μετορμίνης. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για την ακριβή δόση αυτού του φαρμάκου που πρέπει να παίρνετε.
- Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα.

Εάν έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει χαμηλότερη δόση.

Τρόπος που λαμβάνεται αυτό το φάρμακο

- Λαμβάνεται από το στόμα.
- Λαμβάνεται μαζί με τα γεύματα για να μειωθεί η πιθανότητα στομαχικής διαταραχής.

Δίαιτα και άσκηση

Για τον έλεγχο του διαβήτη σας, πρέπει να συνεχίσετε τη διαίτα και την άσκηση, ακόμη και όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο. Είναι σημαντικό επομένως να ακολουθείτε τις συστάσεις σχετικά με τη διαίτα και την άσκηση που σας έδωσε ο γιατρός ή ο νοσηλευτής σας. Συγκεκριμένα, εάν ακολουθείτε μια διαβητική διαίτα ελέγχου του βάρους, συνεχίστε τη ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Komboglyze από την κανονική

Αν πάρετε περισσότερα δισκία Komboglyze από όσα πρέπει να πάρετε, ενημερώστε τον γιατρό ή πηγαίνετε αμέσως σε κάποιο νοσοκομείο. Να έχετε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Komboglyze

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση αυτού του φαρμάκου, να την πάρετε μόλις την θυμηθείτε. Ωστόσο, εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση σας, μην πάρετε την δόση που παραλείψατε και πάρτε την επόμενη δόση στη συνηθισμένη ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση αυτού του φαρμάκου για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Komboglyze

Συνεχίστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο μέχρι να σας ενημερώσει ο γιατρός σας να σταματήσετε. Αυτό βοηθά στη διατήρηση του σακχάρου του αίματός σας υπό έλεγχο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Γαλακτική οξέωση.** Το Komboglyze μπορεί να προκαλέσει μια πολύ σπάνια (μπορεί να επηρεάσει έως 1 χρήστη στους 10.000), αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία ονομάζεται γαλακτική οξέωση (βλέπε παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»). Εάν συμβεί αυτό, πρέπει να **σταματήσετε να παίρνετε το Komboglyze και να επικοινωνήσετε με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως**, καθώς η γαλακτική οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα.

- **Σοβαρό και επίμονο πόνο στην κοιλιά** (περιοχή γύρω από το στομάχι) που μπορεί να επεκταθεί μέχρι την πλάτη σας, καθώς και ναυτία και εμετό, καθώς θα μπορούσαν να αποτελούν σημεία φλεγμονής του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα).

Πρέπει να ειδοποιήσετε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε την ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια:

- έντονο πόνο στις αρθρώσεις.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες του Komboglyze περιλαμβάνουν:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλο
- πόνος στους μύες (μυαλγία)
- αδιαθεσία ή δυσπεψία
- λοίμωξη των δομών που μεταφέρουν τα ούρα (ουρολοίμωξη)
- λοίμωξη των ανώτερων αεραγωγών
- φλεγμονή στη μύτη ή το λαιμό όπως κοινό κρυολόγημα ή πονόλαιμο
- φλεγμονή στο στομάχι (γαστρίτιδα) ή στο έντερο, ορισμένες φορές προκαλούμενη από λοίμωξη (γαστρεντερίτιδα)
- λοίμωξη των παραρρινίων κόλπων, ορισμένες φορές με αίσθημα πόνου και πλήρωσης πίσω από τα μάγουλα και τα μάτια (παραρρινοκολπίτιδα)
- μετεωρισμός
- ζάλη
- αίσθημα κούρασης (κόπωση).

Μη συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- δυσκολίες στην επίτευξη ή διατήρηση στύσης (στυτική δυσλειτουργία).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται κατά τη θεραπεία μόνο με σαξαγλιπτίνη:

Συχνές

- ζάλη
- αίσθημα κούρασης (κόπωση).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται κατά τη θεραπεία μόνο ή σε συνδυασμό με σαξαγλιπτίνη:

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- δυσκοιλιότητα
- φλύκταινες του δέρματος (πομφολυγώδες πεμφιγοειδές)

Ορισμένοι ασθενείς έχουν εμφανίσει μικρή μείωση στον αριθμό ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοκύτταρα) που εμφανίζονται στην αιματολογική εξέταση όταν η σαξαγλιπτίνη χρησιμοποιείται μόνη της ή σε συνδυασμό. Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς έχουν αναφέρει εξάνθημα και δερματικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία) ενώ έπαιρναν σαξαγλιπτίνη.

