

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Komboglyze 2.5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

Komboglyze 2.5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Komboglyze 2.5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola fiha 2.5 mg ta' saxagliptin (bħala l-hydrochloride) u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

Komboglyze 2.5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola fiha 2.5 mg ta' saxagliptin (bħala l-hydrochloride) u 1,000 mg ta' metformin hydrochloride.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Komboglyze 2.5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli kannella ċar għal kannella, konvessi miż-żewġ naħat, tondi, miksijin b'rita, b'“2.5/850” ittimbrati fuq naħa u “4246” ittimbrata fuq in-naħa l-oħra, b'linka ċelesti.

Komboglyze 2.5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli isfar pallidu għal isfar ċar, konvessi miż-żewġ naħat, f'forma ovvali, miksijin b'rita, b'“2.5/1000” ittimbrati fuq naħa u “4247” ittimbrata fuq in-naħa l-oħra, b'linka ċelesti.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Komboglyze huwa indikat f'adulti b'dijabete mellitus tat-tip 2 bħala aġġunt mad-dieta u l-eżerċizzju biex itejjeb il-kontroll taz-zokkor fid-demem:

- f'pazjenti li ma jkunux ikkontrollati kif jixraq bl-aktar doża għolja tollerata b'metformin waħdu
- f'taħlita ma' prodotti mediċinali oħra għall-kura tad-dijabete, inkluż mal-insulina, f'pazjenti li ma jkunux ikkontrollati kif jixraq b'metformin u b'dawn il-prodotti mediċinali (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1 għal deġta disponibbli dwar taħlitiet differenti)
- f'pazjenti li diġà qed jingħataw kura b'taħlita ta' saxagliptin u metformin bħala pilloli separati.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Adulti b'funzjoni renali normali (GFR \geq 90 mL/min)

Għall-pazjenti li mhumiex ikkontrollati sew bl-aktar doża għolja tollerata ta' monoterapija b'metformin

Pazjenti li ma jkunux ikkontrollati kif jixraq b'metformin waħdu għandhom jirċievu doża ta' dan il-prodott mediċinali ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' saxagliptin 5 mg, mogħtija bħala 2.5 mg darbtejn kuljum, flimkien mal-metformin li jkun diġà qed jittiehed.

Għall-pazjenti li jkunu ser jaqilbu mill-pilloli separati ta' saxagliptin u metformin

Pazjenti li jkunu ser jaqilbu mill-pilloli separati ta' saxagliptin u metformin għandhom jirċievu l-istess doži ta' saxagliptin u metformin li diġà qed jiehdu.

Għall-pazjenti li ma jkunux kontrollati kif jixraq b'terapija doppja kombinata bl-insulina ma' metformin, jew għall-pazjenti ikkontrollati b'terapija tripla kombinata bl-insulina, u metformin ma' saxagliptin bħala pilloli separati

Id-doża ta' dan il-prodott mediċinali għandha tipprovdi saxagliptin 2.5 mg darbtejn kuljum (5 mg doża totali f'għurnata) u doża ta' metformin simili għad-doża li diġà kienet qed tittiehed. Meta Koboglyze jintuża f'taħlita mal-insulina, doża aktar baxxa tal-insulina tista' tkun meħtieġa sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.4).

Għal pazjenti mhux ikkontrollati b'mod adegwat fuq terapija doppja kombinata ta' sulphonylurea u metformin, jew għal pazjenti li jaqilbu minn terapija tripla kombinata ta' saxagliptin, metformin u sulphonylurea meħuda bħala pilloli separati

Id-doża ta' dan il-prodott mediċinali għandha tagħti saxagliptin 2.5 mg darbtejn kuljum (doża ta' kuljum totali ta' 5 mg), u doża ta' metformin simili għad-doża li diġà qiegħda tittiehed. Meta dan il-prodott mediċinali jintuża f'kombinazzjoni ma' sulphonylurea, jista' jkun hemm bżonn ta' doża aktar baxxa ta' sulphonylurea sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.4).

Għal pazjenti mhux ikkontrollati b'mod adegwat fuq terapija doppja kombinata ta' dapagliflozin u metformin, jew għal pazjenti li jaqilbu minn terapija tripla kombinata ta' saxagliptin, metformin u dapagliflozin meħuda bħala pilloli separati

Id-doża ta' dan il-prodott mediċinali għandha tagħti saxagliptin 2.5 mg darbtejn kuljum (doża ta' kuljum totali ta' 5 mg), u doża ta' metformin simili għad-doża li diġà qiegħda tittiehed.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament tad-doża mhuwa rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment renali (GFR 60-89 mL/min).

Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbeda t-trattament bi prodotti li jkun fihom metformin u mill-inqas kull sena wara dan. F'pazjenti b'riskju akbar ta' aktar progressjoni ta' indeboliment renali u fl-anzjani, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata b'mod aktar frekwenti, eż. kull 3-6 xhur. Id-doża massima ta' kuljum ta' metformin preferibbilment għandha tinqasam fi 2-3 doži kuljum. F'pazjenti b'GFR <60 mL/min fatturi li jistgħu jżidu r-riskju ta' aċidoži lattika (ara 4.4) għandhom jiġu analizzati qabel ma jiġi kkunsidrat il-bidu ta' Komboglyze.

Jekk ma tkunx disponibbli qawwa adegwata ta' Komboglyze, għandhom jiġu użati monokomponenti individwali minflok il-kombinazzjoni ta' doża fissa.

Tabella 1 Dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment renali

GFR mL/min	Metformin	Saxagliptin
60-89	Doża massima ta' kuljum hi 3000 mg F'konnessjoni ma' funzjoni renali li	Id-doża totali massima ta' kuljum hija 5 mg.

	qed tonqos, jista' jigi kkunsidrat tnaqqis fid-doża.	
45-59	Doża massima ta' kuljum hi 2000 mg L-ogħla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.	Id-doża totali massima ta' kuljum hija 5 mg.
30-44	Doża massima ta' kuljum hi 1000 mg. L-ogħla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.	Id-doża totali massima ta' kuljum hija 2.5 mg.
< 30	Metformin huwa kontraindikant	Id-doża totali massima ta' kuljum hija 2.5 mg.

Indeboliment epatiku

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Anzjani (≥ 65 sena)

Peress li metformin u saxagliptin jigu mneħħija mill-kliwi, dan il-prodott mediċinali għandu jintuża b'kawtela fl-anzjani. Monitoraġġ tal-funzjoni renali hija essenzjali biex tiġi evitata aċidożi lattika assoċjata ma' metformin b'mod partikolari fl-anzjani (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dan il-prodott mediċinali fi tfal u adolexxenti mit-twelid sa < 18-il sena ma' għewx determinati s'issa. M'hemmx dejta disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Komboglyze għandu jingħata darbtejn kuljum mal-ikel biex jonqsu l-effetti gastrointestinali mhux mixtieqa assoċjati ma' metformin.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1, jew reazzjoni ta' sensittività eċċessiva fil-passat, inkluża reazzjoni anafilattika, xokk anafilattiku, u anġjoedema, għal kwalunkwe inibitur ta' dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8);
- Kull tip ta' aċidożi metabolika akuta (bħal aċidożi lattika, ketoaċidożi tad-dijabete);
- Pre-koma tad-dijabete;
- Insuffiċjenza renali severa (GFR < 30 mL/min) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2);
- Kondizzjonijiet akuti li jistgħu jalteraw il-funzjoni renali bħal:
 - de-idratazzjoni,
 - infezzjoni severa,
 - xokk;
- Mard akut jew kroniku li jista' jikkawża ipoksja fit-tessuti bħal:
 - insuffiċjenza kardijaka jew respiratorja,
 - infart mijokardijaku riċenti,
 - xokk;
- Indeboliment epatiku (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5);
- Intossikazzjoni akuta bl-alkoħol, alkoħoliżmu (ara sezzjoni 4.5);
- Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Komboglyze m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 1 jew għall-kura ta' ketoacidożi tad-dijabete.

Pankreatite akuta

L-użu ta' inibituri DPP4 għe assoċjat mar-riskju ta' żvilupp ta' pankreatite akuta. Il-pazjenti għandhom jiġu informati dwar is-sintomi karatteristiċi tal-pankreatite akuta: uġiġh fl-addome persistenti u sever. Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf; jekk il-pankreatite akuta tkun ikkonfermata, dan il-prodott mediċinali ma għandux jerga' jinbeda. Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela f'pazjenti bi storja ta' pankreatite.

F'esperjenza wara t-tqegħid fis-suq ta' saxagliptin kien hemm reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati b'mod spontanju ta' pankreatite akuta.

Aċidożi lattika

Aċidożi lattika hija komplikazzjoni metabolika rari ħafna iżda serja, il-bieċa l-kbira sseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali jew mard kardjorespiratorju jew sepsi. Akkumulazzjoni ta' metformin isseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali u żżid ir-riskju ta' aċidożi lattika.

F'każ ta' deidratazzjoni (dijarea severa jew rimettar, deni jew tnaqqis fit-teħid ta' fluwidu), metformin għandu jitwaqqaf b'mod temporanju u huwa rakkomandat kuntatt ma' professjonist fil-kura tas-saħħa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jfixxlu l-funzjoni renali b'mod akut (bħal sustanzi kontra l-pressjoni għolja, diuretiki u NSAIDs) għandhom jinbdew b'kawtela f'pazjenti ttrattati b'metformin. Fatturi oħra ta' riskju għal aċidożi lattika huma konsum eċċessiv ta' alkoħol, insuffiċjenza epatika, dijabete ikkontrollata b'mod mhux adegwat, ketożi, sawm fit-tul u kwalunkwe kundizzjoni assoċjata ma' nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti, kif ukoll l-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw aċidożi lattika (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Pazjenti u/jew dawk li jikkurawhom għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' aċidożi lattika. Aċidożi lattika hija kkaratterizzata minn qtugħ ta' nifs aċidotiku, uġiġh addominali, bugħawwieġ fil-muskoli, astenija u ipotermija segwiti minn koma. F'każ ta' sintomi suspettati, il-pazjent għandu jieqaf jieħu metformin u jfittex attenzjoni medika immedjata. Sejbiet dijanjostiċi tal-laboratorju huma tnaqqis fil-pH tad-demem (< 7.35), żieda fil-livelli ta' lactate fil-plażma (>5 mmol/L) u żieda fl-*anion gap* u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate.

Funzjoni renali

Peress li metformin jitneħħa mill-kliewi, il-funzjoni renali għandha tiġi vvalutata:

- Qabel ma tinbeda l-kura u b'mod regolari wara dan (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8. 5.1 u 5.2).
- Għall-funzjoni renali b'livelli ta' GFR li joqorbu l-indeboliment renali moderat u f'pazjenti anzjani, mill-inqas darbtejn sa erba' darbiet fis-sena.
- F'pazjenti b'indeboliment renali moderat, li għandhom $GFR \geq 30$ to < 45 mL/min, fin-nuqqas ta' kundizzjonijiet oħra li jistgħu jżidu r-riskju ta' aċidożi lattika, id-doża hija 2.5 mg/1000 mg jew 2.5 mg/850 mg darba kuljum. Mhuwiex rakkomandat li din il-kura tinbeda f'dawn il-pazjenti. Il-kura tista' titkompla fil-pazjenti infurmati sew b'monitoraġġ mill-qrib.
- Metformin huwa kontraindikata f'pazjenti b'GFR <30 mL/min u għandu jitwaqqaf temporanjament fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jibdlu l-funzjoni renali, ara sezzjoni 4.3).

Tnaqqis tal-funzjoni renali f'pazjenti anzjani hija frekwenti u mingħajr sintomi. Għandu jkun hemm kawtela speċjali f'kazijiet fejn il-funzjoni renali tista' tkun indebolita, per eżempju meta tinbeda kura kontra l-pressjoni għolja jew terapija b'dijuretici jew meta tinbeda kura b'NSAID.

Operazzjoni

Komboglyze għandu jitwaqqaf fil-hin ta' kirurgija taħt anestesija ġenerali, fis-sinsla tad-dahar jew epidurali. It-terapija tista' terġa' tinbeda mill-ġdid mhux qabel 48 siegħa wara l-kirurgija jew wara li tinbeda mill-ġdid nutrizzjoni orali u bil-patt li l-funzjoni renali tkun giet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli.

L-ghotja ta' sustanzi ta' kuntrast bl-iodine

L-ghotja minn ġol-vina ta' sustanzi ta' kuntrast bl-iodine tista' twassal għal nefropatija kkawzata mis-sustanzi ta' kuntrast, li tirriżulta f'akkumulazzjoni ta' metformin u żieda fir-riskju ta' acidoži lattika. Komboglyze għandu jitwaqqaf qabel jew fiż-żmien tal-proċedura ta' teħid tal-immagħni u ma jerġax jinbeda qabel mill-anqas 48 siegħa wara, bil-kundizzjoni li l-funzjoni renali tkun reġgħet giet evalwata u nstabet stabbli (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Disturbi tal-ġilda

Feriti fil-ġilda nekrotici u b'ulċeri kienu rrappurtati fl-estremtajiet ta' xadini fi provi tossikologiċi mhux klinici għal saxagliptin (ara sezzjoni 5.3). Feriti ma dehrux bi frekwenza oghla fil-provi klinici. Rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq dwar raxx kienu deskritti fil-klassi tal-inibituri ta' DPP4. Raxx huwa każ avvers (AE) innutat ukoll għal saxagliptin (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, waqt li tkun qed issir il-kura ta' rutina f'pazjent dijabetiku, monitoraġġ għal disturbi tal-ġilda, bħal bzieżaq, ulċeri jew raxx huwa rakkomandat.

Pemfigojde bulluża

Kazijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' pemfigojde bulluża li kellhom bżonn rikoveru l-isptar ġew irrappurtati b'użu ta' inibitur DPP4, inkluż saxagliptin. F'kazijiet irrappurtati, il-pazjenti normalment irrispondew għal kura immunosuppressiva topika jew sistemika u waqfien għall-inibitur DPP4. Jekk pazjent jiżviluppa bzieżaq jew erużjonijiet filwaqt li jirċievi saxagliptin u jkun hemm suspett ta' pemfigojde bulluża, dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf u wiehed għandu jikkonsulta dermatologista għal dijanjozi u kura xierqa (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Peress li dan il-prodott mediċinali fih saxagliptin, m'għandux jintuża f'pazjenti li kellhom xi reazzjoni serja ta' sensitività eċċessiva għal inibitur ta' dipeptidyl peptidase 4 (DPP4).

Waqt esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, inklużi rapporti spontanji u provi klinici, ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrappurtati bl-użu ta' saxagliptin: reazzjonijiet serji ta' sensitività eċċessiva, inkluża reazzjoni anafilattika, xokk anafilattiku, u anġjoedema. Jekk ikun hemm suspett ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għal saxagliptin, waqqaf dan il-prodott mediċinali, evalwa kawżi oħra li jista' jkun hemm għall-episodju, u aḡhti kura alternattiva għad-dijabete (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Tibdil fl-istat kliniku ta' pazjenti li qabel kellhom dijabete tat-tip 2 kontrollat

Peress li dan il-prodott mediċinali fih metformin, pazjent b'dijabete tat-tip 2 li qabel kien ikkontrollat sew b'dan il-prodott mediċinali li jiżviluppa anormalitajiet tal-laboratorju jew mard kliniku (l-aktar mard mhux speċifikat u mhux definit sew) għandu jiġi evalwat mill-ewwel għal evidenza ta' ketoacidoži jew acidoži lattika. L-evalwazzjoni għandha tinkludi l-elettroliti u l-ketones fis-serum, il-glucose fid-demm u, jekk ikun indikat, il-pH tad-demm, livelli ta' lactate, pyruvate u metformin. Jekk isseħħ xi waħda miż-żewġ tipi ta' acidoži, dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf mill-ewwel u jinbdew miżuri oħra korrettivi kif jixraq.

