

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Komboglyze 2,5 mg/850 mg, filmomhulde tabletten.
Komboglyze 2,5 mg/1000 mg, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Komboglyze 2,5 mg/850 mg, filmomhulde tabletten

Iedere tablet bevat 2,5 mg saxagliptine (als hydrochloride) en 850 mg metforminehydrochloride.

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg, filmomhulde tabletten

Iedere tablet bevat 2,5 mg saxagliptine (als hydrochloride) en 1000 mg metforminehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Komboglyze 2,5 mg/850 mg, filmomhulde tabletten

Lichtbruine tot bruine, biconvexe, ronde, filmomhulde tabletten, met hierop in blauwe inkt aan de ene kant “2.5/850” en aan de andere kant “4246” gedrukt.

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg, filmomhulde tabletten

Vaalgele tot lichtgele, biconvexe, ovale, filmomhulde tabletten, met hierop in blauwe inkt aan de ene kant “2.5/1000” en aan de andere kant “4247” gedrukt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Komboglyze is geïndiceerd bij volwassenen met diabetes mellitus type 2 als adjuvans bij dieet en lichaamsbeweging om de bloedglucoseregulatie te verbeteren:

- bij patiënten bij wie de bloedglucose onvoldoende wordt gereguleerd met alleen de maximaal verdraagbare dosis metformine.
- in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes, met inbegrip van insuline, bij patiënten bij wie de bloedglucose onvoldoende wordt gereguleerd met metformine en deze geneesmiddelen (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1 voor de beschikbare data betreffende de verschillende combinaties).
- bij patiënten die al worden behandeld met een combinatie van saxagliptine en metformine als afzonderlijke tabletten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen met een normale nierfunctie (GFR $\geq$ 90 ml/min)

Patiënten bij wie de bloedglucose onvoldoende wordt gereguleerd met de maximaal verdraagbare dosis metformine als monotherapie

Patiënten bij wie de bloedglucose onvoldoende wordt gereguleerd met alleen metformine, dienen een dosering van dit geneesmiddel te krijgen die equivalent is aan een totale dagelijkse dosis van 5 mg saxagliptine, gegeven als tweemaal daags 2,5 mg, plus de dosis metformine die de patiënt al gebruikt.

Patiënten die overstappen van saxagliptine en metformine als afzonderlijke tabletten

Patiënten die overstappen van afzonderlijke tabletten saxagliptine en metformine dienen de doses saxagliptine en metformine te krijgen die de patiënt al gebruikt.

Patiënten bij wie de bloedglucose onvoldoende wordt gereguleerd met een combinatietherapie van insuline en metformine, of patiënten bij wie de bloedglucose wordt gereguleerd met een triple-therapie van insuline, metformine plus saxagliptine als afzonderlijke tabletten.

De dosering van dit geneesmiddel dient tweemaal daags 2,5mg saxagliptine te leveren (totale dagelijkse dosering van 5mg) en een dosering metformine die gelijk is aan de dosering die de patiënt al gebruikt. Wanneer dit geneesmiddel in combinatie met insuline wordt gebruikt, kan een lagere dosering van de insuline nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verminderen (zie rubriek 4.4).

Patiënten bij wie de bloedglucose onvoldoende wordt gereguleerd met een combinatietherapie van een sulfonylureumderivaat en metformine, of patiënten die overstappen van een triple-therapie van saxagliptine, metformine en een sulfonylureumderivaat als afzonderlijke tabletten

De dosering van dit geneesmiddel dient tweemaal daags 2,5 mg saxagliptine te leveren (totale dagelijkse dosering van 5 mg) en een dosering metformine die gelijk is aan de dosering die de patiënt al gebruikt. Wanneer dit geneesmiddel wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat, kan een lagere dosering sulfonylureumderivaat nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verminderen (zie rubriek 4.4).

Patiënten bij wie de bloedglucose onvoldoende wordt gereguleerd met een combinatietherapie van dapagliflozine en metformine of patiënten die overstappen van een triple-therapie van saxagliptine, metformine en dapagliflozine als afzonderlijke tabletten

De dosering van dit geneesmiddel dient tweemaal daags 2,5 mg saxagliptine te leveren (totale dagelijkse dosering van 5 mg) en een dosering metformine die gelijk is aan de dosering die de patiënt al gebruikt.

Bijzondere patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde nierfunctiestoornissen (GFR 60–89 ml/min) is een aanpassing van de dosering niet nodig.

Voor aanvang van de behandeling met metformine-bevattende middelen dient de GFR te worden bepaald, en ten minste jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van nierfunctiestoornissen en bij ouderen dient de nierfunctie vaker te worden bepaald, bijv. iedere 3-6 maanden.

De maximale dagdosis voor metformine dient bij voorkeur te worden verdeeld over 2-3 dagdoses. Factoren die het risico op lactatacidose kunnen verhogen (zie rubriek 4.4) dienen te worden beoordeeld voordat het starten met metformine overwogen wordt bij patiënten met GFR <60 ml/min.

Als er geen geschikte sterkte van Komboglyze beschikbaar is, dienen de individuele bestanddelen gebruikt te worden in plaats van de vaste dosiscombinatie.

Tabel 1 Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

GFR ml/min	Metformine	Saxagliptine
60-89	Maximale dagdosis is 3000 mg Dosisreductie kan worden overwogen in relatie tot afnemende nierfunctie.	Maximale totale dagdosis is 5 mg.
45-59	Maximale dagdosis is 2000 mg	Maximale totale dagdosis is 5 mg.