Κατά τη διάρκεια της χρήσης της σαξαγλιπτίνης μετά την έγκρισή της, αναφέρθηκαν επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνουν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλαξία) και πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και του λαιμού, που μπορεί να προκαλέσουν δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση. Εάν εμφανίσετε αλλεργική αντίδραση, σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και επικοινωνήστε άμεσα με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να χορηγήσει κάποιο φάρμακο για την αντιμετώπιση της αλλεργικής σας αντίδρασης και ένα διαφορετικό φάρμακο για το διαβήτη σας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται κατά τη θεραπεία μόνο με μετφορμίνη:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- ναυτία, εμετός
- διάρροια ή πόνος στο στομάχι
- απώλεια της όρεξης.

Συχνές

- μεταλλική γεύση στο στόμα.

Πολύ σπάνιες

- μειωμένα επίπεδα βιταμίνης B12
- προβλήματα στο συκώτι (ηπατίτιδα)
- ερυθρότητα του δέρματος (εξάνθημα) ή κνησμός (φαγούρα).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Komboglyze

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη μετά το EXP και το χάρτινο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν η συσκευασία έχει φθορές ή εμφανίζει ενδείξεις παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Komboglyze

Οι δραστικές ουσίες είναι σαξαγλιπτίνη και υδροχλωρική μετφορμίνη.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Komboglyze περιέχει 2,5 mg σαξαγλιπτίνης (ως υδροχλωρικής) και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι:

- Πυρήνας δισκίου: ποβιδόνη K30, στεατικό μαγνήσιο.
- Επικάλυψη δισκίου: πολυβινυλαλκοόλη, πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, διοξείδιο τιτανίου (E171), τάλκη (E553b), σιδήρου οξειδίου ερυθρό (E172), σιδήρου οξειδίου κίτρινο (E172).
- Εκτυπωτικό μελάνι: κόμμεα λάκκας, λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου (E132).

Εμφάνιση του Komboglyze και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Komboglyze 2,5 mg/850 mg («δισκία») είναι ανοικτό καφέ έως καφέ και στρογγυλά με εντυπωμένη την ένδειξη «2.5/850» στη μία επιφάνεια του δισκίου και την ένδειξη «4246» στην άλλη, με μπλε μελάνι.
- Το Komboglyze διατίθεται σε κυψέλες από φύλλο αλουμινίου. Οι συσκευασίες είναι 14, 28, 56 και 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μη διάτρητες κυψέλες, οι πολυσυσκευασίες περιέχουν 112 (2 συσκευασίες των 56) και 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό

υμένιο δισκία σε μη διάτρητες κυψέλες και 60x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Γερμανία

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca

Norge

AstraZeneca AS

Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σαξαγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Komboglyze και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Komboglyze
3. Πώς να πάρετε το Komboglyze
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Komboglyze
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Komboglyze και ποια είναι η χρήση του

Αυτό το φάρμακο περιέχει δύο διαφορετικές ουσίες που ονομάζονται:

σαξαγλιπτίνη, ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της DPP-4 (αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4) και μετφορμίνη, ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται διγουανίδια.

Και οι δύο ουσίες ανήκουν σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά φάρμακα.

Ποια είναι η χρήση του Komboglyze

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός τύπου διαβήτη που ονομάζεται «διαβήτης τύπου 2».

Πώς δρα το Komboglyze

Η σαξαγλιπτίνη και η μετφορμίνη δρουν μαζί έτσι ώστε να ελέγχουν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας. Αυξάνουν τα επίπεδα της ινσουλίνης μετά το γεύμα. Μειώνουν επίσης την ποσότητα του σακχάρου που παράγει ο οργανισμός σας. Μαζί με διαίτα και άσκηση βοηθά στη μείωση του σακχάρου στο αίμα σας. Αυτό το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης.