Insuffiċjenza tal-qalb

Fil-prova SAVOR, kienet osservata zieda żgħira fir-rata ta' rikoveru l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb fil-pazjenti ikkurati b'saxagliptin meta mqabbel ma' placebo, għalkemm ma gietx stabbilita relazzjoni kawżali (ara sezzjoni 5.1). Hija meħtieġa attenzjoni jekk dan il-prodott mediċinali jintuża f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju magħrufa għal rikoveru l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb, bħal storja ta' insuffiċjenza tal-qalb jew indeboliment tal-kliwi ta' natura moderata sa severa. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar is-sintomi tipiċi ta' insuffiċjenza tal-qalb, u biex jirrapportaw minnufih dawn is-sintomi.

Artralġja

Ugħigh fil-ġogi, li jista' jkun sever, gie rrapportat fir-rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq għall-inibituri ta' DPP4 (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti esperjenzaw serħan mis-sintomi wara li twaqqaf il-prodott mediċinali u xi wħud esperjenzaw rikorrenza ta' sintomi bl-introduzzjoni mill-ġdid tal-istess inibitur ta' DPP4 jew ta' inibitur ieħor ta' DPP4. Il-bidu tas-sintomi wara li tinbeda t-terapija bil-mediċina, jista' jkun malajr jew jista' jseħħ wara perjodi itwal ta' kura. Jekk pazjent ikollu ugħigh sever fil-ġogi, it-tkomplija tat-terapija bil-mediċina għandha tiġi vvalutata fuq bażi individwali.

Pazjenti immunokompromessi

Pazjenti immunokompromessi, bħall-pazjenti li jkunu għadhom kif għamlu trapjant ta' organu jew pazjenti li jkunu ġew dijanjostikati bil-marda tas-sindrome tal-immunodeficijenza tal-bniedem, ma ġewx studjati fil-programm kliniku b'saxagliptin. Għalhekk, il-profil ta' sigurtà u effikaċja f'dawn il-pazjenti ma ġiex stabbilit.

L-użu ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4

L-użu ta' indutturi ta' CYP 3A4 bħal carbamazepine, dexamethasone, phenobarbital, phenytoin, u rifampicin jistgħu jnaqqsu l-effett li jitbaxxa l-glucose fid-demem ta' saxagliptin (ara sezzjoni 4.5).

Użu ma' prodotti mediċinali magħrufin li jikkawżaw ipoglicemija

L-insulina u sulphonylureas huma magħrufin li jikkawżaw ipoglicemija. Għalhekk, tista' tkun meħtieġa doża aktar baxxa ta' insulina jew ta' sulphonylurea sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija meta jintuża flimkien ma' Komboglyze.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

L-ghotja fl-istess ħin ta' ħafna dozi ta' saxagliptin (2.5 mg darbtejn kuljum) u metformin (1000 mg darbtejn kuljum) ma bidlitx il-farmakokinetika ta' saxagliptin jew metformin b'mod sostanzjali f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2.

Ma kienx hemm studji dwar interazzjonijiet b'mod formali għal Komboglyze. Id-dikjarazzjonijiet li ġejjin jirriflettu l-informazzjoni li hemm fuq is-sustanzi attivi individwali.

Saxagliptin

Dejta klinika t'hawn taħt tindika li r-riskju ta' interazzjonijiet li jista' jkollhom impatt kliniku meta mogħtija flimkien mal-mediċini t'hawn taħt huwa baxx.

Il-metaboliżmu ta' saxagliptin huwa medjat fil-parti l-kbira b'ċitkromju P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Fi studji *in vitro*, saxagliptin u l-metabolu ewlieni tiegħu la inibixxew CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, jew 3A4 u l-anqas induċew CYP1A2, 2B6, 2C9, jew 3A4. Fi studji li saru f'individwi b'saħħithom, la l-farmakokinetika ta' saxagliptin u lanqas tal-metabolu ewlieni tiegħu, ma kienu mibdula b'mod sostanzjali b'metformin, glibenclamide, pioglitazone, digoxin, simvastatin, omeprazole, sustanzi kontra l-aċidu jew

famotidine. Minbarra hekk, saxagliptin ma bidilx il-farmakikinetika ta' metformin, glibenclamide, pioglitazone, digoxin, simvastatin, il-komponenti attivi ta' kontraċettivi orali kombinati (ethinyl estradiol and norgestimate), diltiazem jew ketoconazole.

L-ghotja ta' saxagliptin mal-inibitur moderat ta' CYP3A4/5 diltiazem, zied is- C_{max} u l-AUC ta' saxagliptin b'63% u 2.1-il darba, rispettivament, u l-valuri tal-metabolu attiv li jikkorrispondu magħhom tnaqqsu b'44% u 34%, rispettivament.

L-ghotja ta' saxagliptin mal-inibitur potenti ta' CYP3A4/5 ketoconazole, zied is- C_{max} u l-AUC ta' saxagliptin b'62% u 2.5-il darba, rispettivament, u l-valuri tal-metabolu attiv li jikkorrispondu magħhom tnaqqsu b'95% u 88%, rispettivament.

L-ghotja ta' saxagliptin flimkien mal-induttur qawwi ta' CYP3A4/5 rifampicin, naqqas is- C_{max} u l-AUC ta' saxagliptin b'53% u 76%, rispettivament. L-esponiment tal-metabolu attiv u l-inibizzjoni tal-attività ta' DPP4 fil-plażma fl-intervall ta' bejn id-doži ma kienx effettwat minn rifampicin (ara sezzjoni 4.4).

L-ghotja ta' saxagliptin u indutturi ta' CYP3A4/5, minbarra rifampicin (bħal carbamazepine, dexamethasone, phenobarbital u phenytoin) ma kienux studjati u jista' jwassal għal tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' saxagliptin fil-plażma u zieda fil-koncentrazzjoni tal-metabolu ewlieni tiegħu. Il-kontroll ta' glucose fid-demm għandu jiġi meqjus bir-reqqa meta saxagliptin jintuża flimkien ma' induttur qawwi ta' CYP3A4.

L-effetti tat-tipjip, dieta, prodotti mil-ħxejjex, u l-użu ta' alkohol fuq il-farmakokinetika ta' saxagliptin ma kienux studjati b' mod speċifiku.

Metformin

Użu fl-istess waqt mħuwiewx rakkomandat

Sustanzi ketajoniċi li jitneħħew permezz ta' sekrezzjoni mit-tubi renali (eż cimetidine) jistgħu jinteraġixxu ma' metformin billi jikkompetu mas-sistemi renali tat-transport tubulari komuni. Studju li sar f' seba' voluntiera b' saħħithom wera li cimetidine, mogħti bħala 400 mg darbtejn kuljum, zied l-esponiment sistemiku għal metformin (AUC) b'50% u s- C_{max} b'81%. Għalhekk, monitoraġġ mill-qrib tal-kontroll tal-glucose fid-demm, aġġustament tad-doża fil-pożoloġija rakkomandata u bidliet fil-kura tad-dijabete għandhom ikunu meqjusa meta prodotti mediċinali ketajoniċi li jitneħħew permezz ta' sekrezzjoni mit-tubi renali jingħataw flimkien.

Alkohol

L-intossikazzjoni bl-alkoħol hija assoċjata ma' riskju akbar ta' aċidoži lattika, l-aktar f'każ ta' sawm, malnutriment jew indeboliment epatiku minħabba s-sustanza attiva metformin li hemm f'Komboglyze (ara sezzjoni 4.4). Il-konsum tal-alkoħol u prodotti mediċinali li jkun fihom l-alkoħol għandu jiġu evitat.

Sustanzi ta' kuntrast bl-iodine

Għoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati jista' jwassal għal nefropatija kkawżata mill-kuntrast, li twassal għal akkumulazzjoni ta' metformin u riskju akbar ta' aċidoži lattika. Metformin irid jitwaqqaf qabel jew fil-ħin tal-proċedura tat-tehid tal-immaġni u m'għandux jerga' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun giet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Taħlita li tirrikjedi prekawzjonijiet għall-użu

Glukokortikoidi (mogħtija b' mod sistemiku jew lokali), antagonisti tal-beta-2, u dijuretiċi għandhom attività intrinsika li tgħolli l-glucose fid-demm. Il-pazjent għandu jiġi mgħarraf u għandu jsir monitoraġġ aktar frekwenti tal-glucose fid-demm, l-aktar fil-bidu tal-kura b' dawn it-tipi ta' prodotti mediċinali. Jekk ikun hemm bżonn, id-doża tal-prodott mediċinali li jbaxxi

l-glucose fid-demm ghandha tkun agġustata waqt it-terapija bil-prodott mediċinali l-iehor u meta jitwaqqaf.

Xi prodotti mediċinali jistgħu jaffettwaw il-funzjoni renali b'mod hażin u dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika, eż. NSAIDs, inkluzi inibituri selettivi ta' cyclo-oxygenase (COX) II, inibituri ta' ACE, antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II u diuretici, speċjalment diuretici *loop*. Meta tibda jew tuża prodotti bħal dawn flimkien ma' metformin, huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

L-użu ta' Komboglyze jew saxagliptin ma kienx studjat f'nisa waqt it-tqala. Studji f'annimali wrew tossiċità għas-sistema riproduttiva b'dożi għoljin ta' saxagliptin waħdu jew flimkien ma' metformin (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm għall-bniedem mhux magħruf. Ammont limitat ta' dejta tindika li l-użu ta' metformin f'nisa waqt it-tqala mhuwiex assoċjat ma' riskju akbar ta' malformazzjonijiet kongeniti. Studji fl-annimali b'metformin ma jindikawx effetti ħżiena fuq it-tqala, żvilupp tal-embrijun jew fetu, ħlas jew żvilupp wara l-ħlas (ara sezzjoni 5.3). Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża waqt it-tqala. Jekk il-pazjenta tixtieq toħroġ tqila, jew jekk toħroġ tqila, il-kura b'dan il-prodott mediċinali għandha titwaqqaf u tinqaleb għall-insulina kemm jista' jkun malajr.

Treddigh

Studji fl-annimali wrew li kemm saxagliptin u/jew il-metabolu attiv tiegħu kif ukoll metformin johorġu fil-ħalib. Mhux magħruf jekk saxagliptin johorġx fil-ħalib tal-mara, iżda metformin johorġ f'ammonti żgħar. Dan il-prodott mediċinali għalhekk m'għandux jintuża f'nisa li qed iredgħu (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

L-effett ta' saxagliptin fuq il-fertilità fil-bnedmin ma kienx studjat. Kienu osservati effetti fuq il-fertilità ta' frien maskili u femminili b'dożi għoljin li kkawżaw sinjali ċari ta' tossiċità (ara sezzjoni 5.3). Għal metformin, studji fl-annimali ma wrewx tossiċità fis-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Saxagliptin jew metformin jista' jkollhom effett ftit li xejn fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni, wiehed irid iqies li kien hemm każijiet ta' sturdament irrappurtati b'saxagliptin. Barra minn hekk, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija bir-riskju ta' ipoglicemija meta Komboglyze jintuża f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali antidijabetici magħrufin li jikkawżaw ipoglicemija (eż. insulina, sulphonylureas).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ma kienx hemm provi klinici terapewtici bil-pilloli ta' Komboglyze iżda il-bijokwivalenza ta' Komboglyze mal-ġotja ta' saxagliptin ma' metformin f'daqqa kienet murija (ara sezzjoni 5.2).

Saxagliptin

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Kien hemm 4,148 pazjent/a b'dijabete tat-tip 2 inkluzi 3,021 pazjent/a ikkurati b'saxagliptin, randomizzat f'sitt studji klinici double-blind, kontrollati dwar is-sigurtà u l-effikaċja biex jiġu evalwati l-effetti ta' saxagliptin fuq il-kontroll tal-glucose fid-demm. Fi provi klinici double-blind, ikkontrollati, randomizzati (inkluz esperjenza tal-iżvilupp u ta' wara t-tqegħid fis-suq), aktar minn 17,000 pazjent b'dijabete tip 2 ġew ikkurati b'Onglyza.

F'analizi kollettiva ta' 1,681 pazjenti b' dijabete tip 2, inkluż 882 pazjent ikkurati b' saxagliptin 5 mg, randomizzati f' hames studji kliniċi tas-sigurtà u l-effikaċja, ikkontrollati bi placebo, double-blind imwettqa biex jevalwaw l-effetti ta' saxagliptin fuq il-kontroll glicemiku, il-frekwenza globali tal-AEs f' pazjenti ikkurati b' saxagliptin 5 mg kienet simili għal dik tal-placebo. It-twaqqif tat-terapija minhabba l-AEs kienet oġhla fil-pazjenti li kienu qed jirċievu saxagliptin 5 mg meta mqabbla mal-placebo (3.3% imqabbla ma' 1.8%).

Tabella li telenka r-reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi irrappurtati f' $\geq 5\%$ tal-pazjenti ikkurati b' saxagliptin 5 mg u b' mod aktar komuni milli f' pazjenti ikkurati bi placebo jew li kienu irrappurtati f' $\geq 2\%$ tal-pazjenti ikkurati b' saxagliptin 5 mg u $\geq 1\%$ aktar frekwenti meta mqabbla mal-placebo qed jintwerew f' Tabella 2.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skond is-sistema ta' klassifikazzjoni tal-organi u frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti b' hafa komuni ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $1/1,000$), jew rari hafa ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma jistax jiġi stabbilit mid-dejta disponibbli).

Tabella 2 Frekwenza tar-reazzjonijiet avversi skond is-sistema ta' klassifikazzjoni tal-organi

Is-sistema ta' klassifikazzjoni tal-organi	Frekwenza tar-reazzjonijiet avversi skont il-kors tal-kura
Reazzjoni Avversa	Saxagliptin ma' metformin ¹
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Infezzjoni respiratorja fil-parti ta' fuq	Komuni
Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina	Komuni
Gastroenterite	Komuni
Sinuzite	Komuni
Nażofaringite	Komuni ²
Disturbi fis-sistema nervuza	
Uġiġh ta' ras	Komuni
Disturbi gastro-intestinali	
Rimettar	Komuni

¹Tinkludi saxagliptin meta żdied ma' metformin kif ukoll taħlita ma' metformin mill-bidu.

²Fit-terapija kombinata mill-bidu biss.

Esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq u rapporti spontanji

Tabella 3 turi aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Il-frekwenzi huma bbażati fuq l-esperjenza minn provi kliniċi.

Tabella 3 Frekwenza ta' aktar reazzjonijiet avversi skont is-sistema tal-klassifikazzjoni tal-organi

Sistema tal-klassifikazzjoni tal-organi	Frekwenza tar-reazzjonijiet avversi ¹
Reazzjoni avversa	
Disturbi gastro-intestinali	

Dardir	Komuni
Pankreatite	Mhux komuni
Stitikezza	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema immuni	
Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ² (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)	Mhux komuni
Reazzjonijiet anafilattiċi jinkludu xokk anafilattiku (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)	Rari
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Anġjoedema (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)	Rari
Dermatite	Mhux komuni
Ħakk	Mhux komuni
Raxx ²	Komuni
Urtikarja	Mhux komuni
Pemfigojde bulluża	Mhux magħruf

¹ L-istimi tal-frekwenza huma bbażati fuq l-analiżi kollettiva tal-monoterapija b'saxagliptin, miżjud ma' metformin u taħlita mill-bidu ma' metformin, miżjud ma' sulphonylurea u miżjud ma' thiazolidinedione fil-provi kliniċi.

² Dawn ir-reazzjonijiet kienu identifikati wkoll fil-provi kliniċi qabel l-approvazzjoni, iżda ma jissodisfawx il-kriterji għal Tabella 2.

Riżultati tal-prova SAVOR

Il-prova SAVOR inkludiet 8240 pazjent ikkurati b'saxagliptin 5 mg jew 2.5 mg darba kuljum u 8173 pazjent fuq plaċebo. L-inċidenza ġenerali tal-AEs (episodji avversi) fil-pazjenti kkurati b'saxagliptin f'din il-prova kienet simili għall-plaċebo (72.5% kontra 72.2%, rispettivament).