	De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	
30-44	Maximale dagdosis is 1000 mg. De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	Maximale totale dagdosis is 2,5 mg.
< 30	Metformine is gecontraïndiceerd	Maximale totale dagdosis is 2,5 mg.

Leverinsufficiëntie

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Ouderen (≥ 65 jaar)

Aangezien zowel metformine als saxagliptine worden uitgescheiden door de nieren, dient dit geneesmiddel met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten. De nierfunctie dient regelmatig te worden gecontroleerd om een metforminegerelateerde lactaatacidose te voorkomen, in het bijzonder bij ouderen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij kinderen en adolescenten van 0 tot 18 jaar, zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Komboglyze dient tweemaal daags te worden gegeven bij de maaltijd om de gastro-intestinale bijwerkingen van metformine te verminderen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of een medische geschiedenis met een eerdere ernstige overgevoeligheidsreactie, waaronder anafylactische reactie, anafylactische shock en angio-oedeem, na gebruik van een dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmer (zie rubrieken 4.4 en 4.8);
- Alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose);
- Diabetisch pre-coma;
- Ernstig nierfalen (GFR < 30 ml/min) (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2);
- Acute aandoeningen die mogelijk de nierfunctie beïnvloeden, zoals:
 - dehydratie,
 - ernstige infectie,
 - shock;
- Acute of chronische aandoening, die mogelijk hypoxie van weefsels kan veroorzaken, zoals:
 - hartfalen of pulmonale insufficiëntie,
 - een recent myocardinfarct,
 - shock;
- Leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.2 en 4.5);
- Acute alcoholvergiftiging, alcoholisme (zie rubriek 4.5);
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Komboglyze mag niet gebruikt worden bij patiënten met diabetes mellitus type 1 of voor de behandeling van diabetische ketoacidose.

Acute pancreatitis

Het gebruik van DPP-4-remmers wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over het kenmerkende symptoom van acute pancreatitis: aanhoudende, ernstige abdominale pijn. Als er een vermoeden van pancreatitis is, dient het gebruik van dit geneesmiddel gestaakt te worden. Als een acute pancreatitis wordt vastgesteld, dient de behandeling met dit geneesmiddel niet hervat te worden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een geschiedenis van pancreatitis.

Sinds saxagliptine op de markt is, zijn er spontane meldingen van acute pancreatitis als bijwerking.

Lactaatacidose

Lactaatacidose, een zeer zeldzame, maar ernstige metabole complicatie, treedt het vaakst op bij acute verslechtering van de nierfunctie of cardiopulmonale ziekte of sepsis. Accumulatie van metformine treedt op bij acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt het risico op lactaatacidose.

In het geval van dehydratie (ernstige diarree of braken, koorts of verminderde vochtinname) dient Komboglyze tijdelijk gestaakt te worden en wordt de patiënt aanbevolen contact op te nemen met een zorgverlener.

Geneesmiddelen die de nierfunctie acuut kunnen verstoren (zoals antihypertensiva, diuretica en NSAID's) dienen met voorzichtigheid gestart te worden bij patiënten die met metformine behandeld worden. Andere risicofactoren voor lactaatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die tot lactaatacidose kunnen leiden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Patiënten en/of verzorgers dienen geïnformeerd te worden over het risico op lactaatacidose. Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, astenie en hypothermie gevolgd door coma. Bij mogelijke symptomen dient de patiënt te stoppen met het innemen van Komboglyze en direct medische hulp te zoeken. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een verlaagde bloed-pH (<7,35), een verhoogde plasmalactaatspiegel (>5 mmol/l) en een verhoogde 'anion gap' en lactaat/pyruvaatverhouding.

Patiënten met een bekende of vermoede mitochondriale ziekte

Bij patiënten van wie bekend is dat ze een mitochondriale ziekte hebben, zoals het MELAS-syndroom (mitochondriale encefalomyopathie met lactaatacidose en beroerteachtige episodes) en van moederszijde geërfd diabetes en doofheid (*Maternally Inherited Diabetes and Deafness*, MIDD), wordt metformine niet aanbevolen vanwege het risico op exacerbatie van lactaatacidose en neurologische complicaties die kunnen leiden tot verergering van de ziekte.

Bij tekenen en symptomen die het MELAS-syndroom of MIDD doen vermoeden na inname van metformine, moet de behandeling met metformine onmiddellijk worden gestaakt en moet onmiddellijk een diagnostische evaluatie plaatsvinden.

Nierfunctie

Aangezien metformine door de nieren wordt uitgescheiden, dient de nierfunctie te worden beoordeeld:

- Voordat gestart wordt met de behandeling en daarna op regelmatige basis (zie rubrieken 4.2, 4.8, 5.1 en 5.2).
- Ten minste 2 tot 4 keer per jaar bij patiënten waarvan de GFR 'matige nierinsufficiëntie' benadert en bij oudere patiënten.
- In afwezigheid van andere aandoeningen die het risico op lactaatacidose kunnen vergroten, bedraagt de dosis bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis ($GFR \geq 30$ tot < 45 ml/min) eenmaal daags 2,5 mg/1000 mg of 2,5 mg/850 mg. Het wordt niet aanbevolen om te starten met de behandeling bij deze patiënten. De behandeling kan onder nauwlettend toezicht worden voortgezet bij de goed geïnformeerde patiënt.
- Metformine is gecontra-indiceerd bij patiënten met $GFR < 30$ ml/min en dient tijdelijk gestaakt te worden bij omstandigheden die de nierfunctie veranderen, zie rubriek 4.3.