Για τον έλεγχο του διαβήτη σας, πρέπει να συνεχίσετε τη διαίτα και την άσκηση, έστω κι αν παίρνετε αυτό το φάρμακο. Είναι σημαντικό να ακολουθείτε τις συστάσεις σχετικά με τη διαίτα και την άσκηση που σας έδωσε ο γιατρός ή ο νοσηλευτής σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Komboglyze

Μην πάρετε το Komboglyze

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη σαξαγλιπτίνη, τη μετφορμίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που είχατε μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησίας) σε κάποια άλλα παρόμοια φάρμακα που λαμβάνετε για τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα σας.
Τα συμπτώματα μιας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης μπορεί να περιλαμβάνουν:
 - Εξάνθημα
 - Προεξέχουσες κόκκινες περιοχές στο δέρμα σας (κνίδωση)
 - Πρησμένο πρόσωπο, χείλια, γλώσσα και λαιμό, που μπορεί να προκαλέσουν δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
 Εάν έχετε αυτά τα συμπτώματα, σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και επικοινωνήστε άμεσα με τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας.
- Σε περίπτωση που έχετε υποστεί διαβητικό κώμα οποιαδήποτε στιγμή στο παρελθόν.
- Σε περίπτωση που έχετε μη ελεγχόμενο διαβήτη με, για παράδειγμα, σοβαρή υπεργλυκαιμία (υψηλή γλυκόζη αίματος), ναυτία, έμετο, διάρροια, γρήγορη απώλεια βάρους, γαλακτική οξέωση (βλέπε «Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης» παρακάτω) ή κετοξέωση. Η κετοξέωση είναι μια κατάσταση στην οποία ουσίες που ονομάζονται «κετονικά σώματα» συσσωρεύονται στο αίμα και η οποία μπορεί να οδηγήσει σε διαβητικό προ-κώμα. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν στομαχικό πόνο, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, υπνηλία ή η αναπνοή σας αναπτύσσει μια ασυνήθιστη φρουτώδη οσμή.
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία ή προβλήματα με το συκώτι σας.
- Σε περίπτωση που έχετε υποστεί πρόσφατα καρδιακό επεισόδιο ή εάν έχετε καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρά προβλήματα του κυκλοφορικού ή δυσκολίες στην αναπνοή που θα μπορούσαν να αποτελούν σημεία καρδιακών προβλημάτων.
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρή λοίμωξη ή αφυδάτωση (έχετε μεγάλη απώλεια νερού από το σώμα σας).
- Σε περίπτωση που θηλάζετε (βλέπε επίσης «Κύηση και θηλασμός»).
- Σε περίπτωση που καταναλώνετε μεγάλη ποσότητα οινοπνευματωδών (είτε καθημερινά ή περιστασιακά) (βλέπε παράγραφο «Κομβογλυζε με οινοπνευματώδη»).

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε σίγουροι, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις:

Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης

Το Komboglyze μπορεί να προκαλέσει μια πολύ σπάνια, αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, ειδικά εάν οι νεφροί σας δεν λειτουργούν σωστά. Ο κίνδυνος ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης είναι επίσης αυξημένος με μη ελεγχόμενο διαβήτη, σοβαρές λοιμώξεις, παρατεταμένη νηστεία ή πρόσληψη οινοπνευματωδών, αφυδάτωση (βλέπε περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω), ηπατικά προβλήματα και οποιεσδήποτε ιατρικές καταστάσεις στις οποίες ένα μέρος του οργανισμού έχει μειωμένη παροχή οξυγόνου (όπως οξεία σοβαρή καρδιακή νόσος).

Εάν κάποιο από τα παραπάνω εφαρμόζεται στην περίπτωσή σας, απευθυνθείτε στον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.

Σταματήστε να παίρνετε το Komboglyze για σύντομο χρονικό διάστημα εάν έχετε μια κατάσταση που μπορεί να συσχετίζεται με αφυδάτωση (σημαντική απώλεια σωματικών υγρών) όπως σοβαρό έμετο, διάρροια, πυρετό, έκθεση σε θερμότητα ή εάν πίνετε λιγότερα υγρά από ό,τι συνήθως. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.

Σταματήστε να παίρνετε το Komboglyze και επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως εάν παρουσιάσετε ορισμένα από τα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης, καθώς αυτή η κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα.