L-inċidenza ta' episodji ta' pankreatite aġġudikata kienet ta' 0.3% kemm f'pazjenti kkurati b'saxagliptin kif ukoll f'pazjenti kkurati bi plaċebo fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata.

L-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva kienet ta' 1.1% kemm f'pazjenti kkurati b'saxagliptin kif ukoll f'pazjenti kkurati bi plaċebo.

L-inċidenza ġenerali ta' ipoglicemija rrapportata (irreġistrata fi djarji ta' pazjenti ta' kuljum) kienet 17.1% f'individwi kkurati b'saxagliptin u 14.8% fost pazjenti kkurati bi plaċebo. Il-perċentwal ta' individwi b'avvenimenti waqt il-kura rrapportati ta' ipoglicemija maġġuri (definit bħala avveniment li htieg l-assistenza ta' persuna oħra) kien oghla fil-grupp ta' saxagliptin milli fil-grupp tal-plaċebo (2.1% u 1.6%, rispettivament). Ir-riskju miżjud ta' ipoglicemija ġenerali u ipoglicemija maġġuri fil-grupp ikkurat b'saxagliptin seħħ primarjament f'individwi kkurati b'SU fil-linja bażi u mhux f'individwi fuq insulina jew monoterapija ta' metformin fil-linja bażi. Ir-riskju miżjud ta' ipoglicemija ġenerali u maġġuri kien primarjament osservat f'individwi b'A1C <7% fil-linja bażi.

Ġew irrapportati għadd ta' limfoċiti mnaqqsa f'0.5% tal-pazjenti kkurati b'saxagliptin u 0.4% tal-pazjenti kkurati bi plaċebo.

Rikoveru l-isptar għal kollass tal-qalb, seħħ b'rata akbar fil-grupp ta' saxagliptin (3.5%) meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo (2.8%), b'sinifikat statistiku nominali li jiffavorixxi l-plaċebo [HR = 1.27; 95% CI 1.07, 1.51]; P = 0.007]. Ara wkoll sezzjoni 5.1.

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

AEs, li kienu mejjusa mill-investigatur bhala mill-anqas jistgħu jkunu relatati mal-medicina u rrapportati f' mill-anqas żewġ jew aktar pazjenti ikkurati b' saxagliptin 5 mg meta mqabbla mal-kontroll, huma deskritti hawn taħt bil-kors ta' kura.

Bhala monoterapija: sturdament (komuni) u għejja (komuni).

Bhala kura addizzjonali ma' metformin: dispepsja (komuni) u mijalġja (komuni).

Bhala taħlita mill-bidu ma' metformin: gastrite (komuni), artralġja* (mhux komuni), mijalġja (mhux komuni), u funzjoni hażina tal-erezzjoni (mhux komuni).

Bhala taħlita li tiġi miżjuda ma' metformin flimkien ma' sulphonylurea: sturdament (komuni), għejja (komuni) u gass (komuni).

* Artralġja kienet irrapportata wkoll matul is-sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

Glucose baxx fid-demm

Reazzjonijiet avversi ta' ipoglicemija kienu ibbażati fuq ir-rapporti kollha ta' ipoglicemija; ma kienx meħtieġ li jiġi mkejjejjel il-glucose fl-istess ħin. Il-frekwenza ta' glucose baxx fid-demm għal saxagliptin 5 mg kontra l-placebo mogħti bhala terapija miżjuda ma' metformin kienet 5.8% kontra 5%. Il-frekwenza ta' glucose baxx fid-demm irrapportat kien 3.4% f' pazjenti ġodda għall-kura mogħtija 5 mg saxagliptin ma' metformin u 4.0% f' pazjenti li nġhataw metformin waħdu. Meta jintuza miżjud mal-insulina (ma' jew mingħajr metformin), l-inċidenza globali tal-ipoglicemija rrapportata kienet 18.4% għal saxagliptin 5 mg u 19.9% għall-placebo.

Meta użat bhala sustanza li tiġi miżjuda ma' metformin flimkien ma' sulphonylurea, l-inċidenza ġenerali ta' ipoglicemija rrapportata kienet ta' 10.1 % għal saxagliptin 5 mg u 6.3% għal placebo.

Investigazzjonijiet

Waqt studji kliniċi, il-frekwenza ta' AEs tal-laboratorju kienet simili f' pazjenti ikkurati b' saxagliptin 5 mg meta mqabbla ma' pazjenti ikkurati bil-placebo. Deher tnaqqis żgħir fl-għadd assolut tal-limfoċiti. Mill-linja bażi il-medja tal-għadd assolut tal-limfoċiti kien madwar 2,200 ċellula/ μ L, deher tnaqqis medju ta' madwar 100 ċellula/ μ L relattiv mal-placebo f' analiżi kollettiva ikkontrollata bil-placebo. L-għadd tal-limfoċiti medju assolut baqa' stabbli b' dożi kuljum li nġhataw sa 102 ġimġhat. It-tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti ma kienux assoċjati ma' reazzjonijiet avversi ta' rilevanza klinika. Is-sinfikat kliniku ta' dan it-tnaqqis tal-għadd tal-limfoċiti relattiv mal-placebo mhux magħruf.

Metformin

Dejta minn provi kliniċi u wara t-tqeghid fis-suq

Tabella 4 tirrappreżenta reazzjonijiet avversi skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skont il-kategorija tal-frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenza huma bbażati fuq informazzjoni li hemm fuq is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal metformin fl-Unjoni Ewropeja.

Tabella 4 Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi b' metformin identifikata minn dejta minn provi kliniċi u wara t-tqeghid fis-suq

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza
Reazzjoni avversa	
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	

Acidożi lattika	Rari hafna
Defiċjenza tal-vitamina B12 ¹	Rari hafna
Disturbi fis-sistema nervuża	
Togħma ta' metall	Komuni
Disturbi gastro-intestinali	
Sintomi gastrointestinali ²	Komuni hafna
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Disturbi fil-funzjoni tal-fwied, epatite	Rari hafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Urtikarja, ħmura, ħakk	Rari hafna

¹Kura fit-tul b' metformin kienet assoċjata ma' tnaqqis fl-assorbiment tal-vitamina B12 li f'każijiet rari hafna tista' twassal għal defiċjenza ta' vitamina B12 li tkun klinikament sinifikanti (eż anemija megaloblastika).

²Sintomi gastrointestinali bħal dardir, rimettar, dijarea, uġiġħ fl-addome u telf tal-aptit isehħu b'mod l-aktar frekwenti fil-bidu tat-terapija u fil-parti l-kbira tal-każijiet jgħaddu waħidhom.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx dejta dwar doża eċċessiva b'Komboglyze.

Saxagliptin

Saxagliptin intwera li huwa tollerat sew minghajr effett sostanzjali fuq l-intervall QTc jew rata ta' thabbit tal-qalb b'doži orali sa' 400 mg kuljum għal ġimġhatejn (80 darba d-doża rakkomandata). Fil-każ ta' doża eċċessiva, kura ta' support xierqa għandha tinbeda hekk kif ikun indikat mill-istat kliniku tal-pazjent. Saxagliptin u l-metabolu ewlieni tiegħu jistgħu jitneħħew bl-omodjalizi (23% tad-doża fuq 4 sigħat).

Metformin

Doża eċċessiva għolja jew ir-riskji konkomitanti ta' metformin jistgħu jwasslu għal acidożi lattika. Acidożi lattika hija emerġenza medika u għandha tiġi ikkurata fi sptar. L-aktar mod effettiv biex jitneħħa l-lactate u l-metformin huwa l-omodjalizi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jintużaw fid-dijabete, Tahlit ta' mediċini li jibaxxu l-glucose fid-demm li jittieħdu mill-halq, Kodiċi ATC: A10BD10.

Mekkanizmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Komboglyze jikkombina żewġ sustanzi kontra l-iperglicemija b'mekkanizmi kumplimentari sabiex itejjeb il-kontroll glicemiku f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2: saxagliptin, inibitur dipeptidyl peptidase 4 (DPP4), u metformin hydrochloride, membru tal-klassi biguanide.

Saxagliptin

Saxagliptin huwa inibitur DPP4 kompetittiv, reversibbli, selettiv, potenti hafna (Ki: 1.3 nM). F'pazjenti b'dijabete tat-tip 2, l-għotja ta' saxagliptin wasslet għall-inibizzjoni tal-attività tal-enzima DPP4 għal perijodu ta' 24 siegħa. Wara tagħbija orali ta' glucose, din l-inibizzjoni tad-DPP4 wasslet f'żieda ta' 2- sa 3-il darba fil-livelli ta' ormoni inkretin attivi, inkluż peptide-1 li jixbah il-glukagon (GLP-1) u polipeptajd insulinotropiku li jiddependi fuq il-glucose (GIP), tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-glukagon u żiediet fir-risponsività taċ-ċelluli beta li jiddependu fuq il-glucose, li wasslet għal konċentrazzjonijiet oghla ta' insulina u C-peptajd. Iż-żieda tal-insulina miċ-ċelluli-beta tal-frixa u t-tnaqqis ta' glukagon miċ-ċelluli alfa tal-frixa kienu assoċjati ma' konċentrazzjonijiet aktar baxxi tal-glucose waqt sawm u tnaqqis fl-eskursjoni tal-glucose wara tagħbija ta' glucose orali jew ikla. Saxagliptin itejjeb il-kontroll glicemiku billi jnaqqas il-konċentrazzjonijiet tal-glucose f'sawm u wara l-ikliet f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2.

Metformin

Metformin huwa biguanide b'effetti anti-iperglicemiċi, billi jnaqqas kemm il-glucose bażali kif ukoll dak wara l-ikliet. Ma jstimulax is-sekrezzjoni tal-insulina u għalhekk ma jikkawżax ipoglicemija

Metformin jista' jaħdem bi tlett mekkanizmi:

- billi jnaqqas il-produzzjoni ta' glucose mill-fwied billi jinibixxi il-glukonejoġenesi u glajkoġenolizi fil-muskoli
- billi jnaqqas is-sensittività għall-insulina b'ammont żgħir, u jtejjeb l-assorbiment tal-glucose fil-periferija u l-użu tiegħu
- billi jittardja l-assorbiment tal-glucose fl-imsaren.

Metformin jstimula s-sintesi tal-glycogen intraċellulari billi jaħdem fuq glycogen synthase. Metformin iżid il-ħila ta' ċerti tipi speċifiċi ta' trasportaturi ta' glucose fil-membrani (GLUT-1 u GLUT-4) biex iġorruh.

Fil-bnedmin, irrispettivament mill-attività tiegħu fuq il-glicemija, metformin għandu effetti favorevoli fuq il-metabolizmu tal-lipidi. Dan intwera b'dozi terapewtiċi fi studji kliniċi ikkontrollati, kemm għal tul ta' żmien-medju kif ukoll fit-tul: metformin inaqqas il-livelli tal-kolesterol totali, LDL-C u trigliceridi.

Effikaċja klinika u sigurtà

Fi provi kliniċi randomizzati, ikkontrollati, double-blind (inkluż esperjenza tal-iżvilupp u ta' wara t-tqeghid fis-suq), aktar minn 17,000 pazjent b'dijabete tip 2 ġew ikkurati b'saxagliptin.

Saxagliptin kombinat ma' metformin għal kontroll glicemiku

L-għotja ta' saxagliptin ma' metformin kienet studjata f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 li ma kienux ikkontrollati sew b'metformin waħdu u f'pazjenti naive għall-kura li ma kienux ikkontrollati sew bid-dieta u l-eżerċizzju biss. Il-kura b'saxagliptin 5 mg darba kuljum għamlet titjib klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fl-A1c (HbA1c) tal-emoglobina, glucose fil-plażma waqt sawm (FPG) u glucose wara l-ikliet (PPG) meta mqabbel mal-plaċebo flimkien ma' metformin (terapija mill-bidu jew miżjuda). Tnaqqis fl-A1c deher fost is-sottogruppi b'sess, età, razza, u BMI mal-linja bażi. Tnaqqis fil-piż tal-ġisem fil-gruppi ta' kura mogħtija saxagliptin flimkien ma' metformin kien simili għal dak fil-gruppi ta' kura mogħtija metformin waħdu. Saxagliptin ma' metformin ma kienx assoċjat ma' tibdil sinifikanti mil-linja bażi tal-lipidi fis-serum meta mqabbla ma' metformin waħdu.

Terapija addizzjonali ta' saxagliptin ma' metformin

Studju kontrollat bi plaċebo dwar żieda ma' metformin ta' 24-ġimġha twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' saxagliptin f'tahlita ma' metformin f'pazjenti li m'għandomx kontroll glicemiku xieraq (HbA1c 7-10%) b'metformin waħdu. Saxagliptin

(n=186) għamel titjib sinifikanti fl-HbA1c, FPG, u PPG meta mqabbel mal-plaċebo (n=175). Titjib fl-HbA1c, PPG u FPG wara kura b' saxagliptin 5 mg ma' metformin żammew sa' Ġimgħa 102. Il-bidla fl-HbA1c għal saxagliptin 5 mg ma' metformin (n=31) imqabbla ma' plaċebo ma' metformin (n=15) kienet -0.8% f' Ġimgħa 102.

Saxagliptin darbtejn kuljum miżjud ma' terapija ta' metformin

Studju miżjud ma' metformin kontrollat bi plaċebo ta' 12-il ġimgħa sar biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' saxagliptin 2.5 mg darbtejn kuljum flimkien ma' metformin f' pazjenti li ma kellhomx kontroll glicemiku xieraq (HbA1c 7-10%) b' metformin waħdu. Wara 12-il ġimgħa, il-grupp ta' saxagliptin (n=74) kellu tnaqqis fil-medja ta' HbA1c mill-linja bażi mill-grupp tal-plaċebo (n=86) (-0.6% vs. -0.2% rispettivament, differenza ta' -0.34%, minn medja tal-linja bażi HbA1c ta' 7.9% għall-grupp ta' saxagliptin u 8.0% għall-grupp tal-plaċebo), u tnaqqis akbar fl-FFG (-13.73 mg/dL kontra -4.22 mg/dL) iżda mingħajr sinifikat statistiku (p=0.12, 95% CI [-21.68; 2.66]).

Saxagliptin miżjud ma' metformin imqabbel ma' sulphonylurea miżjud ma' metformin

Studju ta' 52 ġimgħa sar biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' saxagliptin 5 mg flimkien ma' metformin (428 pazjent) imqabbel ma' sulphonylurea (glipizide, 5mg miżjud bil-mod hekk kif meħtieġ sa' 20 mg, doża medja ta' 15 mg) flimkien ma' metformin (430 pazjent) fi 858 pazjent b' kontroll glicemiku mhux xieraq (HbA1c 6.5-10%) b' metformin waħdu. Il-medja tad-doża ta' metformin kienet madwar 1900 mg f' kull grupp ta' kura. Wara 52 ġimgħa, il-gruppi ta' saxagliptin u glipizide kellhom medji ta' tnaqqis simili mill-linja bażi fl-HbA1c fl-analiżi ta' qabel il-protokoll (-0.7 vs. -0.8% rispettivament, medja tal-linja bażi għaż-żewġ gruppi ta' 7.5%). L-analiżi bl-intenzjoni-li-tikkura wriet riżultati konsistenti. It-tnaqqis fl-FPG kien ftit anqas fil-grupp ta' saxagliptin u kien hemm aktar twaqqif (3.5% vs 1.2%) minhabba nuqqas ta' effikaċja ibbażat fuq kriterji FPG waqt l-ewwel ġimgħat tal-istudju. Saxagliptin wassal ukoll għal proporzjon aktar baxx ta' pazjenti b' ipoglicemija, 3% (19 il-każ f' 13-il individwu) vs. 36.3% (750 każijiet f' 156 individwu) għal glipizide. Pazjenti ikkurati b' saxagliptin wrew tnaqqis sinifikanti mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem meta mqabbel maż-żieda fil-piż f' pazjenti mogħtija glipizide (-1.1 vs +1.1 kg).