Een verminderde nierfunctie komt bij oudere patiënten regelmatig voor en is asymptomatisch. Bijzondere voorzichtigheid is geboden in situaties waarbij de nierfunctie mogelijk kan afnemen, bijvoorbeeld bij aanvang van antihypertensieve behandeling, behandeling met diuretica of behandeling met een NSAID.

Chirurgie

Komboglyze moet tijdens een chirurgische ingreep onder algehele, spinale of epidurale anesthesie worden stopgezet. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na chirurgie of hervatting van orale voeding hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden.

Toediening van joodhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrastgeïnduceerde nefropathie, met accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose als gevolg. Komboglyze dient gestaakt te worden voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek en niet te worden hervat tot ten minste 48 uur daarna, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel is bevonden, zie rubrieken 4.2 en 4.5.

Huidafwijkingen

Er zijn meldingen gedaan van zweren en necrose van de huid op extremiteiten van apen tijdens niet-klinische, toxicologische studies met saxagliptine (zie rubriek 5.3). Huidlaesies zijn niet in verhoogde mate waargenomen in klinische studies. Postmarketingmeldingen van huiduitslag zijn bekend voor de klasse van DPP-4-remmers. Huiduitslag is ook bekend als een bijwerking (AE) van saxagliptine (zie rubriek 4.8). Daarom wordt in overeenstemming met de standaardzorg voor diabetespatiënten aanbevolen de huid te controleren op huidaandoeningen zoals blaarvorming, ulceratie of uitslag.

Bulleus pemfigoïd

Postmarketinggevallen van bulleus pemfigoïd waarvoor hospitalisatie nodig was, zijn gemeld bij het gebruik van DPP-4-remmers waaronder saxagliptine. Bij gemelde gevallen, reageerden patiënten over het algemeen op topicale of systemische immunosuppressieve behandeling en stopzetting van de behandeling met de DPP-4-remmer. Als een patiënt blaren of erosies ontwikkelt tijdens een behandeling met saxagliptine en bulleus pemfigoïd wordt vermoed, dient behandeling met dit geneesmiddel onderbroken te worden en dient verwijzing naar een dermatoloog overwogen te worden voor diagnose en passende behandeling (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheidsreacties

Aangezien dit geneesmiddel saxagliptine bevat, mag het niet gebruikt worden door patiënten die eerder een ernstige overgevoeligheidsreactie vertoonden na gebruik van een dipetidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmer.

Er zijn postmarketingmeldingen (inclusief spontane meldingen en meldingen tijdens klinische studies) van ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reactie, anafylactische shock en angio-oedeem bij het gebruik van saxagliptine. Wanneer een ernstige overgevoeligheidsreactie op saxagliptine wordt vermoed, dient het gebruik van dit geneesmiddel te worden gestopt. Andere mogelijke oorzaken van het voorval moeten worden onderzocht en er dient een alternatieve behandeling van de diabetes te worden ingezet (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Veranderingen in de klinische status van patiënten met voorheen goed gereguleerde diabetes type 2

Aangezien dit geneesmiddel metformine bevat, dient een patiënt met diabetes type 2 die hiermee voorheen goed was gereguleerd, die afwijkende laboratoriumwaarden of een klinische ziekte krijgt (vooral bij vage en slecht gedefinieerde ziekte) direct te worden onderzocht op aanwijzingen voor ketoacidose of lactaatacidose. Het volgende dient te worden beoordeeld: serumelectrolyten en -ketonen, bloedglucose en op indicatie: bloed-pH, lactaat-, pyruvaat- en metforminespiegels. Bij elke vorm van acidose moet de behandeling met dit geneesmiddel direct worden gestopt en moet de patiënt gericht behandeld worden.

Hartfalen

In de SAVOR-studie werd een kleine toename waargenomen in ziekenhuisopnames als gevolg van hartfalen bij patiënten die werden behandeld met saxagliptine ten opzichte van placebo, hoewel een causaal verband niet is vastgesteld (zie rubriek 5.1). Voorzichtigheid is geboden als dit geneesmiddel wordt gebruikt bij

patiënten met bekende risicofactoren voor ziekenhuisopname wegens hartfalen, zoals een voorgeschiedenis van hartfalen of matige tot ernstige nierfunctiestoornissen. Patiënten moeten bekend gemaakt worden met de karakteristieke symptomen van hartfalen en moeten geadviseerd worden om zulke symptomen direct te melden.

Artralgie

Er is gewrichtspijn, die ernstig kan zijn, gemeld in postmarketingverslagen voor DPP-4-remmers (zie rubriek 4.8). Na stoppen van het geneesmiddel ervoeren patiënten verlichting van de symptomen en bij sommigen traden de symptomen weer op als dezelfde of een andere DPP-4-remmer opnieuw werd gebruikt. De symptomen kunnen snel na het begin van de geneesmiddeltherapie optreden of na langere periodes van behandeling. Als een patiënt ernstige gewrichtspijn krijgt, moet het voortzetten van de behandeling individueel beoordeeld worden.

Patiënten met verlaagde immunocompetentie

In het klinische onderzoeksprogramma van saxagliptine is geen onderzoek gedaan bij patiënten met verlaagde immunocompetentie, zoals patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan, of patiënten waarbij AIDS is gediagnostiseerd. Daarom is het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van saxagliptine bij deze patiënten niet vastgesteld.