Στα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης περιλαμβάνονται:

- έμετος
- κοιλιαλγία (κοιλιακός πόνος)
- μυϊκές κράμπες
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας με σοβαρή κόπωση
- δυσκολία στην αναπνοή
- μειωμένη σωματική θερμοκρασία και καρδιακός παλμός

Η γαλακτική οξέωση είναι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Komboglyze

- Σε περίπτωση που έχετε διαβήτη τύπου 1 (ο οργανισμός σας δεν παράγει ινσουλίνη). Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση αυτής της πάθησης.
- Σε περίπτωση που έχετε ή είχατε στο παρελθόν νόσο του παγκρέατος.
- Σε περίπτωση που παίρνετε ινσουλίνη ή ένα αντιδιαβητικό φάρμακο που ονομάζεται «σουλφονουλουρία», ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί να μειώσει τη δόση της ινσουλίνης ή της σουλφονουλουρίας όταν λαμβάνετε κάποιο από αυτά σε συνδυασμό με αυτό το φάρμακο, προκειμένου να αποφύγει χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος.
- Σε περίπτωση που έχετε εμφανίσει αλλεργικές αντιδράσεις σε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που παίρνετε για τον έλεγχο της ποσότητας του σακχάρου στο αίμα σας.
- Σε περίπτωση που έχετε πρόβλημα ή παίρνετε κάποιο φάρμακο που μπορεί να μειώσει την άμυνα του οργανισμού σας έναντι λοιμώξεων.
- Σε περίπτωση που εμφανίσατε οποτεδήποτε καρδιακή ανεπάρκεια ή έχετε άλλους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας όπως προβλήματα με τους νεφρούς σας. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τα σημεία και τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας. Πρέπει να ειδοποιήσετε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν, χωρίς ωστόσο να περιορίζονται σε αυτά, αυξανόμενο λαχάνιασμα, ταχεία αύξηση του βάρους και πρήξιμο των ποδιών (οίδημα άκρου ποδός).

Εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Komboglyze κατά τη διάρκεια της επέμβασης και για κάποιο χρονικό διάστημα μετά από αυτήν. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε πρέπει να σταματήσετε και πότε να αρχίσετε ξανά τη θεραπεία σας με το Komboglyze.

Οι διαβητικές δερματικές βλάβες είναι μια συχνή επιπλοκή του διαβήτη. Έχει παρατηρηθεί εξάνθημα με τη σαξαγλιπτίνη και με ορισμένα αντιδιαβητικά φάρμακα της ίδιας κατηγορίας με τη σαξαγλιπτίνη. Ακολουθήστε τις συστάσεις για τη φροντίδα του δέρματος και των ποδιών που σας έδωσε ο γιατρός ή ο νοσηλευτής σας. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας, εάν εμφανίσετε φουσκάλες στο δέρμα, καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί ένδειξη για μια κατάσταση που ονομάζεται πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε το Komboglyze.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω δεν ισχύει για εσάς, ή εάν δεν είστε σίγουροι μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εξετάσεις ή έλεγχοι των νεφρών

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το φάρμακο αυτό, ο γιατρός σας θα ελέγχει τη νεφρική λειτουργία σας τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο ή συχνότερα εάν είστε ηλικιωμένος(η) ή/και εάν έχετε επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν συνιστάται η χρήση αυτού του Komboglyze σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το φάρμακο αυτό είναι ασφαλές και αποτελεσματικό όταν χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Komboglyze

Εάν χρειάζεται να λάβετε ένεση σκιαγραφικού μέσου το οποίο περιέχει ιώδιο στην κυκλοφορία του αίματός σας, για παράδειγμα στα πλαίσια ακτινογραφίας ή σάρωσης, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Komboglyze πριν και κατά τον χρόνο της ένεσης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε πρέπει να σταματήσετε και πότε να αρχίσετε ξανά τη θεραπεία σας με το Komboglyze.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Μπορεί να χρειάζεστε συχνότερο έλεγχο της γλυκόζης του αίματος και της νεφρικής λειτουργίας, ή ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δοσολογία του Komboglyze. Είναι ιδιαίτερος σημαντικό να αναφέρετε τα ακόλουθα:

- σιμετιδίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την θεραπεία στομαχικών προβλημάτων
- κετοκοναζόλη, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων
- βρογχοδιασταλτικά (βήτα-2 αγωνιστές) που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του άσθματος
- διλτιαζέμη, που χρησιμοποιείται για την υψηλή αρτηριακή πίεση
- ριφαμπικίνη, ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για την θεραπεία λοιμώξεων όπως η φυματίωση
- κορτικοστεροειδή, που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της φλεγμονής σε νόσους όπως το άσθμα και την αρθρίτιδα
- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φαινοτοΐνη, που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των επιληπτικών επεισοδίων (κρίσεων) ή το χρόνιο πόνο
- φάρμακα που αυξάνουν την παραγωγή ούρων (διουρητικά)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου και της φλεγμονής (ΜΣΑΦ και αναστολείς COX-2, όπως ιβουπροφαίνη και σελεκοξίμη)
- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (αναστολείς ACE και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II).