Saxagliptin miżjud ma' metformin imqabbel ma' sitagliptin miżjud ma' metformin

Studju ta' 18-il ġimgħa sar biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' saxagliptin 5 mg flimkien ma' metformin (403 pazjent), imqabbel ma' sitagliptin 100 mg flimkien ma' metformin (398 pazjent) fi 801 pazjent b' kontroll glicemiku mhux xieraq b' metformin waħdu. Wara 18-il ġimgħa, saxagliptin ma kienx inferjuri għal sitagliptin fil-medja tat-tnaqqis mil-linja bażi fl-HbA1c kemm fis-sett bl-analiżi ta' qabel il-protokoll kif ukoll fl-analiżi kompleta. It-tnaqqis mil-linja bażi fl-HbA1c rispettivament kemm għal saxagliptin kif ukoll għal sitagliptin fl-analiżi ta' qabel il-protokoll ewlieni kienu -0.5% (medju u medjan) u -0.6% (medju u medjan). Fis-sett tal-analiżi komplut li sar biex jikkonferma, il-medja tat-tnaqqis kienu -0.4% u -0.6% rispettivament għal saxagliptin u sitagliptin, bi tnaqqis medjan ta' -0.5% għaż-żewġ gruppi.

Saxagliptin flimkien ma' metformin bhala terapija tal-bidu

Studju ta' 24-il ġimgħa sar biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' saxagliptin 5 mg flimkien ma' metformin bhala terapija kombinata tal-bidu f' pazjenti naive għall-kura b' kontroll glicemiku mhux xieraq (HbA1c 8-12%). Meta bdiet it-terapija kombinata b' saxagliptin 5 mg ma' metformin (n=306) kien hemm titjib sinifikanti fl-HbA1c, FPG, u PPG meta mqabbel ma' saxagliptin (n=317) jew metformin (n=313) waħdu bhala terapija tal-bidu. Tnaqqis fl-HbA1c mil-linja bażi sa' Ġimgħa 24 deher fis-sottogruppi kollha li ġew evalwati hekk kid definiti bl-HbA1c mal-linja bażi, u deher aktar tnaqqis f' pazjenti b' linja bażi ta' HbA1c $\geq 10\%$ (ara Tabella 5). Titjib fl-HbA1c, PPG, u FPG wara li nbdiet terapija b' saxagliptin 5 mg ma' metformin żamm sa' Ġimgħa 76. Il-bidla tal-HbA1c għal saxagliptin 5 mg ma' metformin (n=177) imqabbel ma' metformin mal-plaċebo (n=147) kienet -0.5% f' Ġimgħa 76.

Saxagliptin terapija kombinata miżjuda mal-insulina (ma' jew mingħajr metformin)
 Total ta' 455 pazjent b'dijabete tat-tip 2 ħadu sehem fi studju kkontrollat bi placebo, double-blind, randomizzat ta' 24-ġimgħa sabiex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' saxagliptin f'taħlita ma' doża stabbli ta' insulina (medja tal-linja bażi: 54.2 Unitajiet) f'pazjenti b'kontroll glicemiku mhux xieraq ($HbA1c \geq 7.5\%$ u $\leq 11\%$) b'insulina waħidha (n=141) jew fuq insulina f'taħlita ma' doża stabbli ta' metformin (n=314). Saxagliptin 5 mg miżjud mal-insulina ma' jew mingħajr metformin ipprova titjib sinifikanti wara 24 ġimgħa fl-HbA1c u PPG meta mqabbel ma' placebo miżjud mal-insulina ma' jew mingħajr metformin. Tnaqqis simili fl-HbA1c kontra l-placebo inkisbu f'pazjenti li kienu qed jirċievu saxagliptin 5 mg miżjud mal-insulina irrispettivament mill-użu ta' metformin (-0.4% għaż-żewġ sottogrupperi). Titjib mil-linja bażi tal-HbA1c kien sostnut fil-grupp fejn saxagliptin kien miżjud mal-insulina meta mqabbel mal-grupp fejn placebo kien miżjud mal-insulina ma' jew mingħajr metformin f'Ġimgħa 52. Il-bidla fl-HbA1c għall-grupp fuq saxagliptin (n=244) imqabbel mal-placebo (n=124) kien -0.4% f'Ġimgħa 52.

Terapija ta' kombinazzjoni miżjuda ta' saxagliptin b'metformin u sulphonylurea
 Total ta' 257 pazjent b'dijabete tip 2 ħadu sehem fi studju ta' 24 ġimgħa, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo sabiex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' saxagliptin (5 mg darba kuljum) f'kombinazzjoni ma' metformin flimkien ma' sulphonylurea (SU) f'pazjenti b'kontroll glicemiku mhux adegwat ($HbA1c \geq 7\%$ u $\leq 10\%$). Saxagliptin (n=127) ipprova titjib sinifikanti fil-HbA1c u fil-PPG meta mqabbel mal-placebo (n=128). Il-bidla fl-HbA1c għal saxagliptin meta mqabbel ma' placebo kienet -0.7% f'Ġimgħa 24.

Saxagliptin miżjud ma' terapija ta' dapagliflozin u metformin
 Sar studju ta' 24 ġimgħa, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-Tip 2 meta mqabbel ma' saxagliptin 5 mg bi placebo bhala terapija miżjuda f'individwi b' HbA1c 7-10.5 % ikkurati bi dapagliflozin (inibitur ta' SGLT2) u metformin. Il-pazjenti li lestew il-perjodu ta' studju inizjali ta' 24 ġimgħa kienu eligibbli biex jidhlu fi studju ta' estensjoni fit-tul ta' 28 ġimgħa (52 ġimgħa).

L-individwi kkurati b'saxagliptin miżjud ma' dapagliflozinu metformin (n=153) kisbu tnaqqis statistikament ferm akbar (valur-p < 0.0001) f'HbA1c kontra l-grupp bi placebo miżjud ma' dapagliflozin u metformin (n=162) f'24 ġimgħa (ara Tabella 2). L-effett fuq HbA1c osservat wara Ġimgħa 24 kien sostnut f'Ġimgħa 52. Il-profil ta' sigurtà ta' saxagliptin miżjud ma' dapagliflozin flimkien ma' metformin fil-perjodu ta' kura fit-tul kien konsistenti ma' dak osservat fil-perjodu ta' kura ta' 24 ġimgħa f'dan l-istudju u fil-prova li fiha saxagliptin u dapagliflozin ngħataw flimkien bhala terapija miżjuda lil pazjenti kkurati b' metformin (deskritt hawn taħt).

Proporzjon ta' pazjenti li kisbu HbA1c < 7 %
 Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu HbA1c < 7% f'Ġimgħa 24 kien ogħla fil-grupp ta' saxagliptin 5 mg flimkien ma' dapagliflozin flimkien ma' metformin 35.3 % (95 % CI [28.2, 42.4]) meta mqabbel mal-grupp tal-placebo flimkien ma' dapagliflozin flimkien ma' metformin 23.1 % (95 % CI [16.9, 29.3]). L-effett f'HbA1c osservat f'Ġimgħa 24 kien sostnut f'Ġimgħa 52.

Tabella 5 Rizultati ewlenin għal effikaċja fl-istudji ikkontrollati bil-placebo, b'terapija kombinata ta' saxagliptin u metformin

Medja tal-linja bażi HbA1c (%)	Medja tal-bidla ¹ mil-linja bażi ta' HbA1c (%)	Medja tal-HbA1c korretta skont il-placebo (%) (95% CI)
--------------------------------	---	--

Studji b' metformin miżjud/kombinat mill-bidu

24-ġimgħa

Saxa 5 mg kuljum miżjud ma' metformin; Studju CV181014 (n=186)	8.1	-0.7	-0.8 (-1.0, -0.6) ²
Saxa 5 mg kuljum taħlita tal-bidu ma' metformin; Studju CV181039 ³ :			
Popolazzjoni globali (n=306)	9.4	-2.5	-0.5 (-0.7, -0.4) ⁴
Linja bażi HbA1c ≥ 10% stratum (n=107)	10.8	-3.3	-0.6 (-0.9, -0.3) ⁵

12-il ġimgħa

Saxa 2.5 mg darbtejn kuljum miżjud ma' metformin; Studju CV181080 (n=74)	7.9	-0.6	-0.3 (-0.6, -0.1) ⁶
--	-----	------	--------------------------------

Studji miżjuda/ kombinati ma' terapiji addizzjonali

Miżjud mal-insulina (+/- metformin)

Saxa 5 mg kuljum, Studju CV181057: Popolazzjoni globali (n=300)	8.7	-0.7	-0.4 (-0.6, -0.2) ²
---	-----	------	--------------------------------

24-ġimgħa

Saxa 5 mg kuljum miżjud ma' metformin flimkien ma' sulphonylurea; Studju D1680L00006 (n=257)	8.4	-0.7	-0.7 (-0.9, -0.5) ²
Saxa 5 mg kuljum miżjud ma' metformin flimkien ma' dapagliflozin; Studju CV181168 (n=315)	7.9	-0.5	-0.4 (-0.5, -0.2) ⁷

ⁿ=Pazjenti magħżulin b'mod randomizzat

¹ Bidla medja aġġustata mil-linja bażi aġġustata għall-valur mal-linja bażi (ANCOVA).

² p < 0.0001 imqabbel mal-plaċebo.

³ Metformin kien miżjud bil-mod minn 500 sa 2000 mg kull jum skont kif kien tollerat.

⁴ Medja tal-bidla fl-HbA1c hija d-differenza bejn il-gruppi ta' saxagliptin 5 mg + metformin u metformin waħdu (p < 0.0001).

⁵ Medja tal-bidla fl-HbA1c hija d-differenza bejn il-gruppi ta' saxagliptin 5 mg + metformin u metformin waħdu.

⁶ valur-p = 0.0063 (sinifikanti meta mqabbel bejn il-gruppi b' $\alpha = 0.05$)

⁷ Bidla HbA1c medja hija d-differenza bejn il-gruppi ta' saxagliptin 5 mg + dapagliflozin + metformin u dapagliflozin + metformin (p < 0.0001).

Saxagliptin u dapagliflozin miżjudin ma' terapija ta' metformin

Total ta' 534 pazjent adult b'dijabete mellitus tat-Tip 2 u li ma kellhomx kontroll xieraq taz-zokkor fid-demm b' metformin waħdu (HbA1c 8 %-12 %), ippartecipaw f'din il-prova ta' 24 ġimgħa, randomizzata, double-blind, ikkontrollata b'komparatur attiv sabiex titqabbel it-taħlita ta' saxagliptin u dapagliflozin miżjuda fl-istess hin ma' metformin, kontra saxagliptin jew dapagliflozin miżjud ma' metformin. Il-pazjenti ġew randomizzati għal wiehed minn tliet gruppi ta' kura double-blind biex jirċievu saxagliptin 5 mg u dapagliflozin 10 mg miżjuda ma' metformin, saxagliptin 5 mg u plaċebo miżjud ma' metformin, jew dapagliflozin 10 mg u plaċebo miżjud ma' metformin.

Il-grupp ta' saxagliptin u dapagliflozin kiseb tnaqqis ferm akbar f'HbA1c meta mqabbel mal-grupp ta' saxagliptin jew il-grupp ta' dapagliflozin f'24 ġimgħa (ara Tabella 6).

Tabella 6 HbA1c f'Ġimgha 24 fi studju kkontrollat b'mod attiv li jqabbel it-taħlita ta' saxagliptin u dapagliflozin miżjuda fl-istess hin ma' metformin b'jew saxagliptin jew dapagliflozin miżjud ma' metformin

Parametru tal-effikaċja	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²	Saxagliptin 5 mg + metformin N=176 ²	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²
HbA1c (%) f'ġimgha 24¹			
Linja bażi (medja)	8.93	9.03	8.87
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata ³) (95 % Intervall ta' kunfidenza [CI])	-1.47 (-1.62, -1.31)	-0.88 (-1.03, -0.72)	-1.20 (-1.35, -1.04)
Differenza minn saxagliptin + metformin (medja aġġustata ³) (95 % CI)	-0.59 ⁴ (-0.81, -0.37)	-	-
Differenza minn dapagliflozin + metformin (medja aġġustata ³) (95 % CI)	-0.27 ⁵ (-0.48, -0.05)	-	-

¹ LRM = Miżuri repetuti longitudinali (Longitudinal repeated measures) (bl-użu ta' valuri qabel is-salvataġġ).

² Pazjenti randomizzati u kkurati b'linja bażi u tal-inqas kejl 1 tal-effikaċja wara l-linja bażi

³ Medja tal-inqas kwadri aġġustata għall-valur tal-linja bażi.

⁴ valur-p < 0.0001.

⁵ valur-p=0.0166.

Proporzjon ta' pazjenti li kisbu HbA1c < 7%

Fil-grupp ta' kombinazzjoni ta' saxagliptin u dapagliflozin, 41.4 % (95 % CI [34.5, 48.2]) tal-pazjenti kisbu livelli ta' HbA1c ta' inqas minn 7 % meta mqabbel ma' 18.3 % (95 % CI [13.0, 23.5]) tal-pazjenti fil-grupp ta' saxagliptin u 22.2 % (95 % CI [16.1, 28.3]) tal-pazjenti fil-grupp ta' dapagliflozin.

Valutazzjoni ta' Saxagliptin ta' Riżultati Vaskulari Rreġistrati f'Pazjenti b'Dijabete Mellitus- Trombolizi fi Studju ta' Infart Mijokardijaku (SAVOR)

SAVOR kienet prova ta' riżultat CV f'16,492 pazjent b'HbA1c $\geq 6.5\%$ u $< 12\%$ (12959 b'marda CV stabbilita; 3533 b'fatturi ta' riskju multipli biss) li ġew randomizzati għal saxagliptin (n=8280) jew placebo (n=8212) miżjud ma' standards reġjonali ta' kura għal HbA1c u fatturi ta' riskju ta' CV. Il-popolazzjoni tal-istudju inkludiet dawk ≥ 65 sena (n=8561) u ≥ 75 sena (n=2330), b'indeboliment renali normali jew hafif (n=13916) kif ukoll indeboliment renali moderat (n=2240) jew sever (n=336).

Il-punt ta' tmiem primarju tas-sigurtà (noninferjorità) u effikaċja (superjorità) kien punt ta' tmiem kompost magħmul mill-hin għall-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe wiehed mill-avvenimenti CV avversi li ġejjin (MACE): mewta CV, infart mijokardijaku mhux fatali, jew puplesija iskemika mhux fatali.

Wara follow-up medju ta' sentejn, il-prova ssodisfat il-punt tat-tmiem tas-sigurtà primarju tagħha u dan wera li saxagliptin ma jżidx ir-riskju kardjovaskulari f'pazjenti b'dijabete tip 2 meta mqabbel ma' placebo meta miżjuda mat-terapija ta' sfond attwali.

Ma ġiex osservat benefiċċju għal MACE jew mortalità minn kull kawża.

Tabella 7: Punt ta' tmiem kliniċi primarji u sekondarji skont il-grupp ta' kura fl-istudju SAVOR*

Endpoint	Saxagliptin (N=8280)		Plaċebo (N=8212)		Proporzjon ta' periklu (95% CI) [†]
	Individwi b'avvenimenti n (%)	Rata ta' avveniment għal kull 100 pazjent-sena	Individwi b'avvenimenti n (%)	Rata ta' avveniment għal kull 100 pazjent-sena	
Punt ta' tmiem kompost primarju: MACE	613 (7.4)	3.76	609 (7.4)	3.77	1.00 (0.89, 1.12) ^{‡,§, #}
Punt ta' tmiem kompost sekondarju: MACE plus	1059 (12.8)	6.72	1034 (12.6)	6.60	1.02 (0.94, 1.11) [¶]
Mortalità ta' kull kawża	420 (5.1)	2.50	378 (4.6)	2.26	1.11 (0.96, 1.27) [¶]

* Popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata

† Proporzjon tal-periklu aġġustat għall-kategorija tal-funzjoni renali tal-linja bażi u l-kategorija tar-riskju CVD tal-linja bażi.