Gebruik met krachtige CYP3A4-inductoren

Gebruik van CYP3A4-inductoren zoals carbamazepine, dexamethason, fenobarbital, fenytoïne en rifampicine kan het bloedglucoseverlagende effect van saxagliptine verminderen. (zie rubriek 4.5).

Gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze hypoglykemie veroorzaken

Van insuline en sulfonyleureumderivaten is bekend dat deze hypoglykemie veroorzaken. Daarom kan een lagere dosering insuline of sulfonyleureumderivaat nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verminderen wanneer deze geneesmiddelen worden gebruikt in combinatie met dit geneesmiddel.

Vitamine-B₁₂-afname/deficiëntie

Metformine kan de serumspiegels van vitamine B₁₂ verlagen. Het risico op lage vitamine-B₁₂-spiegels stijgt bij een toenemende dosis metformine, toenemende behandelingsduur en/of bij patiënten met risicofactoren waarvan bekend is dat ze vitamine-B₁₂-deficiëntie veroorzaken. Bij vermoeden van een vitamine-B₁₂-deficiëntie (zoals anemie of neuropathie) moeten de vitamine-B₁₂-serumspiegels worden gemonitord. Periodieke controle van vitamine B₁₂ kan noodzakelijk zijn bij patiënten met risicofactoren voor vitamine-B₁₂-deficiëntie. De behandeling met metformine moet worden voortgezet zolang dit wordt verdragen en zolang het niet gecontra-indiceerd is en er moet een passende corrigerende behandeling voor vitamine-B₁₂-deficiëntie worden gegeven, in overeenstemming met de huidige klinische richtlijnen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van meerdere doses saxagliptine (2,5 mg tweemaal daags) en metformine (1000 mg tweemaal daags) gaf bij patiënten met diabetes type 2 geen betekenisvolle verandering in de farmacokinetiek van saxagliptine of metformine.

Er zijn geen formele interactieonderzoeken uitgevoerd met Komboglyze. De volgende opmerkingen zijn een weergave van de beschikbare informatie over de individuele werkzame bestanddelen.

Saxagliptine

Hieronder beschreven klinische gegevens duiden erop dat het risico op klinisch betekenisvolle interacties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen laag is.

Het metabolisme van saxagliptine verloopt voornamelijk via cytochroom-P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Tijdens *in vitro* studies remden saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet noch het CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A4, en induceerden ze evenmin CYP1A2, 2B6, 2C9 of 3A4. In studies uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers werd de farmacokinetiek van saxagliptine, noch van haar belangrijkste metaboliet betekenisvol veranderd door metformine, glibenclamide, pioglitazon, digoxine, simvastatine, omeprazol,

antacida of famotidine. Bovendien veranderde saxagliptine niet betekenisvol de farmacokinetiek van metformine, glibenclamide, pioglitazon, digoxine, simvastatine, de werkzame bestanddelen van een gecombineerd oraal anticonceptivum (ethinyloestradiol en norgestimaat), diltiazem of ketoconazol.

Gelijktijdige toediening van saxagliptine en de gematigde CYP3A4/5-remmer diltiazem verhoogde de $C_{\max}$ en AUC van saxagliptine met respectievelijk 63% en 2,1 maal en de bijbehorende waarden van de actieve metaboliet namen af met respectievelijk 44% en 34%.

Gelijktijdige toediening van saxagliptine en de krachtige CYP3A4/5-remmer ketoconazol verhoogde de $C_{\max}$ en AUC van saxagliptine met respectievelijk 62% en 2,5 maal en de bijbehorende waarden van de actieve metaboliet namen af met respectievelijk 95% en 88%.

Gelijktijdige toediening van saxagliptine en de krachtige CYP3A4/5-inductor rifampicine verlaagde de $C_{\max}$ en AUC van saxagliptine met respectievelijk 53% en 76%. De blootstelling aan de actieve metaboliet en de remming van de DPP-4-plasma-activiteit tijdens een doseringsinterval werden niet beïnvloed door rifampicine (zie rubriek 4.4).

De gelijktijdige toediening van saxagliptine en geneesmiddelen die CYP3A4/5 induceren (zoals carbamazepine, dexamethason, fenobarbital en fenytoïne) is, met uitzondering van rifampicine, niet onderzocht en kan resulteren in een verlaagde plasmaconcentratie van saxagliptine en een verhoogde concentratie van haar belangrijkste metaboliet. De bloedglucoseregulatie dient zorgvuldig te worden gecontroleerd als saxagliptine gelijktijdig wordt gebruikt met een krachtige CYP3A4-inductor.

De effecten van roken, dieet, kruidenpreparaten en alcoholgebruik op de farmacokinetiek van saxagliptine zijn niet specifiek onderzocht.

Metformine

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Kationische stoffen die worden uitgescheiden door renale tubulaire secretie (bijvoorbeeld cimetidine) kunnen een interactie met metformine aangaan door competitie om gemeenschappelijke renale tubulaire transportsystemen. Een studie die werd uitgevoerd bij zeven normale gezonde vrijwilligers toonde aan dat cimetidine, toegediend als 400 mg tweemaal daags, de systemische blootstelling aan metformine (AUC) verhoogde met 50%, de $C_{\max}$ werd met 81% verhoogd. Om die reden dienen zorgvuldige controle van glucoseregulatie, aanpassing van de dosering (binnen de aanbevolen dosering) en wijziging van diabetesbehandeling te worden overwogen indien kationische geneesmiddelen die via renale tubulaire secretie worden uitgescheiden tegelijkertijd worden toegediend.