Εάν κάποιο από τα παραπάνω δεν ισχύει για εσάς, ή εάν δεν είστε σίγουροι μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Komboglyze με οينوπνευματώδη

Αποφεύγετε την υπερβολική πρόσληψη οينوπνευματωδών ενώ παίρνετε το Komboglyze καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλέπε παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Κύηση και θηλασμός

Μην παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος ή μπορεί να μείνετε έγκυος διότι μπορεί να έχει επιδράσεις στο βρέφος.

Μην παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε. Ο λόγος είναι ότι η μετφορμίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές ποσότητες.

Συμβουλευθείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Η σαξαγλιπτίνη και η μετφορμίνη έχουν ανεπαίσθητη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Η υπογλυκαιμία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χρησιμοποιείτε μηχανές ή να εργάζεσθε με καλή στήριξη και υφίσταται κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία όπως η ινσουλίνη και οι σουλφονουλουρίες.

3. Πώς να πάρετε το Komboglyze

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εφόσον ο γιατρός σας χορηγήσει αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη, θυμηθείτε να λάβετε το άλλο φάρμακο σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας προκειμένου να επιτευχθούν τα καλύτερα αποτελέσματα για την υγεία σας.

Ποσότητα που πρέπει να λαμβάνεται

- Η ποσότητα αυτού του φαρμάκου που θα λάβετε εξαρτάται από την πάθησή σας και τις δόσεις μετοφομίνης που λαμβάνετε επί του παρόντος και/ή ανεξάρτητων δισκίων σαξαγλιπτίνης και μετοφομίνης. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για την ακριβή δόση αυτού του φαρμάκου που πρέπει να παίρνετε.
- Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα.

Εάν έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει χαμηλότερη δόση.

Τρόπος που λαμβάνεται αυτό το φάρμακο

- Λαμβάνεται από το στόμα.
- Λαμβάνεται μαζί με τα γεύματα για να μειωθεί η πιθανότητα στομαχικής διαταραχής.

Δίαιτα και άσκηση

Για τον έλεγχο του διαβήτη σας, πρέπει να συνεχίσετε τη διαίτα και την άσκηση, ακόμη και όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο. Είναι σημαντικό επομένως να ακολουθείτε τις συστάσεις σχετικά με τη διαίτα και την άσκηση που σας έδωσε ο γιατρός ή ο νοσηλεύτής σας. Συγκεκριμένα, εάν ακολουθείτε μια διαβητική διαίτα ελέγχου του βάρους, συνεχίστε τη ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Komboglyze από την κανονική

Αν πάρετε περισσότερα δισκία Komboglyze από όσα πρέπει να πάρετε, ενημερώστε τον γιατρό ή πηγαίνετε αμέσως σε κάποιο νοσοκομείο. Να έχετε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Komboglyze

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση αυτού του φαρμάκου, να την πάρετε μόλις την θυμηθείτε. Ωστόσο, εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση σας, μην πάρετε την δόση που παραλείψατε και πάρτε την επόμενη δόση στη συνηθισμένη ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση αυτού του φαρμάκου για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Komboglyze

Συνεχίστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο μέχρι να σας ενημερώσει ο γιατρός σας να σταματήσετε. Αυτό βοηθά στη διατήρηση του σακχάρου του αίματός σας υπό έλεγχο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Γαλακτική οξέωση:** Το Komboglyze μπορεί να προκαλέσει μια πολύ σπάνια (μπορεί να επηρεάσει έως 1 χρήστη στους 10.000), αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία ονομάζεται γαλακτική οξέωση (βλέπε παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»). Εάν συμβεί αυτό, πρέπει να **σταματήσετε να παίρνετε το Komboglyze και επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως**, καθώς η γαλακτική οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε κόμα.

- **Σοβαρό και επίμονο πόνο στην κοιλιά** (περιοχή γύρω από το στομάχι) που μπορεί να επεκταθεί μέχρι την πλάτη σας, καθώς και ναυτία και εμετό, καθώς θα μπορούσαν να αποτελούν σημεία φλεγμονής του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα).