‡ valur-p <0.001 għal noninferjorità (abbazi ta' HR <1.3) meta mqabbel ma' plaċebo.

§ valur-p = 0.99 għal superjorità (abbazi ta' HR <1.0) meta mqabbel ma' plaċebo.

Avvenimenti akkumulati b'mod konsistenti maż-żmien u r-rati ta' avvenimenti għal saxagliptin u plaċebo ma varjawx b'mod konsiderevoli maż-żmien.

¶ Is-sinifikanza ma gietx ittestjata.

Komponent wiehed tal-punt ta' tmiem kompost sekondarju, rikoveru l-isptar għal kollass tal-qalb, seħh b'rata akbar fil-grupp ta' saxagliptin (3.5%) meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo (2.8%), b'sinifikat statistiku nominali li jiffavorixxi plaċebo [HR = 1.27; (95% CI 1.07, 1.51); P = 0.007]. Fatturi klinikament rilevanti ta' riskju relattiv miżjud bil-kura ta' saxagliptin ma setgħux jiġu identifikati b'mod definittiv. Individwi b'riskju ogħla ta' rikoveru l-isptar għal kollass tal-qalb, irrispettivament mill-assenjazzjoni tal-kura, jistgħu jiġu identifikati b'fatturi ta' riskju magħrufa għal kollass tal-qalb bħal storja tal-linja bażi jew funzjoni renali dgħajfa. Madankollu, individwi fuq saxagliptin bi storja ta' kollass tal-qalb jew b'funzjoni renali dgħajfa fil-linja bażi ma kinux f'riskju miżjud meta mqabbla ma' plaċebo għall-punt ta' tmiem komposti primarji jew sekondarji jew il-mortalità minn kull kawża.

Punt ta' tmiem sekondarju ieħor, il-mortalità minn kull kawża, seħhet b'rata ta' 5.1% fil-grupp ta' saxagliptin u 4.6% fil-grupp tal-plaċebo (ara Tabella 7). L-imwiet CV kienu bbilanċjati fil-gruppi tal-kura. Kien hemm żbilanċ numeriku f'mewt mhux CV, b'aktar avvenimenti f'saxagliptin (1.8%) milli fil-plaċebo (1.4%) [HR = 1.27; (95% CI 1.00, 1.62); P = 0.051].

A1C kien iktar baxx b'saxagliptin meta mqabbel ma' plaċebo f'analizi esploratorja.

Metformin

L-istudju prospettiv randomizzat (UKPDS) stabilixxa l-benefiċċju fit-tul tal-kontroll intensiv tal-glucose fid-demem f'dijabete tat-tip 2. L-analizi tar-rizultati għal pazjenti li kellhom piż zejjeđ li ġew ikkurati b'metformin wara li dieta wahidha falliet wriet:

- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' kwalunkwe komplikazzjoni relatata mad-dijabete fil-grupp ta' metformin (29.8 każ/1,00 sena-pazjent) kontra dieta wahidha

- (43.3 każ/1,000 sena pazjent), $p=0.0023$, u kontra il-gruppi kombinati b' sulphonylurea u monoterapija b' insulina (40.1 każ/1,000 sena-pazjent), $p=0.0034$;
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kwalunkwe mewt relatata mad-dijabete: metformin 7.5 każ/1,000 sena-pazjent, dieta waħidha 12.7 każ/1,000 sena pazjent, $p=0.017$;
 - tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kwalunkwe mewt relatata mad-dijabete: metformin 13.5 każ/1,000 sena-pazjent kontra dieta waħidha 20.6 każ/1,000 sena-pazjent, ($p=0.011$), u kontra l-gruppi kombinati ma' sulphonylurea u monoterapija b' insulina 18.9 każ/1,000 sena pazjent ($p=0.021$);
 - tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' infart mijokardjaku: metformin 11-il każ/1,000 sena-pazjent, dieta waħidha 18-il każ/1,000 sena-pazjent, ($p=0.01$).

Popolazzjoni anzjana

Fis-subgruppi tal-istudju SAVOR fuq persuni li għandhom aktar minn 65 sena u persuni li għandhom aktar minn 75 sena, l-effikaċja u s-sigurtà kienu konsistenti mal-popolazzjoni tal-istudju generali.

GENERATION kien studju ta' kontroll glicemiku ta' 52 ġimgħa fuq 720 pazjent anzjan, bl-eżatt medja kienet 72.6 sena; 433 individwu (60.1%) kellhom <75 sena, u 287 individwu (39.9%) kellhom ≥ 75 sena. Il-punt ta' tmiem primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li laħqu HbA1c <7% mingħajr ipoglicemija kkonfermata jew severa. Jidher li ma kien hemm ebda differenza f' dawk li wiegħbu perċentwali: 37.9% (saxagliptin) u 38.2% (glimepiride) laħqu l-punt ta' tmiem primarju. Proporzjon iżgħar ta' pazjenti fil-grupp saxagliptin (44.7%) meta mqabbel mal-grupp glimepiride (54.7%) laħaq mira ta' HbA1c ta' 7.0%. Proporzjon iżgħar ta' pazjenti fil-grupp ta' saxagliptin (1.1%) meta mqabbel mal-grupp ta' glimepiride (15.3%), esperjenza avveniment ipoglicemiku ikkonfermat jew sever.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b' Komboglyze f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fid-dijabete mellitus tat-tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Ir-riżultati ta' studji ta' bijoekwivalenza f' individwi b' saħħithom wrew li l-pilloli kombinati Komboglyze huma bijoekwivalenti għall-ghotja flimkien tad-dożi korrispondenti ta' saxagliptin u metformin hydrochloride bħala pilloli individwali.

Id-dikjarazzjonijiet li ġejjin jirriflettu il-karatteristiċi farmakokinetiċi tas-sustanzi attivi individwali ta' Komboglyze.

Saxagliptin

Il-farmakokinetika ta' saxagliptin u l-metabolu ewlieni tiegħu kienu simili f' individwi b' saħħithom u f' pazjenti b' dijabete tat-tip 2.

Assorbiment

Saxagliptin jiġi assorbit malajr wara li jingħata mill-halq fi stat sajjem, b' konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max}) ta' saxagliptin u l-metabolu ewlieni tiegħu jintlaħqu wara 2 u 4 sigħat (T_{max}), rispettivament. Il-valuri C_{max} u AUC ta' saxagliptin u l-metabolu ewlieni tiegħu żdiedu b' mod proporzjonali maż-żieda fid-doża ta' saxagliptin, u din il-proporzjonalità dehret sa dożi li laħqu l-400 mg. Wara doża orali waħidha ta' 5 mg ta' saxagliptin lill-individwi b' saħħithom, il-medja tal-valuri tal-AUC fil-plażma ta' saxagliptin u l-metabolu ewlieni tiegħu kienu 78 ng h/mL u 214 ng h/mL, rispettivament. Il-valuri ta' C_{max} korrispondenti fil-

plazma kienu 24 ng/mL u 47 ng/mL, rispettivament. Il-ko-effiċjenti bejn l-individwi tal-varjazzjoni tas- C_{max} u l-AUC għal saxagliptin kienu anqas minn 12%.

L-inibizzjoni tal-attività ta' DPP4 fil-plazma minn saxagliptin għal mill-anqas 24 siegħa wara l-għotja mill-ħalq ta' saxagliptin hija minħabba l-potenza għolja, affinità għolja, u siti attivi estensivi fejn jehel.

Interazzjoni mal-ikel

L-ikel kellu effetti relattivament modesti fuq il-farmakokinetika ta' saxagliptin f'individwi b'saħħithom. L-għotja mal-ikel (ikla b'kontenut għoli ta' xaħam) ma kkawżat l-ebda tibdil fis- C_{max} ta' saxagliptin u zieda ta' 27% fl-AUC meta mqabbel mal-istat sajjem. Il-ħin biex saxagliptin jilħaq C_{max} (T_{max}) kien imtawwal b'madwar 0.5 sigħat mal-ikel meta mqabbel mal-istat sajjem. Dawn il-bidliet ma kienux meqjusa li għandhom rilevanza klinika.

Distribuzzjoni

It-twaħħil ta' saxagliptin u tal-metabolu ewlieni tiegħu mal-proteini *in vitro* fis-serum tal-bniedem huwa negligibbli. Għalhekk, tibdil tal-livelli tal-proteini fid-demem f'sitwazzjonijiet ta' mard (eż indeboliment renali jew epatiku) mhumhiex mistennija li jibdlu d-dispożizzjoni ta' saxagliptin.

Bijotrasformazzjoni

Il-bijotrasformazzjoni ta' saxagliptin huwa medjat fil-parti l-kbira permezz ta' ċitokromju P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Il-metabolu ewlieni ta' saxagliptin huwa wkoll inibitur ta' DPP4 kompetittiv riversibbli silettiv li għandu nofs il-qawwa ta' saxagliptin.

Eliminazzjoni

Il-medja tal-valuri tal-half-life ($t_{1/2}$) terminali fil-plazma għal saxagliptin u l-metabolu ewlieni tiegħu huma 2.5 sigħat u 3.1 sigħat rispettivament, u l-medja tal-valur $t_{1/2}$ għall-inibizzjoni ta' DPP4 fil-plazma kienet 26.9 sigħat. Saxagliptin jitneħħa mill-kliewi kif ukoll mill-fwied. Wara doża waħda ta' 50 mg ta' ^{14}C -saxagliptin, 24%, 36%, u 75% tad-doża kienet imneħħija fl-awrina bħala saxagliptin, il-metabolu ewlieni tiegħu, u r-radjuattività totali rispettivament. Il-medja tat-tneħħija ta' saxagliptin mill-kliewi (~230 mL/min) kienet akbar mill-medja stmata għar-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (~120 mL/min), li tindika li hemm xi forma ta' tneħħija renali attiva. Għall-metabolu ewlieni, il-valuri tat-tneħħija renali kienet taqbel mar-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli. Total ta' 22% tar-radjuattività mogħtija kienet irkuprata mill-ippurgar li tirrapreżenta frazzjoni tad-doża ta' saxagliptin li toħroġ mal-bajl u/jew tghaddi mingħajr ma tiġi assorbita mill-imsaren.

Linearità

Is- C_{max} u l-AUC ta' saxagliptin u l-metabolu ewlieni tiegħu żdiedu b'mod proporzjonali mad-doża ta' saxagliptin. La saxagliptin u lanqas il-metabolu ewlieni tiegħu ma deheru li akkumulaw b'doži ripetuti mogħtija darba kuljum bi kwalunkwe livell ta' doża. Ma deherx li kien hemm dipendenza bejn id-doża u l-ħin fit-tneħħija ta' saxagliptin u l-metabolu ewlieni tiegħu tul l-14-il jum b'dożagġi ta' saxagliptin mogħtija darba kuljum b'medda ta' doża bejn 25 mg sa 400 mg.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Studju b'doża waħda, open-label sar biex jevalwa l-farmakokinetika ta' doża orali ta' 10 mg saxagliptin f'individwi bi gradi varji ta' indeboliment renali kroniku mqabbla ma' individwi b'funzjoni renali normali. L-istudju inkluda pazjenti b'indeboliment renali, ikklassifikat abbażi ta' tneħħija tal-kreatinina bħala hafifa (GFR ta' madwar ≥ 45 sa < 90 mL/min), moderata (GFR ta' madwar ≥ 30 sa < 45 mL/min), jew sever (GFR ta' madwar < 30 mL/min). L-esponimenti għal saxagliptin kienu 1.2-, 1.4- u 2.1-il darba oġħla, rispettivament, u l-

esponimenti għall-BMS-510849 kienu 1.7-, 2.9-, u 4.5-il darba oghla, rispettivament, minn dawk li dehru f'individwi b'funzjoni renali normali.

Indeboliment epatiku

F'individwi b'indeboliment epatiku hafif (Klassi Child-Pugh A), moderat (Klassi Child-Pugh B), jew sever (Klassi Child-Pugh C) l-esponimenti għal saxagliptin kienu 1.1-, 1.4- u 1.8-il darba oghla, rispettivament, u l-esponimenti għall-BMS-510849 kienu 22%, 7%, u 33% aktar baxxi, rispettivament, minn dawk li dehru f'individwi b'saħħithom.

Anzjani (≥ 65 sena)

Pazjenti anzjani (65-80 sena) kellhom madwar 60% AUC ta' saxagliptin oghla minn pazjenti iżgħar (18-40 sena). Dan mhux meqjus klinikament rilevanti, u għalhekk, m'hemm b'żonn ta' tibdil tad-doża ta' dan il-prodott mediċinali fuq bażi tal-età biss.

Metformin

Assorbiment

Wara doża orali ta' metformin, t_{max} jintlaħaq f'2.5 sigħat. Il-bijodisponibilità assoluta ta' pillola ta' 500 mg hija madwar 50-60% f'individwi b'saħħithom. Wara doża orali, il-frazzjoni li kienet irkuprata mill-ippurgar kienet 20-30%.

Wara għotja orali, l-assorbiment ta' metformin jilhaq stat ta' saturazzjoni u ma jkun komplet. Huwa meqjus li l-farmakokinetika tal-assorbiment ta' metformin mhuwiex linejari. Bid-doži u dożagġi ta' metformin li jintużaw is-soltu, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss jintlaħqu fi żmien 24-48 h u huma ġeneralment anqas minn 1 $\mu\text{g/mL}$. Fi provi kliniċi kontrollati, l-ogħla livelli ta' metformin fil-plażma (C_{max}) ma qabżux l-4 $\mu\text{g/mL}$, anki bl-ogħla doži.

Interazzjoni mal-ikel

L-ikel inaqqas il-grad u jittardja bi ftit l-assorbiment ta' metformin. Wara l-għotja ta' doża ta' 850 mg, deher li l-quċcata tal-koncentrazzjoni fil-plażma tbaxxiet b'40%, l-AUC tbaxxiet b'25% u l-ħin biex tintlaħaq il-quċcata tal-koncentrazzjoni fil-plażma kienet ittardjata b'35 min. Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqis mhux magħrufa.

Distribuzzjoni

It-twaħħil mal-proteini fil-plażma huwa ftit li xejn. Metformin jidhol fl-eritrociti. Il-quċcata fid-demmi hija aktar baxxa mill-quċcata fil-plażma u tidher kważi fl-istess ħin. Iċ-ċelluli l-homor tad-demmi x'aktarx jirrappreżentaw kompartiment sekondarju ta' distribuzzjoni. Il-medja ta' V_d kienet f'medda ta' bejn 63-276 L.

Bijotrasformazzjoni

Metformin jitneħħa mingħajr ma jiġi mibdul fl-awrina. Ma ġewx identifikati metaboliti fil-bnedmin.

Eliminazzjoni

It-tneħħija ta' metformin mill-kliewi hija $> 400 \text{ mL/min}$, li tindika li metformin jitneħħa b'filtrazzjoni mill-glomeruli u sekrezzjoni mit-tubi. Wara doża orali, il-half-life terminali apparenti tal-eliminazzjoni hija madwar 6.5 sigħat. Meta l-funzjoni renali tkun indebolita, it-tneħħija renali tonqos b'mod proporzjonali ma' dik tal-kreatinina u għalhekk il-half-life tal-eliminazzjoni tittawwal, u twassal għall-livelli oghla ta' metformin fil-plażma.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

L-għotja ta' saxagliptin u metformin

Studju ta' 3-xhur fil-klieb u studji dwar l-iżvilupp tal-embriju-fetu fil-firien u fniek saru bit-taħlita ta' saxagliptin ma' metformin.