Alcohol

Alcoholintoxicatie is geassocieerd met een verhoogd risico op lactaatacidose, met name in het geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie, als gevolg van de metforminecomponent in dit geneesmiddel (zie rubriek 4.4). Het gebruik van alcohol en alcoholhoudende geneesmiddelen dient te worden vermeden.

Joodhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrastgeïnduceerde nefropathie, met als gevolg een accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose. Komboglyze moet voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek stopgezet worden en mag pas ten minste 48 uur erna hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Combinaties die voorzorgsmaatregelen voor gebruik vereisen

Glucocorticosteroiden (systemisch of lokaal gegeven), bèta-2-agonisten en diuretica hebben een intrinsieke bloedglucoseverhogende werking. De patiënt moet hierover geïnformeerd worden en de bloedglucosespiegel moet vaker worden gecontroleerd, in het bijzonder bij aanvang van de behandeling met deze geneesmiddelen. Indien nodig dient de dosis van het antihyperglykemische geneesmiddel te worden aangepast gedurende de behandeling met deze andere geneesmiddelen en wanneer daarmee wordt gestopt.

Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie negatief beïnvloeden, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bijv. NSAID's, inclusief selectieve cyclo-oxygenase (COX) II-remmers, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en diuretica, met name lisdiuretica. Wanneer dergelijke middelen gestart of gebruikt worden in combinatie met metformine, is zorgvuldige monitoring van de nierfunctie noodzakelijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van Komboglyze of saxagliptine is niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit bij hoge doses saxagliptine alleen of in combinatie met metformine gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Er is een beperkte hoeveelheid gegevens die doet vermoeden dat het gebruik van metformine door zwangere vrouwen niet gepaard gaat met een verhoogd risico op congenitale misvormingen. Dieronderzoek met metformine duidt niet op schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de embryonale of foetale ontwikkeling, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Dit geneesmiddel mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt. Wanneer een patiënt zwanger wil raken, of wanneer een zwangerschap wordt geconstateerd, dient de behandeling met dit geneesmiddel te worden gestopt en dient er zo spoedig mogelijk te worden overgestapt naar een behandeling met insuline.

Borstvoeding

Uit dieronderzoek is gebleken dat zowel saxagliptine (en/of haar metaboliet) en metformine worden uitgescheiden in de melk. Het is niet bekend of saxagliptine bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar metformine wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in moedermelk bij de mens. Dit geneesmiddel mag daarom niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Het effect van saxagliptine op de vruchtbaarheid van de mens is niet onderzocht. Bij mannetjes- en vrouwtjesratten werd een effect op de vruchtbaarheid waargenomen bij hoge doses die duidelijke verschijnselen van toxiciteit veroorzaakten (zie rubriek 5.3). Uit dieronderzoek met metformine is geen reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Saxagliptine en metformine hebben een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het autorijden of het bedienen van machines dient men er rekening mee te houden dat duizeligheid is gemeld tijdens klinische studies met saxagliptine. Verder dienen patiënten te worden gewezen op het risico van hypoglykemie wanneer Komboglyze wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica waarvan bekend is dat ze hypoglykemie veroorzaken (bijvoorbeeld insuline, sulfonylureumderivaten).

4.8 Bijwerkingen

Er is geen therapeutisch klinisch onderzoek uitgevoerd met Komboglyze tabletten, maar de bio-equivalentie van Komboglyze en gelijktijdig toegediend saxagliptine en metformine is aangetoond (zie rubriek 5.2).

Saxagliptine

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er zijn 4148 patiënten met diabetes type 2, waaronder 3021 patiënten die zijn behandeld met saxagliptine, gerandomiseerd in zes dubbelblinde, gecontroleerde klinische veiligheids- en werkzaamheidsstudies om het effect van saxagliptine op de bloedglucoseregulatie te evalueren. In gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde klinische studies (inclusief ervaring opgedaan tijdens de ontwikkeling en postmarketing) werden meer dan 17.000 patiënten met diabetes type 2 behandeld met saxagliptine.

In een gepoolde analyse van 1.681 patiënten met diabetes type 2, inclusief 882 patiënten die werden behandeld met saxagliptine 5 mg, gerandomiseerd in vijf dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische veiligheids- en werkzaamheidsstudies om het effect van saxagliptine op de bloedglucoseregulatie te evalueren, was de totale incidentie van bijwerkingen bij patiënten die met saxagliptine 5 mg werden behandeld vergelijkbaar met placebo. Het staken van de behandeling als gevolg van bijwerkingen vond vaker plaats bij patiënten die saxagliptine 5 mg kregen toegediend in vergelijking met placebo (3,3% vergeleken met 1,8%).

Bijwerkingen, weergegeven in tabelvorm

De bijwerkingen die gerapporteerd werden bij $\geq 5\%$ van de patiënten die behandeld werden met saxagliptine 5 mg en die vaker voorkomen dan bij patiënten die behandeld werden met placebo of die werden gerapporteerd bij $\geq 2\%$ van de patiënten die werden behandeld met saxagliptine 5 mg en $\geq 1\%$ vaker in vergelijking met placebo, zijn weergegeven in tabel 2.