Πρέπει να ειδοποιήσετε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε την ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια:

- έντονο πόνο στις αρθρώσεις.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες του Komboglyze περιλαμβάνουν:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλο
- πόνος στους μύες (μυαλγία)
- αδιαθεσία ή δυσπεψία
- λοίμωξη των δομών που μεταφέρουν τα ούρα (ουρολοίμωξη)
- λοίμωξη των ανώτερων αεραγωγών
- φλεγμονή στη μύτη ή το λαιμό όπως κοινό κρυολόγημα ή πονόλαιμο
- φλεγμονή στο στομάχι (γαστρίτιδα) ή στο έντερο, ορισμένες φορές προκαλούμενη από λοίμωξη (γαστρεντερίτιδα)
- λοίμωξη των παραρρινίων κόλπων, ορισμένες φορές με αίσθημα πόνου και πλήρωσης πίσω από τα μάγουλα και τα μάτια (παραρρινοκολπίτιδα)
- μετεωρισμός
- ζάλη
- αίσθημα κούρασης (κόπωση).

Μη συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- δυσκολίες στην επίτευξη ή διατήρηση στύσης (στυτική δυσλειτουργία).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται κατά τη θεραπεία μόνο με σαξαγλιπτίνη:

Συχνές

- ζάλη
- αίσθημα κούρασης (κόπωση).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται κατά τη θεραπεία μόνο ή σε συνδυασμό με σαξαγλιπτίνη:

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- δυσκοιλιότητα
- φλύκταινες του δέρματος (πομφολυγώδες πεμφιγοειδές)

Ορισμένοι ασθενείς έχουν εμφανίσει μικρή μείωση στον αριθμό ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοκύτταρα) που εμφανίζονται στην αιματολογική εξέταση όταν η σαξαγλιπτίνη χρησιμοποιείται μόνη της ή σε συνδυασμό. Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς έχουν αναφέρει εξάνθημα και δερματικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία) ενώ έπαιρναν σαξαγλιπτίνη.

Κατά τη διάρκεια της χρήσης της σαξαγλιπτίνης μετά την έγκρισή της, αναφέρθηκαν επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνουν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλαξία) και πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και του λαιμού, που μπορεί να προκαλέσουν δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση. Εάν εμφανίσετε αλλεργική αντίδραση, σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και επικοινωνήστε άμεσα με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να χορηγήσει κάποιο φάρμακο για την αντιμετώπιση της αλλεργικής σας αντίδρασης και ένα διαφορετικό φάρμακο για το διαβήτη σας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται κατά τη θεραπεία μόνο με μετφορμίνη:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- ναυτία, εμετός
- διάρροια ή πόνος στο στομάχι
- απώλεια της όρεξης.

Συχνές

- μεταλλική γεύση στο στόμα.

Πολύ σπάνιες

- μειωμένα επίπεδα βιταμίνης B12
- προβλήματα στο συκώτι (ηπατίτιδα)
- ερυθρότητα του δέρματος (εξάνθημα) ή κνησμός (φαγούρα).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Komboglyze

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη μετά το EXP και το χάρτινο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν η συσκευασία έχει φθορές ή εμφανίζει ενδείξεις παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Komboglyze

Οι δραστικές ουσίες είναι σαξαγλιπτίνη και υδροχλωρική μετφορμίνη.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2,5 mg σαξαγλιπτίνης (ως υδροχλωρικής) και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι:

- Πυρήνας δισκίου: ποβιδόνη K30, στεατικό μαγνήσιο.
- Επικάλυψη δισκίου: πολυβινυλαλκοόλη, πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, διοξείδιο τιτανίου (E171), τάλκη (E553b), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172).
- Εκτυπωτικό μελάνι: κόμμεα λάκκας, λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου (E132).

Εμφάνιση του Komboglyze και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg («δισκία») είναι απαλά έως ανοικτό κίτρινο και οβάλ με εντυπωμένη την ένδειξη «2.5/1000» στη μία επιφάνεια του δισκίου και την ένδειξη «4247» στην άλλη, με μπλε μελάνι.
- Το Komboglyze διατίθεται σε κυψέλες από φύλλο αλουμινίου. Οι συσκευασίες είναι 14, 28, 56 και 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μη διάτρητες κυψέλες, οι πολυσυσκευασίες περιέχουν 112 (2 συσκευασίες των 56) και 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό

υμένιο δισκία σε μη διάτρητες κυψέλες και 60x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Γερμανία

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca

Norge

AstraZeneca AS

Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.