L-ghotja ta' saxagliptin ma' metformin, lill-firien u fniek waqt it-tqala waqt il-perijodu tal-organogenesi, la kkawżat il-mewt tal-embrijun u l-anqas kienet teratoġenika fl-ebda speċi meta kienu eżaminati b'dożi li jagħtu esponimenti sistemici (AUC) sa' 100 u 10 darbiet l-ogħla doża rakkomandata fil-bniedem (RHD; 5mg saxagliptin u 2000 mg metformin), rispettivament, fil-firien; u 249 u 1.1-il darba l-RHD fil-fniek. Fil-firien, tossiċità minuri fl-iżvilupp kienet limitata għal każijiet ta' ritardar fl-ossifikazzjoni ("wavy ribs"); tossiċità relatata mal-omm kienet limitata għall-tnaqqis fil-piż ta' 5-6% fuq il-kors tat-tqala minn jum 13 sa 18, u tnaqqis relatat fil-konsum tal-ikel. Fil-fniek, l-ghotja f'daqqa f'hafna ommijiet ma kienetx tollerata sew, wasslet għall-mewt, dgħjufija jew abort. Madankollu, fost l-ommijiet li baqgħu hajjin b'wild li seta' jigi evalwat, tossiċità fl-omm kienet limitata għal tnaqqis żgħir fil-piż tal-ġisem fuq il-kors tat-tqala minn jum 21 sa jum 29; u it-tossiċità tal-iżvilupp f'dawn il-wild kienet limitata għall-tnaqqis fil-piż ta' 7% u frekwenza baxxa ta' ritardar fl-ossifikazzjoni tal-ħyoid tal-fetu.

Studju ta' 3-xhur fil-kelb sar b'saxagliptin flimkien ma' metformin. Ma dehrinx tossiċità bit-taħlita b'esponent ta' AUC ta' 68 u 1.5-il darba l-RHDs għal saxagliptin u metformin, rispettivament.

Ma sarux studji fl-animali bil-kombinazzjoni tal-prodotti f'Komboglyze sabiex tiġi evalwata l-karċinogenesi, mutagenesi, jew tfixkil tal-fertilità. Id-dejta li jmiss hija bbażata fuq is-sejbiet minn studji ta' saxagliptin u metformin b'mod individwali.

Saxagliptin

F'xadini ċinomolgus saxagliptin ikkawża feriti tal-ġilda riversibbli (qxur, ulċeri jew nekrozi) fit-truf (denb, swaba, skrotu u/jew imnieher) b'dożi ≥ 3 mg/kg/jum. Il-livell fejn ma kienx hemm effett (NOEL) għall-feriti huwa darba u darbtejn l-esponent ta' saxagliptin fil-bniedem u l-metabolu ewlieni tiegħu rispettivament, bid-doża rakkomandata fil-bniedem (RHD) ta' 5 mg/jum.

Ir-rilevanza klinika tal-feriti fil-ġilda mhux magħrufa, iżda, korrelazzjonijiet kliniċi tal-feriti fil-ġilda fix-xadini ma dehrux waqt provi kliniċi ta' saxagliptin fil-bniedem.

Sejbiet minimi ta' iperplażija tal-limfojd li ma tавvanzax relatata mas-sistema immunitarja fil-milza, nodi tal-limfa u mudullun tal-għadam mingħajr konsegwenzi avversi kienu rrapportati fl-ispeċi kollha eżaminati u b'esponenti minn 7 darbiet l-RHD.

Saxagliptin ikkawża tossiċità gastrointestinali fil-klieb, inkluż ippurgar bid-demmm/ mukuż u enotropatija b'dożi ogħla b'NOEL 4 darbiet u darbtejn l-esponent ta' saxagliptin u l-metabolu ewlieni tiegħu fil-bniedem, rispettivament, b'RHD.

Saxagliptin ma kienx ġenotossiku fil-medda ta' studji konvenzjonali *in vitro* u *in vivo*. Ma deherx potenzjal kanċeroġenu f'essejs dwar kanċeroġenicità ta' sentejn bil-ġrieden u firien.

L-effetti fuq il-fertilità deheru fil-firien maskili u femminili b'dożi għoljin li kkawżaw sinjali ċari ta' tossiċità. Saxagliptin ma kienx teratoġeniku b'ebda doża evalwata fil-firien u fniek. B'dożi għoljin fil-firien, saxagliptin ikkawża tnaqqis fl-ossifikazzjoni (ittardjar fl-iżvilupp) tal-pelvis tal-fetu u tnaqqis tal-piż tal-fetu (fil-preżenza ta' tossiċità fl-omm), b'NOEL ta' 303 u 30 darba l-esponent ta' saxagliptin u l-metabolu ewlieni tiegħu fil-bniedem, rispettivament, b'RHD. Fil-fniek, l-effetti ta' saxagliptin kienu limitati għal bidliet minuri fl-għadam li deheru biss b'dożi li kienu tossiċi għall-omm (NOEL 158 u 224-il darba l-esponent għal saxagliptin u l-metabolu ewlieni tiegħu fil-bniedem, rispettivament b'RHD).

Fi studju ta' żvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, saxagliptin ikkawża tnaqqis tal-piz tal-geru b' doži li kienu tossiċi għall-omm, b'NOEL ta' 488 u 45 darba l-esponiment għal saxagliptin u l-metabolu ewlieni tiegħu fil-bniedem, rispettivament b'RHD. L-effett fuq il-piżijiet tal-wild kienu eżaminati sa' jum 92 u 120 wara t-twelid fil-firien femminili u maskili, rispettivament.

Metformin

Dejta ta' qabel l-użu kliniku għal metformin magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Povidone K30

Magnesium stearate

Kisja tar-rita:

Komboglyze 2.5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

Polyvinyl alcohol

Macrogol 3350

Titanium dioxide (E171)

Talc (E553b)

Iron oxide red (E172)

Iron oxide yellow (E172)

Komboglyze 2.5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

Polyvinyl alcohol

Macrogol 3350

Titanium dioxide (E171)

Talc (E553b)

Iron oxide yellow (E172)

Linka tat-timbru:

Shellac

Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħžen f' temperatura taħt 25°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Folja Alu/alu.

Daqs ta' pakketti ta' 14, 28, 56 u 60 pilloli miksijin b'rita go folji mhux imtaqqbin.
Pakketti multipli li jkun fihom 112 (2 pakketti ta' 56) u 196 (7 pakketti ta' 28) pilloli miksijin b'rita go folji mhux imtaqqbin.

60x1 pilloli miksijin b'rita go folji imtaqqbin ta' doza wahda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li ghandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuza jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott ghandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Komboglyze 2.5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/11/731/001

EU/1/11/731/002

EU/1/11/731/003

EU/1/11/731/004

EU/1/11/731/005

EU/1/11/731/006

EU/1/11/731/013

Komboglyze 2.5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/11/731/007

EU/1/11/731/008

EU/1/11/731/009

EU/1/11/731/010

EU/1/11/731/011

EU/1/11/731/012

EU/1/11/731/014

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 ta' Novembru 2011

Data tal-aħħar tiġdid: 15 ta' Lulju 2016

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott.

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Il-Ġermanja

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Ir-Renju Unit

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Komboglyze 2.5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
saxagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 2.5 mg saxagliptin (b'hala hydrochloride) u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
Pakketti multipli: 112-il (2 pakketti ta' 56) pillola miksija b'rita
Pakketti multipli: 196 (7 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita
60x1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f' temperatura taht 25°C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/731/001 28 pillola miksijin b'rita
EU/1/11/731/002 56 pillola miksijin b'rita
EU/1/11/731/003 60 pillola miksijin b'rita
EU/1/11/731/004 112-il (2 pakketti ta' 56) pillola miksijin b'rita
EU/1/11/731/005 196 (7 pakketti ta' 28) pillola miksijin b'rita
EU/1/11/731/006 60x1 pillola miksijin b'rita
EU/1/11/731/013 14-il pillola miksijin b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Komboglyze 2.5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Komboglyze 2.5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita
saxagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 2.5 mg saxagliptin (b'hala hydrochloride) u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistgħux jinbiegħu separatament.

28 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistgħux jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen f' temperatura taħt 25°C

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Komboglyze 2.5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI (IMTAQQBIN/MHUX IMTAQQBIN)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Komboglyze 2.5 mg/ 850 mg pilloli
saxagliptin/metformin HCl

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Komboglyze 2.5 mg/1000 mg pilloli miksijin b'rita
saxagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 2.5 mg saxagliptin (b'hala hydrochloride) u 1000 mg ta' metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
Pakketti multipli: 112-il (2 pakketti ta' 56) pillola miksija b'rita
Pakketti multipli: 196 (7 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita
60x1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen f'temperatura taħt 25°C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/731/007 28 pillola miksija b'rita
EU/1/11/731/008 56 pillola miksija b'rita
EU/1/11/731/009 60 pillola miksija b'rita
EU/1/11/731/010 112-il pillola (2 pakketti ta' 56) pillola miksija b'rita
EU/1/11/731/011 196 (7 packs of 28) pillola miksija b'rita
EU/1/11/731/012 60x1 pillola miksija b'rita
EU/1/11/731/014 14-il pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Komboglyze 2.5 mg/1000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Komboglyze 2.5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita
saxagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 2.5 mg saxagliptin (b'hala hydrochloride) u 1,000 mg ta' metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistgħux jinbiegħu separatament.

28 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistgħux jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen f'temperatura taħt 25°C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Komboglyze 2.5 mg/1000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI (IMTAQQBIN/MHUX IMTAQQBIN)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Komboglyze 2.5 mg/1,000 mg pilloli
saxagliptin/metformin HCl

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Komboglyze 2.5 mg/850 mg pilloli miksijin b'rita saxagliptin/metformin hydrochloride

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Komboglyze u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Komboglyze
3. Kif għandek tiehu Komboglyze
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Komboglyze
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Komboglyze u għalxiex jintuża

Din il-medicina fiha żewġ medicini differenti li jissejhu:

saxagliptin, parti minn klassi ta' medicini li jissejhu inibituri tad-DPP-4 (inibituri ta' dipeptidyl peptidase-4), u metformin, parti minn klassi ta' medicini li jissejhu biguanides.

It-tnejn li huma jgħamlu parti minn grupp ta' medicini li jissejhu sustanzi kontra d-dijabete li jittieħdu mill-ħalq.

Għal xiex jintuża Komboglyze

Din il-medicina tintuża għall-kura ta' tip ta' dijabete li tissejjaħ 'dijabete tat-tip 2'.

Kif jaħdem Komboglyze

Saxagliptin u metformin jaħdmu flimkien biex ibaxxu z-zokkor fid-demm tiegħek. Iżidu l-livell tal-insulina wara ikla. Ibaxxu wkoll l-ammont ta' zokkor li jagħmel ġismek. Flimkien mad-dieta u l-eżerċizzju, dan jgħin biex ibaxxilek iz-zokkor fid-demm tiegħek. Din il-medicina tista' tintuża waħidha jew flimkien ma' medicini antidijabetiċi, inkluż mal-insulina.

Biex tikkontrolla d-dijabete, xorta trid tibqa tgħamel id-dieta u l-eżerċizzju, anki meta tkun qed tiehu din il-medicina. Għalhekk huwa importanti li tibqa ssegwi l-parir dwar id-dieta u l-eżerċizzju tat-tabib jew infermier tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Komboglyze

Tieħux Komboglyze

- jekk inti allergiku għal saxagliptin, metformin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6);
- Jekk qatt kellek reazzjoni allergika serja (sensittività eċċessiva) għal kwalunkwe medicina oħra li tiegħu biex tikkontrolla z-zokkor.
Sintomi ta' reazzjoni allergika serja jistgħu jinkludu:
 - Raxx
 - Dbabar imqabbżin fuq il-ġilda tiegħedk (horriqija)
 - Nefha tal-wieċ, xofftejn, ilsien, u grieżem li jistgħu jikkawżaw tbatija biex tiegħu n-nifs jew tibra'.
- Jekk għandek dawn is-sintomi, waqqaf din il-medicina u sejjah lit-tabib jew infermier tiegħek minnufih.
- Jekk qatt kellek koma tad-dijabete;
- Jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, b'pereżempju, iperglicemija severa (glucose għoli fid-demm), dardir, rimettar, dijarea, telf mgħaġġel fil-piż, acidożi lattika (ara "Riskju ta' acidożi lattika" hawn taht) jew ketoacidożi. Ketoacidożi hija kundizzjoni fejn sustanzi msejja 'korpi ta' ketoni' jakkumulaw fid-demm u jistgħu jwasslu għal prekoma diabetika. Sintomi jinkludu wġiġh fl-istonku, tehid ta' nifs mgħaġġel u fil-fond, ngħas jew in-nifs tiegħek jiżviluppa riha ta' frott mhux tas-soltu;
- Jekk għandek funzjoni tal-kliewi imnaqqa b'mod sever jew problemi bil-fwied tiegħek;
- Jekk kellek attakk f'qalbek riċenti jew għandek problemi serji biċ-ċirkolazzjoni, bħal 'xokk' jew tbatija biex tiegħu n-nifs;
- Jekk għandek infezzjoni serja jew int xott (tlift hafna ilma minn ġismek);
- Jekk qed tredda' (ara "Tqala u treddiġh");
- Jekk tixrob hafna alkoħol (kemm kuljum kif ukoll kultant) (jekk jogħġbok ara sezzjoni "Komboglyze mal-alkoħol");

Tihux din il-medicina jekk xi wiehed minn dawn t'hawn fuq jghodd ghalik. Jekk m'intix ċert, kellek lit-tabib jew spizjar tiegħek qabel tiegħu din il-medicina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Riskju ta' acidozi lattika

Komboglyze jista' jikkawża effett sekondarju rari hafna, iżda serju hafna li jissejjaħ acidozi lattika, b'mod partikulari jekk il-kliewi tiegħek ma jkunux qed jaħdmu sew. Ir-riskju li wiehed jiżviluppa acidozi lattika jiżdied ukoll b'dijabete mhux ikkontrollata, infezzjonijiet serji, sawm fit-tul jew konsum ta' alkoħol, deidratazzjoni (ara aktar informazzjoni hawn taht), problemi fil-fwied u kwalunkwe kundizzjonijiet mediċi li fihom xi parti tal-ġisem jkollha provvista ta' ossiġnu mnaqqa (bħal mard tal-qalb sever u akut).

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, kellek lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

Waqqaf it-tehid ta' Komboglyze għal żmien qasir jekk għandek kundizzjoni li tista' tkun assoċjata ma' deidratazzjoni (telf sinifikanti ta' fluwidi tal-ġisem) bħal rimettar sever, dijarea, deni, esponiment għal sħana jew jekk tixrob inqas fluwidu min-normal. Kellek lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

Waqqaf it-tehid ta' Komboglyze u kkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament jekk ikollok xi whud mis-sintomi ta' acidozi lattika, għax din il-kundizzjoni tista' twassal għal koma.

Sintomi ta' acidozi lattika jinkludu:

- rimettar
- uġiġh fl-istonku (uġiġh addominali)
- bughawwieġ fil-muskoli

- sensazzjoni generali li ma tiflaħx flimkien ma' gheja severa
- diffikultà biex tieħu n-nifs
- temperatura tal-gisem u taħbit tal-qalb imnaqqsa

Àcidożi lattika hija emerġenza medika u għandha tiġi trattata fi sptar.

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Komboglyze

- Jekk għandek dijabete tat-tip 1 (jekk ġismek ma jagħmel l-ebda insulina), din il-medicina ma għandhiex tintuża għall-kura ta' din il-kundizzjoni;
- Jekk għandek jew kellek marda tal-frixa;
- Jekk qed tieħu l-insulina jew medicina kontra d-dijabete msejha 'sulphonylurea', it-tabib tiegħek jista' jkun irid inaqqaslek id-doża tiegħek tal-insulina jew tas-sulphonylurea meta tieħu waħda jew l-oħra flimkien ma' din il-medicina, sabiex tevita z-zokkor baxx fid-demm;
- Jekk kellek reazzjonijiet allergiċi għal xi medicini oħra li tieħu biex jikkontrollaw l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek
- Jekk għandek problema jew tieħu medicina li tista' tbaxxilek id-difiża ta' ġismek kontra l-infezzjonijiet
- Jekk xi darba kellek insuffiċjenza tal-qalb jew għandek fatturi oħra ta' riskju għall-iżvilupp ta' insuffiċjenza tal-qalb bħal problemi bil-kliewi tiegħek. It-tabib tiegħek ser javżak dwar is-sinjali u s-sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb. Għandek iċċempel minnufih lit-tabib tiegħek, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok xi sintomi minn dawn. Is-sintomi jistgħu jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, żieda fil-qtugħ ta' nifs, żieda rapida fil-piż u nefha fis-saqajn (edema pedala);

Jekk għandek bżonn kirurġija maġġuri għandek tieqaf tieħu Komboglyze matul u għal xi żmien wara l-proċedura. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda it-trattament tiegħek b'Komboglyze mill-ġdid.