De bijwerkingen zijn gerangschikt op systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2 Frequentie van bijwerkingen per systeem/orgaanklasse

Systeem/orgaanklasse Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen per behandelingsregime Saxagliptine met metformine ¹
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Bovenste luchtweginfectie	Vaak
Urineweginfectie	Vaak
Gastro-enteritis	Vaak
Sinusitis	Vaak
Nasofaryngitis	Vaak ²
Zenuwstelselaandoeningen	
Hoofdpijn	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Braken	Vaak

¹ Met inbegrip van saxagliptine als add-on bij metformine en initiële combinatietherapie met metformine.

² Alleen in de initiële combinatietherapie.

Postmarketinggegevens uit klinische studies en spontane meldingen

In tabel 3 zijn aanvullende bijwerkingen weergegeven die postmarketing zijn gerapporteerd tijdens het gebruik van saxagliptine. De frequenties zijn gebaseerd op de ervaring uit klinische studies.

Tabel 3 Frequentie van aanvullende bijwerkingen per systeem/orgaanklasse

Systeem/orgaanklasse Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen ¹
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Misselijkheid	Vaak
Pancreatitis	Soms
Obstipatie	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoeligheidsreacties ² (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	Soms
Anafylactische reacties waaronder anafylactische shock (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Angio-oedeem (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	Zelden
Dermatitis	Soms
Pruritus	Soms

Huiduitslag ²	Vaak
Urticaria	Soms
Bulleus pemfigoïd	Niet bekend

¹ De frequenties zijn gebaseerd op de gepoolde analyse van de klinische studies van saxagliptine-monotherapie, add-on bij metformine en initiële combinatie met metformine, add-on bij sulfonyleureum en add-on bij thiazolidinedion.

² Deze reacties zijn ook waargenomen tijdens de klinische studies vóór toelating, maar voldoen niet aan de criteria voor tabel 2.

Resultaten uit de SAVOR-studie

In de SAVOR-studie werden 8.240 patiënten behandeld met saxagliptine 5 mg of 2,5 mg eenmaal daags en 8.173 patiënten met placebo. De totale incidentie van bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met saxagliptine was in deze studie vergelijkbaar met placebo (respectievelijk 72,5% versus 72,2%).

De incidentie van gevallen van bevestigde pancreatitis was 0,3%, zowel bij patiënten die met saxagliptine werden behandeld als bij patiënten die behandeld werden met placebo in de intent-to-treat-populatie.

De incidentie van overgevoelighedsreacties was 1,1%, zowel bij patiënten die met saxagliptine werden behandeld als bij patiënten die met placebo behandeld werden.

De totale incidentie van gerapporteerde hypoglykemie (genoteerd in patiëntendagboeken) was 17,1% bij proefpersonen die met saxagliptine werden behandeld en 14,8% bij patiënten die werden behandeld met placebo. Het percentage proefpersonen met gerapporteerde ernstige gevallen van hypoglykemie (gedefinieerd als een voorval waarbij assistentie van een andere persoon nodig was) tijdens de behandeling was groter in de saxagliptinegroep dan in de placebogroep (respectievelijk 2,1% en 1,6%). Het verhoogde risico op totale hypoglykemie en ernstige hypoglykemie dat werd waargenomen in de saxagliptine behandelgroep trad voornamelijk op bij proefpersonen die werden behandeld met SU bij aanvang en niet bij proefpersonen die werden behandeld met insuline of metformine-monotherapie bij aanvang. Het verhoogde risico op totale hypoglykemie en ernstige hypoglykemie werd voornamelijk waargenomen bij patiënten met A1C < 7% bij aanvang.

Een verminderd aantal lymfocyten werd gerapporteerd bij 0,5% van de patiënten behandeld met saxagliptine en bij 0,4% van de met placebo behandelde patiënten.

Ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen vond vaker plaats in de saxagliptinegroep (3,5%) ten opzichte van de placebogroep (2,8%), met nominale statistische significantie in het voordeel van placebo (HR = 1,27; 95% CI 1,07; 1,51); P = 0,007. Zie ook rubriek 5.1.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bijwerkingen, die door de onderzoeker beschouwd worden als tenminste mogelijk gerelateerd aan het geneesmiddel en gerapporteerd zijn bij ten minste twee meer patiënten behandeld met saxagliptine 5 mg, vergeleken met de controlegroep, worden hieronder beschreven per behandelingsregime.

Als monotherapie: duizeligheid (vaak) en vermoeidheid (vaak).

Als add-on bij metformine: dyspepsie (vaak) en myalgie (vaak).

Als initiële combinatie met metformine: gastritis (vaak), artralgie* (soms), myalgie (soms) en erectiele dysfunctie (soms).

Als add-on bij metformine plus een sulfonyleureumderivaat: duizeligheid (vaak), vermoeidheid (vaak) en flatulentie (vaak).

*Artralgie is ook gemeld tijdens postmarketingsurveillance (zie rubriek 4.4).

Hypoglykemie

De bijwerking hypoglykemie is gebaseerd op alle gerapporteerde hypoglykemieën; een gelijktijdige bepaling van de bloedglucose werd niet vereist. De incidentie van gerapporteerde hypoglykemie bij

saxagliptine 5 mg ten opzichte van placebo als add-on bij metformine was 5,8% versus 5%. De incidentie van gerapporteerde hypoglykemie was 3,4% en 4,0% bij respectievelijk behandelnaïeve patiënten die saxagliptine 5 mg plus metformine kregen en bij patiënten die alleen metformine kregen. Bij gebruik als add-on combinatietherapie met insuline (met of zonder metformine) was de totale incidentie van gerapporteerde hypoglykemie 18,4% voor saxagliptine 5 mg en 19,9% voor placebo.

Bij gebruik als add-on combinatietherapie met metformine plus een sulfonyleureumderivaat was de totale incidentie van gerapporteerde hypoglykemie 10,1% voor saxagliptine 5 mg en 6,3% voor placebo.

Onderzoeken

De incidentie van afwijkende laboratoriumwaarden was in alle klinische studies vergelijkbaar voor patiënten die werden behandeld met saxagliptine 5 mg en patiënten die werden behandeld met placebo. Een kleine verlaging van het absolute aantal lymfocyten is waargenomen. Ten opzichte van het gemiddelde absolute aantal lymfocyten van ongeveer 2200 cellen/ μ l bij aanvang, is een gemiddelde verlaging van ongeveer 100 cellen/ μ l waargenomen in vergelijking met placebo in de placebogecontroleerde gepoolde analyse. De gemiddelde absolute aantallen lymfocyten bleven stabiel bij dagelijkse toediening gedurende maximaal 102 weken. De afnames van het aantal lymfocyten werden niet in verband gebracht met klinisch relevante bijwerkingen. De klinische significantie van deze afname in het aantal lymfocyten ten opzichte van placebo is niet bekend.

Metformine

Gegevens uit klinisch onderzoek en postmarketinggegevens

In Tabel 4 worden de bijwerkingen weergegeven per systeem/orgaanklasse en per frequentie categorie. De frequenties zijn gebaseerd op beschikbare informatie uit de Samenvatting van Productkenmerken van metformine, beschikbaar in de Europese Unie.

Tabel 4 De frequentie van metforminebijwerkingen, vastgesteld in klinisch onderzoek en uit postmarketinggegevens

Systeem/orgaanklasse Bijwerking	Frequentie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vitamine-B ₁₂ -afname/-deficiëntie	Vaak
Lactaatacidose	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	
Metaalsmaak	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Maagdarmsymptomen ¹	Zeer vaak
Lever- en galaandoeningen	
Leverfunctiestoornissen, hepatitis	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Urticaria, erytheem, pruritus	Zeer zelden

¹Maagdarmsymptomen zoals misselijkheid, braken, diarree, abdominale pijn en een verminderde eetlust, komen het vaakst voor bij aanvang van de behandeling en gaan in de meeste gevallen spontaan over.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar over overdosering met de vaste dosiscombinatie saxagliptine/metformine.

Saxagliptine

Van saxagliptine is gebleken dat het bij doses tot 400 mg per dag, gedurende 2 weken (80 maal de aanbevolen dosis) goed wordt verdragen zonder effect van klinische betekenis op het QTc-interval of op de hartfrequentie. In geval van een overdosering, moeten de juiste ondersteunende behandelingen worden gestart, afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt. Saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet kunnen door hemodialyse worden verwijderd (23% van de dosis over een periode van 4 uur).

Metformine

Een hoge overdosering of bijkomende risico's van metformine kunnen leiden tot lactatacidose. Dit is een medisch spoedgeval en dient te worden behandeld in het ziekenhuis. De meest effectieve methode om lactaat en metformine te verwijderen is hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen bij diabetes. Combinaties van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, ATC-code: A10BD10.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Komboglyze combineert twee bloedglucoseverlagende geneesmiddelen met complementaire werkingsmechanismen, die de bloedglucoseregulatie verbeteren bij patiënten met type 2 diabetes: saxagliptine, een dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmer en metforminehydrochloride, een biguanide.

Saxagliptine

Saxagliptine is een zeer krachtige (K_i : 1,3 nM), selectieve, reversibele, competitieve, DPP-4-remmer. Bij patiënten met diabetes type 2 leidde toediening van saxagliptine tot een remming van de DPP-4-enzymactiviteit gedurende een periode van 24 uur. Na een orale glucosebelasting resulteerde deze DPP-4-remming in een 2- tot 3-voudige verhoging van de circulerende spiegels van actieve incretinehormonen, waaronder glucagonachtig peptide-1 (GLP-1) en glucoseafhankelijk insulintroop polypeptide (GIP). Daarnaast zorgde de DPP-4-remming voor verlaagde glucagonconcentraties, en verhoogde glucoseafhankelijke bètacelresponsiviteit, die resulteerden in hogere insuline- en C-peptide-concentraties. De toename van insuline uit bètacellen van de pancreas en de verlaging van glucagon uit alfacellen van de pancreas werden geassocieerd met lagere nuchtere glucoseconcentraties en verminderde glucoseschommelingen na een orale glucosebelasting of een maaltijd. Saxagliptine verbetert de bloedglucoseregulatie door verlaging van de nuchtere en postprandiale glucoseconcentraties bij patiënten met diabetes type 2.

Metformine

Metformine is een biguanide met bloedglucoseverlagende effecten en verlaagt zowel basale als postprandiale plasmaglucozewaarden. Het stimuleert de insulineafscheiding niet en veroorzaakt dus geen hypoglykemie.

Metformine kan volgens 3 mechanismen werken:

- door vermindering van de productie van glucose in de lever door remming van de gluconeogenese en de glycogenolyse in de spieren;
- door bescheiden verhoging van de insulinegevoeligheid, waardoor de perifere glucoseopname en het glucosegebruik verbeteren;
- door vertraging van de resorptie van glucose in de darmen.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthetase.