Feriti tal-ġilda minhabba d-dijabete huma komplikazzjoni komuni tad-dijabete. Raxx deher b'saxagliptin u b'ċerti medicini kontra d-dijabete fl-istess klassi ta' saxagliptin. Segwi r-rakkomandazzjonijiet dwar il-kura tal-ġilda u saqajn li tawk it-tabib jew infermier tiegħek. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk tara xi bżieqa fuq il-ġilda tiegħek, għaliex dan jista' jkun sinjal għal kundizzjoni msejha pemfigojde bulluża. It-tabib tiegħek jista' jitolbok twaqqaf Komboglyze.

Jekk xi wiehed minn dawn t'hawn fuq jgħodd għalik, jew jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew spiżjar tiegħek qabel tieħu Komboglyze.

Testijiet tal-kliewi jew verifiki

Waqt it-trattament b'din il-medicina, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek mill-inqas darba fis-sena jew aktar ta' spiss jekk inti anzjan/a u/jew jekk għandek funzjoni tal-kliewi li qed tmur għall-aġar.

Tfal u adolexxenti

Komboglyze mhuwiex rakkomandat għall-użu fit-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena. Mhuwiex magħruf jekk din il-medicina hijiex sigura u effettiva meta użata fi tfal u adolexxenti iżgħar minn 18-il sena.

Medicini oħra u Komboglyze

Jekk għandek bżonn tieħu injezzjoni ta' mezz ta' kuntrast li fih il-jodju fid-demm tiegħek, pereżempju f'kuntest ta' X-ray jew skan, inti trid tieqaf tieħu Komboglyze qabel jew fil-ħin tal-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda t-trattament tiegħek b'Komboglyze mill-ġdid.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Jista' jkollok bżonn testijiet tal-glucose fid-demm u tal-funzjoni tal-kliwi aktar ta' spiss, jew it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-dożaġġ ta' Komboglyze. Huwa importanti hafna li wieħed isemmi dan li ġej:

- cimetidine, mediċina li tintuża għall-kura ta' problemi fl-istonku
- ketoconazole li jintuża għall-kura ta' infezzjonijiet kontra l-moffa
- bronkodilataturi (agonisti ta' beta-2) li jintużaw għall-kura tal-ażżma
- diltiazem li jintuża għall-kura ta' pressjoni għolja tad-demm
- rifampicin, antibijotiku li jintuża għall-kura ta' infezzjonijiet bħal tuberikulożi
- kortikosteroidi, li jintużaw għall-kura ta' infjammazzjoni u mard bħal azzma u artrite
- carbamazepine, phenobarbital jew phenytoin li jintużaw biex jikkontrollaw attackki tal-qamar (aċċessjonijiet) jew uġiġh fit-tul.
- mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretici)
- mediċini użati biex jittrattaw l-uġiġh u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri ta' COX-2, bħal ibuprofen u celecoxib)
- ċerti mediċini għat-trattament ta' pressjoni għolja (inibituri ta' ACE u antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II).

Jekk xi wieħed minn dawn t'hawn fuq jgħodd għalik, jew jekk m'intix ċert kellem lit-tabib jew spizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Komboglyze mal-alkoħol

Evita konsum eċċessiv ta' alkoħol waqt li tkun qed tieħu Komboglyze peress li dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Tqala u treddiġh

Tihux din il-mediċina jekk hriġt tqila jew tista' tohroġ tqila. Dan għalhiex jista' jkollu effett fuq it-tarbija.

Tihux din il-mediċina jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda'. Dan għalhiex metformin jgħaddi mal-ħalib tal-mara f'ammonti żgħar.

Staqsì lit-tabib jew spizjar tiegħek għal parir qabel tieħu kwalunkwe mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Saxagliptin u metformin jinfluwenzaw fit li xejn il-hila biex issuq u thaddem magni. Ipoglicemija tista' taffettwa l-abilità tiegħek li ssuq u li tuża magni jew taħdem b'pożizzjoni soda u hemm ir-riskju ta' ipoglicemija meta tieħu din il-mediċina f'kombinazzjoni ma' mediċini li jikkawżaw ipoglicemija bħall-insulina u sulphonylureas.

3. Kif għandek tieħu Komboglyze

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk it-tabib tiegħek jordnalek din il-mediċina flimkien ma' sulphonylurea jew insulina, ftakar biex tieħu din il-mediċina l-oħra kif jordnalek it-tabib tiegħek sabiex tikseb l-aqwa riżultati għal saħħtek.

Kemm għandek tieħu

- L-ammont ta' din il-mediċina li ser tieħu ivarja skont il-kondizzjoni tiegħek u d-doži ta' metformin u/jew pilloli ta' saxagliptin u metformin li qed tieħu bhalissa. It-tabib tiegħek ser jgħidlek eżattament x'doża ta' din il-mediċina trid tieħu.

- Id-doża rakkomandata hija pillola waħda darbtejn kuljum.

Jekk għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqsa, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża aktar baxxa.

Kif għandek tiehu din il-medicina

- Din il-medicina tittiehed mill-ħalq
- Ħudha ma' ikla biex tnaqqas ir-riskju li tikkawżalek taqlib ta' stonku

Dieta u eżerċizzju

Biex tikkontrolla d-dijabete tiegħek, xorta għandek bżonn tibqa bid-dieta u bl-eżerċizzju, anki meta tkun qed tiehu din il-medicina. Għalhekk huwa importanti li tibqa ssegwi l-parir dwar id-dieta u l-eżerċizzju mit-tabib jew infermier tiegħek. B'mod partikolari, jekk qed issegwi dieta tad-dijabete biex tikkontrolla l-piż, ibqa' żomm magħha sakemm tkun qed tiehu din il-medicina.

Jekk tiehu Komboglyze aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar pilloli ta' Komboglyze milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek jew mur l-isptar mill-ewwel. Hu l-pakkett ta' din il-medicina miegħek.

Jekk tinsa tiehu Komboglyze

- Jekk tinsa tiehu doża ta' din il-medicina, ħudha hekk kif tiftakar. Izda, jekk ikun kważi wasal il-ħin tad-doża li jmissek, aqbez id-doża li tkun insejt tiehu u hu d-doża li jmissek fil-ħin tas-soltu.
- M'għandekx tiehu doża doppja din il-medicina biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Komboglyze

Ibqa' hu din il-medicina sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf. Dan biex jgħin iżżomm iz-zokkor fid-demem ikkontrollat.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Tibqax tiehu din il-medicina u kkuntattja tabib minnufih jekk tinnota xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- **Acidoži lattika**, Komboglyze jista' jikkawża effett sekondarju rari ħafna, (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000 li qed jużawh), izda serju ħafna li jissejjaħ acidoži lattika (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Jekk jigrigi dan, inti trid **tieqaf tiehu Komboglyze u tikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament**, għax acidoži lattika tista' twassal għal koma.
- **Ugħigh sever u persistenti fiż-żaqq** (żona tal-istonku) li jista' jasal sa dahrek, kif ukoll dardir u rimettar, għaliex dan jista' jkun sinjal ta' frixa infammata (pankreatite).

Ċempel minnufih lit-tabib tiegħek jekk ikollok l-effett sekondarju li ġejj: ugħigh sever fil-ġogi.

Effetti sekondarji oħra ta' Komboglyze jinkludu:

Komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 f'10):

- ugħigh ta' ras

- ugigh fil-muskoli (mijalgja)
- rimettar jew indigestjoni (dispepsja)
- infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina
- infezzjoni tal-passaġġi respiratorji ta' fuq
- imnieher jew grieżem iffjammati bħal meta jkollok riħ jew grieżem misluħa
- stonku iffjammat (gastrite) jew imsaren, kultant ikkawżata b'infezzjoni (gastro-enterite)
- infezzjoni fis-sinuses tiegħek, kultant b'sensazzjoni ta' ugigh jew imbulmar wara haddejk u għajnejk (sinusite)
- gass
- sturdament
- għeja.

Mhux komuni (jaffettwaw sa persuna 1 f'100)

- ugigh fil-ġogi (artralġja)
- tbatija biex ikollok erezzjoni jew biex iżżommha (funzjoni hażina tal-erezzjoni).

Effetti sekondarji meta tieħu saxagliptin waħdu:

Komuni

- sturdament
- għeja (eżawriment).

Effetti sekondarji meta tieħu saxagliptin waħdu jew f'kombinazzjoni:

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- stitikezza
- infafet tal-ġilda (pemfigojde bulluża)

Xi persuni kellhom tnaqqis żgħir fin-numru ta' tip wieħed ta' ċelluli bojod tad-demmm (limfoċiti) li johroġ minn test tad-demmm meta saxagliptin intuża waħdu jew f'kombinazzjoni. Minbarra hekk, xi pazjenti irrappurtaw raxx u reazzjonijiet tal-ġilda (sensittività eċċessiva) meta kienu qed jieħdu saxagliptin.

Waqt l-użu wara l-approvazzjoni ta' saxagliptin, aktar effetti sekondarji kienu rrappurtati li jinkludu reazzjonijiet allergiċi serji (anafilassi), u nefha tal-wiċċ, xofftejn, ilsien, u grieżem li jistgħu jikkawżaw tbatija biex tieħu n-nifs jew tibra'. Jekk ikollok reazzjoni allergika, waqqaf din il-medicina u sejjah lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista' jiktiblek riċetta għal medicina biex tikkura r-reazzjoni allergika u medicina differenti għad-dijabete tiegħek.

Effetti sekondarji b'metformin waħdu:

Komuni hafna (jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- dardir, rimettar
- dijarea jew ugigh fl-istonku
- telf tal-aptit.

Komuni

- toghma metallika f'halqek

Rari hafna

- tnaqqis fil-livelli ta' vitamina B12
- problemi fil-fwied (epatite)
- ħmura tal-ġilda (raxx) jew ħakk.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Komboglyze

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen f'temperatura taħt 25°C.

Tużax Komboglyze jekk tinnota li l-pakkett għandu l-ħsara jew hemm sinjali li ġie mbagħbas.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Komboglyze

Is-sustanzi attivi huma saxagliptin u metformin hydrochloride. Kull pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg saxagliptin (bħala hydrochloride) u 850 mg metformin hydrochloride.

Is-sustanzi l-oħra huma:

- Il-qalba tal-pillola: povidone K30, magnesium stearate.
- Kisja tar-rita: polyvinyl alcohol, macrogol 3350, titanium dioxide (E171), talc (E553b), iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E172).
- Linka tat-timbru: shellac, indigo carmine aluminium lake (E132).

Kif jidher Komboglyze u l-kontenut tal-pakkett:

- Il-pilloli miksijin b'rita Komboglyze 2.5 mg/850 mg huma pilloli miksijin b'rita ('pilloli') tondi kannella ċari jagħtu fil-kannella, b' "2.5/850" ittimbrati fuq naħa waħda u "4246" ittimbrati fuq in-naħa l-oħra, b'linka ċelesti.
- Komboglyze jiġi ġo folja b'kisja tal-aluminium. Id-daqsijiet tal-pakketti huma pilloli miksijin b'rita ta' 14, 28, 56 u 60 pillola ġo folji mhux imtaqbin, pakketti multipli li jkun fihom 112 (2 pakketti ta' 56) u 196 (7 pakketti ta' 28) pilloli miksijin b'rita ġo folji mhux imtaqqbin u 60x1 pilloli miksijin b'rita huma ġo folji imtaqbin għal dozi individwali.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

L-Isvezja

Manifattur

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
L-Izvezja

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Il-Ġermanja

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Ir-Renju Unit

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

България

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S

Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 2 106871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Κύπρος**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

Komboglyze 2.5 mg/1,000 mg pilloli miksijin b'rita saxagliptin/metformin hydrochloride

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Komboglyze u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Komboglyze
3. Kif għandek tiehu Komboglyze
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Komboglyze
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Komboglyze u għalxiex jintuża

Din il-mediċina fiha żewġ mediċini differenti li jissejhu:

saxagliptin, parti minn klassi ta' mediċini li jissejhu inibituri tad-DPP-4 (inibituri ta' dipeptidyl peptidase-4), u metformin, parti minn klassi ta' mediċini li jissejhu biguanides.

It-tnejn li huma jgħamlu parti minn grupp ta' mediċini li jissejhu sustanzi kontra d-dijabete li jittieħdu mill-ħalq.

Għal xiex jintuża Komboglyze

Din il-mediċina tintuża għall-kura ta' tip ta' dijabete li tissejjaħ 'dijabete tat-tip 2'.

Kif jaħdem Komboglyze

Saxagliptin u metformin jaħdmu flimkien biex ibaxxu z-zokkor fid-demem tiegħek. Iżidu l-livell tal-insulina wara ikla. Ibaxxu wkoll l-ammont ta' zokkor li jagħmel għismek. Flimkien mad-dieta u l-eżerċizzju, dan jgħin biex ibaxxilek iz-zokkor fid-demem tiegħek. Din il-mediċina tista' tintuża waħidha jew flimkien ma' mediċini antidijabetiċi oħra, inkluż mal-insulina.

Biex tikkontrolla d-dijabete, xorta trid tibqa tgħamel id-dieta u l-eżerċizzju, anki meta tkun qed tiehu din il-mediċina. Għalhekk huwa importanti li tibqa ssegwi l-parir dwar id-dieta u l-eżerċizzju tat-tabib jew infermier tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Komboglyze

Tieħux Komboglyze

- jekk inti allergiku għal saxagliptin, metformin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6);
 - Jekk qatt kellek reazzjoni allergika serja (sensittività eċċessiva) għal kwalunkwe medicina oħra li tieħu biex tikkontrolla z-zokkor.
- Sintomi ta' reazzjoni allergika serja jistgħu jinkludu:

Raxx

- Dbabar imqabbżin fuq il-ġilda tiegħedk (horriqija)
- Nefha tal-wiċċ, xofftejn, ilsien, u grieżem li jistgħu jikkawżaw tbatija biex tieħu n-nifs jew tibra'.

Jekk għandek dawn is-sintomi, waqqaf din il-medicina u sejjah lit-tabib jew infermier tiegħek minnufih.

- Jekk qatt kellek koma tad-dijabete;
- Jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, pereżempju b'iperglicemija severa (livell għoli ta' glucose fid-demm), dardir, rimettar, dijarea, telf rapidu fil-piż, aċidożi lattika (ara "Riskju ta' aċidożi lattika" hawn isfel) jew ketoaċidożi. Il-ketoaċidożi hija kundizzjoni li fiha jakkumulaw fid-demm sustanzi msejha 'korpi ketoni' u li tista' twassal għal prekoma tad-dijabete. Is-sintomi jinkludu wġiġħ fl-istonku, teħid tan-nifs mgħaġġel u fil-fond, nghan jew in-nifs tiegħek jiżviluppa riha helwa mhux tas-soltu;
- Jekk għandek funzjoni tal-kliewi severament imnaqqsa jew problemi bil-fwied tiegħek;
- Jekk kellek attakk f'qalbek riċenti jew għandek problemi serji biċ-ċirkolazzjoni, bħal 'xokk' jew tbatija biex tieħu n-nifs;
- Jekk għandek infezzjoni serja jew int xott (tlift hafna ilma minn ġismek);
- Jekk qed tredda' (ara "Tqala u treddiġh");
- Jekk tixrob hafna alkoħol (kemm kuljum kif ukoll kultant) (jekk jogħġbok ara sezzjoni "Komboglyze mal-alkoħol");

Tieħux din il-medicina jekk xi wieħed minn dawn t'hawn fuq jghodd għalik. Jekk m'intix ċert, kellek lit-tabib jew spizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Riskju ta' aċidożi lattika

Komboglyze jista' jikkawża effett sekondarju rari hafna, iżda serju, imsejjah aċidożi lattika, b'mod partikolari jekk il-kliewi tiegħek ma jkunux qegħdin jaħdmu sewwa. Ir-riskju li tiżviluppa aċidożi lattika jiżdied ukoll b'dijabete mhux ikkontrollata, infezzjonijiet serji, sawm fit-tul jew teħid tal-alkoħol, deidrazzjoni (ara aktar informazzjoni hawn isfel), problemi fil-fwied u kwalunkwe kundizzjoni medika li fiha parti mill-ġisem ikollha provvista mnaqqsa ta' ossiġnu (bħal mard tal-qalb akut sever).

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tghodd għalik, kellek lit-tabib tiegħek għal aktar struzzjonijiet.

Tibqax tieħu Komboglyze għal żmien qasir jekk ikollok kundizzjoni li tista' tkun assoċjata ma' deidrazzjoni (telf sinifikanti ta' fluwidi tal-ġisem) bħal rimettar sever, dijarea, deni, esponiment għas-sħana jew jekk tixrob anqas fluwidu min-normal. Kellek lit-tabib tiegħek għal aktar struzzjonijiet.

Tibqax tieħu Komboglyze u kkuntattja immedjatament tabib jew lill-eqreb spjar jekk ikollok xi whud mis-sintomi ta' aċidożi lattika, billi din il-kundizzjoni tista' twassal għal koma.

Is-sintomi ta' aċidożi lattika jinkludu:

- rimettar
- uġiġħ fl-istonku (uġiġħ addominali)
- bugħawwiġijiet
- sensazzjoni ġenerali ta' mard b'għeja severa

- diffikultà biex tiehu n-nifs
- tnaqqis fit-temperatura tal-ġisem u fit-taħbita tal-qalb

L-aċidozi lattika hija emergenza medika u trid tiġi ttrattata fi sptar.

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Komboglyze

- Jekk għandek dijabete tat-tip 1 (jekk ġismek ma jagħmel l-ebda insulina), din il-medicina ma għandhiex tintuża għall-kura ta' din il-kundizzjoni;
- Jekk għandek jew kellek marda tal-frixa;
- Jekk qed tiehu l-insulina jew medicina kontra d-dijabete msejha 'sulphonylurea', it-tabib tiegħek jista' jkun irid inaqqaslek id-doża tiegħek tal-insulina jew tas-sulphonylurea meta tiehu waħda jew l-oħra flimkien ma' din il-medicina, sabiex tevita z-zokkor baxx fid-demm;
- Jekk kellek reazzjonijiet allergiċi għal xi medicini oħra li tiehu biex jikkontrollaw l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek
- Jekk għandek problema jew tiehu medicina li tista' tbaxxilek id-difiża ta' ġismek kontra l-infezzjonijiet
- Jekk xi darba kellek insuffiċjenza tal-qalb jew għandek fatturi oħra ta' riskju għall-iżvilupp ta' insuffiċjenza tal-qalb bħal problemi bil-kliewi tiegħek. It-tabib tiegħek ser javżak dwar is-sinjali u s-sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb. Għandek iċċempel minnufih lit-tabib tiegħek, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok xi sintomi minn dawn. Is-sintomi jistgħu jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, żieda fil-qtugħ ta' nifs, żieda rapida fil-piż u nefha fis-saqajn (edema pedala);

Jekk ikollok bżonn tagħmel operazzjoni maġġuri, inti trid tieqaf tiehu Komboglyze waqt u għal xi hin wara l-proċedura. It-tabib tiegħek jiddeċiedi meta trid tieqaf u meta terġa' tibda l-kura tiegħek b'Komboglyze.

Feriti tal-ġilda minhabba d-dijabete huma komplikazzjoni komuni tad-dijabete. Raxx deher b'saxagliptin u b'ċerti medicini kontra d-dijabete fl-istess klassi ta' saxagliptin. Segwi r-rakkomandazzjonijiet dwar il-kura tal-ġilda u saqajn li taww it-tabib jew infermier tiegħek. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk tara xi bżiežaq fuq il-ġilda tiegħek, għaliex dan jista' jkun sinjal għal kundizzjoni msejha pemfigojde bulluża. It-tabib tiegħek jista' jitolbok twaqqaf Komboglyze.

Jekk xi wiehed minn dawn t'hawn fuq jgħodd għalik, jew jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew spizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Testijiet tal-kliewi jew verifiki

Waqt il-kura b'din il-medicina, it-tabib tiegħek ser jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek mill-anqas darba fis-sena jew aktar ta' spiss jekk tkun anzjan u/jew ikollok deterjorament fil-funzjoni tal-kliewi.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina mhijiex rakkomandata għall-użu fit-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena. Mhuwiex magħruf jekk din il-medicina hijiex sigura u effettiva meta użata fi tfal u adolexxenti iżgħar minn 18-il sena.

Medicini oħra u Komboglyze

Jekk ikollok bżonn tiehu injezzjoni ta' mezz ta' kuntrast li fih l-iodine fin-nixxiegha tad-demm tiegħek, pereżempju fil-kuntest ta' X-ray jew skansjoni, inti trid tieqaf tiehu Komboglyze qabel u fil-hin tal-injezzjoni. It-tabib tiegħek jiddeċiedi meta tkun tista' terġa' tibda l-kura b'Komboglyze.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra. Jista' jkollok bżonn testijiet aktar frekwenti tal-glucose fid-demm u tal-funzjoni tal-kliewi, jew it-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża ta' Komboglyze. Huwa partikolarment importanti li ssemmi dawn li ġejjin:

- cimetidine, mediċina li tintuża għall-kura ta' problemi fl-istonku
- ketoconazole li jintuża għall-kura ta' infezzjonijiet kontra l-moffa
- bronkodilataturi (agonisti ta' beta-2) li jintużaw għall-kura tal-ażżma
- pilloli tal-ilma ('dijuretiċi') li jintużaw biex iżidu l-ammont ta' ilma li tgħaddi
- diltiazem li jintuża għall-kura ta' pressjoni għolja tad-demm
- rifampicin, antibijotiku li jintuża għall-kura ta' infezzjonijiet bħal tuberikulożi
- kortikosteroidi, li jintużaw għall-kura ta' infjammazzjoni u mard bħal azzma u artrite
- carbamazepine, phenobarbital jew phenytoin li jintużaw biex jikkontrollaw attackki tal-qamar (aċċessjonijiet) jew uġiġh fit-tul
- mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretiċi)
- mediċini użati għall-kura tal-uġiġh u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri COX-2, bħal ibuprofen u celecoxib)
- ċerti mediċini għall-kura tal-pressjoni għolja tad-demm (inibituri ACE u antagonisti tar-riċeturri angiotensin II).

Jekk xi wieħed minn dawn t'hawn fuq jgħodd għalik, jew jekk m'intix ċert kellem lit-tabib jew spizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Komboglyze mal-alkoħol

Evita l-konsum eċċessiv tal-alkoħol meta tkun qed tieħu Komboglyze billi dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Tqala u treddiġh

Tihux din il-mediċina jekk ħriġt tqila jew tista' toħroġ tqila. Dan għalhiex jista' jkollu effett fuq it-tarbija.

Tihux din il-mediċina jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda'. Dan għalhiex metformin jgħaddi mal-halib tal-mara f'ammonti żgħar.

Staqsì lit-tabib jew spizjar tiegħek għal parir qabel tieħu kwalunkwe mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Saxagliptin u metformin jinfluwenzaw ftit li xejn il-hila biex issuq u thaddem magni. Ipoglicemija tista' taffettwa l-abilità tiegħek li ssuq u li tuża magni jew taħdem b'pożizzjoni soda u hemm ir-riskju ta' ipoglicemija meta tieħu din il-mediċina f'kombinazzjoni ma' mediċini li jikkawżaw ipoglicemija bħall-insulina u sulphonylureas.

3. Kif għandek tieħu Komboglyze

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk it-tabib tiegħek jordnalek din il-mediċina flimkien ma' sulphonylurea jew insulina, ftakar biex tieħu din il-mediċina l-oħra kif jordnalek it-tabib tiegħek sabiex tikseb l-aqwa riżultati għal saħħtek.

Kemm għandek tieħu

- L-ammont ta' din il-medicina li ser tiehu ivarja skont il-kondizzjoni tieghek u d-dozi ta' metformin u/jew pilloli ta' saxagliptin u metformin li qed tiehu bhalissa. It-tabib tieghek ser jghidlek ezattament x'doza ta' din il-medicina trid tiehu.
 - Id-doza rakkomandata hija pillola wahda darbtejn kuljum.
- Jekk ghandek funzjoni tal-kliewi mnaqqsa, it-tabib tieghek jista' jordnalek doza aktar baxxa.

Kif ghandek tiehu din il-medicina

- Din il-medicina tittiehed mill-halq
- Hudha ma' ikla biex tnaqqas ir-riskju li tikkawzalek taqlib ta' stonku

Dieta u eżercizzju

Biex tikkontrolla d-dijabete tieghek, xorta ghandek bzonn tibqa bid-dieta u bl-eżercizzju, anki meta tkun qed tiehu din il-medicina. Ghalhekk huwa importanti li tibqa ssegwi l-parir dwar id-dieta u l-eżercizzju mit-tabib jew infermier tieghek. B'mod partikolari, jekk qed issegwi dieta tad-dijabete biex tikkontrolla l-piz, ibqa' zomm maghha sakemm tkun qed tiehu din il-medicina.

Jekk tiehu Komboglyze aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar pilloli ta' Komboglyze milli suppost, kellem lit-tabib tieghek jew mur l-isptar mill-ewwel. Hu l-pakkett ta' din il-medicina mieghek.

Jekk tinsa tiehu Komboglyze

- Jekk tinsa tiehu doza ta' din il-medicina, hudha hekk kif tiftakar. Izda, jekk ikun kważi wasal il-hin tad-doza li jmissek, aqbez id-doza li tkun insejt tiehu u hu d-doza li jmissek fil-hin tas-soltu.
- M'ghandekx tiehu doza doppja din il-medicina biex tpatti ghal kull doza li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Komboglyze

Ibqa' hu din il-medicina sakemm it-tabib tieghek jghidlek biex tieqaf. Dan biex jghin izzomm iz-zokkor fid-demem ikkontrollat.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Tibqax tiehu din il-medicina u kkuntattja tabib minnufih jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ghejjin:

- **Acidozi lattika**, Komboglyze jista' jikkawza effett sekondarju rari hafna (jista' jaffettwa sa utent 1 minn kull 10,000) izda serju hafna msejjaħ acidozi lattika (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Jekk dan isehh, inti trid **tieqaf tiehu Komboglyze u tikkuntattja immedjatament tabib jew lill-eqreb sptar**, billi l-acidozi lattika tista' twassal ghal koma.
- **Ugigh sever u persistenti fiz-zaqq** (zona tal-istonku) li jista' jasal sa dahrek, kif ukoll dardir u rimettar, ghaliex dan jista' jkun sinjal ta' frixa infammata (pankreatite)

Ċempel minnufih lit-tabib tieghek jekk ikollok l-effett sekondarju li ghej:

- ugigh sever fil-gogi.

Effetti sekondarji oħra ta' Komboglyze jinkludu:

Komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 f'10):

- uġiġh ta' ras
- uġiġh fil-muskoli (mijalġja)
- rimettar jew indiġestjoni (dispepsja)
- infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina
- infezzjoni tal-passaġġi respiratorji ta' fuq
- imnieher jew grieżem iffjammati bħal meta jkollok riħ jew grieżem misluħa
- stonku iffjammat (gastrite) jew imsaren, kultant ikkawżata b'infezzjoni (gastro-enterite)
- infezzjoni fis-sinuses tiegħek, kultant b'sensazzjoni ta' uġiġh jew imbulmar wara haddejk u għajnejk (sinusite)
- gass
- sturdament
- gheja.

Mhux komuni (jaffettwaw sa persuna 1 f'100)

- uġiġh fil-ġogi (artralġja)
- tbatija biex ikollok erezzjoni jew biex iżzommha (funzjoni hażina tal-erezzjoni).

Effetti sekondarji meta tiehu saxagliptin wahdu:

Komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100):

- sturdament
- gheja (ezawriment).

Effetti sekondarji meta tiehu saxagliptin wahdu jew f'kombinazzjoni:

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- stitikezza
- infafet tal-ġilda (pemfigojde bulluża)

Xi persuni kellhom tnaqqis żgħir fin-numru ta' tip wieħed ta' ċelluli bojod tad-dem (limfociti) li johroġ minn test tad-dem meta saxagliptin intuża wahdu jew f'kombinazzjoni. Minbarra hekk, xi pazjenti irrappurtaw raxx u reazzjonijiet tal-ġilda (sensittività eċċessiva) meta kienu qed jieħdu saxagliptin.

Waqt l-użu wara l-approvazzjoni ta' saxagliptin, aktar effetti sekondarji kienu rrapportati li jinkludu reazzjonijiet allergiċi serji (anafilassi), u nefha tal-wiċċ, xofftejn, ilsien, u grieżem li jistgħu jikkawżaw tbatija biex tiehu n-nifs jew tibra'. Jekk ikollok reazzjoni allergika, waqqaf din il-medicina u sejjah lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista' jiktiblek riċetta għal medicina biex tikkura r-reazzjoni allergika u medicina differenti għad-dijabete tiegħek.

Effetti sekondarji b'metformin wahdu:

Komuni hafna (jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- dardir, rimettar
- dijarea jew uġiġh fl-istonku
- telf tal-aptit.

Komuni

- toġhma metallika f'ħalqek

Rari hafna

- tnaqqis fil-livelli ta' vitamina B12
- problemi fil-fwied (epatite)
- ħmura tal-ġilda (raxx) jew ħakk.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Komboglyze

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħžen f'temperatura taħt 25°C.

Tużax Komboglyze jekk tinnota li l-pakkett għandu l-ħsara jew hemm sinjali li ġie mbaġħbas.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Komboglyze

Is-sustanzi attivi huma saxagliptin u metformin hydrochloride. **Kull pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg saxagliptin (bħala hydrochloride) u 1,000 mg metformin hydrochloride.**

Is-sustanzi l-oħra huma:

- Il-qalba tal-pillola: povidone K30, magnesium stearate.
- Kisja tar-rita: polyvinyl alcohol, macrogol 3350, titanium dioxide (E171), talc (E553b), iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E172).
- Linka tat-timbru: shellac, indigo carmine aluminium lake (E132).

Kif jidher Komboglyze u l-kontenut tal-pakkett:

- Komboglyze 2.5 mg/1,000 mg huma pilloli miksijin b'rita ('pilloli') ovali sofor ċari jagħtu fis-safrani, b' "2.5/1000" ittimbrati fuq naħa waħda u "4247" ittimbrati fuq in-naħa l-oħra, b'linka ċelesti.
- Komboglyze jiġi ġo folja b'kisja tal-aluminium. Id-daqsijiet tal-pakketti huma pilloli miksijin b'rita ta' 14, 28, 56 u 60 pillola ġo folji mhux imtaqbin, pakketti multipli li jkun fihom 112 (2 pakketti ta' 56) u 196 (7 pakketti ta' 28) pilloli miksijin b'rita ġo folji mhux imtaqqbin u 60x1 pilloli miksijin b'rita huma ġo folji imtaqbin għal dozi individwali.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

L-Isvezja

Manifattur

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
L-Izvezja

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Il-Ġermanja

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Ir-Renju Unit

Għal kull taghrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>