Metformine verhoogt de transportcapaciteit van bepaalde typen van membraanglucosetransporters (GLUT-1 en GLUT-4).

Bij de mens heeft metformine een gunstige invloed op de vetstofwisseling, onafhankelijk van de werking op de glykemie. Dit is bij therapeutische doses aangetoond in gecontroleerde klinische middellange- en langetermijnstudies: metformine verlaagt het totaal cholesterol, LDL-cholesterol en de triglyceridenspiegels.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde klinische studies (inclusief ervaring opgedaan tijdens de ontwikkeling en postmarketing) werden meer dan 17.000 patiënten met diabetes type 2 behandeld met saxagliptine.

Saxagliptine in combinatie met metformine voor glucoseregulatie

Gelijktijdige toediening van saxagliptine en metformine is onderzocht bij patiënten met diabetes type 2 bij wie de bloedglucose onvoldoende werd gereguleerd met alleen metformine en bij behandelnaïeve patiënten, bij wie de bloedglucose onvoldoende werd gereguleerd met alleen dieet en lichaamsbeweging.

Een behandeling met saxagliptine 5 mg eenmaal daags, resulteerde in klinisch relevante en statistisch significante verbeteringen van het hemoglobine-A_{1c} (HbA_{1c}), de nuchtere plasmagluucose (fasting plasma glucose, FPG) en de postprandiale glucose (PPG), ten opzichte van de combinatie placebo en metformine (initiële of add-on therapie). Verlagen van A_{1c} werden waargenomen bij alle subgroepen, inclusief geslacht, leeftijd, ras en de baseline-body mass index (BMI). De afname van het lichaamsgewicht bij de behandelgroep die saxagliptine en metformine kreeg, was vergelijkbaar met de afname bij de groep die alleen metformine kreeg. De combinatie saxagliptine en metformine werd niet in verband gebracht met significante veranderingen in nuchtere serumlipiden ten opzichte van baseline, vergeleken met alleen metformine.

Saxagliptine als add-on bij behandeling met metformine

Een placebogecontroleerde studie met een duur van 24 weken met saxagliptine als add-on bij metformine werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van saxagliptine in combinatie met metformine te onderzoeken bij patiënten met inadequate bloedglucoseregulatie (HbA_{1c} 7-10%) op metformine alleen. Saxagliptine (n=186) liet significante verbeteringen zien van HbA_{1c}, FPG en PPG in vergelijking met placebo (n=175). De verbetering van HbA_{1c}, PPG en FPG na behandeling met 5 mg saxagliptine plus metformine hield aan tot week 102. De HbA_{1c}-verandering met saxagliptine 5 mg plus metformine (n=31) vergeleken met placebo plus metformine (n=15) was -0,8% in week 102.

Saxagliptine tweemaal daags als add-on bij behandeling met metformine

Een placebogecontroleerde studie met een duur van 12 weken met saxagliptine als add-on bij metformine werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van saxagliptine 2,5 mg tweemaal daags in combinatie met metformine te onderzoeken bij patiënten met inadequate bloedglucoseregulatie (HbA_{1c} 7-10%) op metformine alleen. Na 12 weken vertoonde de saxagliptinegroep (n=74) een grotere, gemiddelde afname van HbA_{1c} ten opzichte van baseline dan de placebogroep (n=86) (-0,6 versus -0,2%, respectievelijk, verschil van -0,34% met een gemiddelde baseline-HbA_{1c} van 7,9% voor de saxagliptinegroep en 8,0% voor de placebogroep), en een grotere FPG-afname (-13,73 mg/dl versus -4,22 mg/dl) maar zonder statistische significantie (p=0,12, 95% BI [-21,68; 2,66]).

Saxagliptine als add-on bij metformine versus sulfonylureum als add-on bij metformine

Een 52 weken durende studie werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid te onderzoeken van saxagliptine 5 mg in combinatie met metformine (428 patiënten) ten opzichte van een sulfonylureum (glipizide, 5 mg afhankelijk van de behoefte opgetitreerd naar 20 mg, gemiddelde dosis 15 mg) in combinatie met metformine (430 patiënten), bij 858 patiënten die onvoldoende gereguleerd waren (HbA_{1c} 6,5 - 10 %) met alleen metformine. In iedere behandelgroep was de gemiddelde dosis metformine circa 1900 mg. Na 52 weken, werden vergelijkbare waarden gevonden in de saxagliptine- en de glipizidegroep voor de gemiddelde dalingen van HbA_{1c} ten opzichte van de uitgangswaarde, geanalyseerd volgens protocol (-0,7% vs. -0,8% respectievelijk, gemiddelde baseline-HbA_{1c} van 7,5% voor beide groepen). De intent-to-treat-analyse leverde consistente resultaten op. De afname van FPG was iets kleiner voor de saxagliptinegroep en er waren gedurende de eerste 24 weken van de studie meer uitvallers (3,5% vs. 1,2%) als gevolg van een gebrek aan werkzaamheid gebaseerd op FPG-criteria. In de saxagliptinegroep werd ook een significant lagere proportie patiënten met een hypoglykemie waargenomen: 3% (19 voorvallen bij 13 patiënten) versus 36,3% (750 voorvallen bij 156 patiënten) voor glipizide. Patiënten die werden behandeld met saxagliptine lieten een significante afname zien in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde, tegenover een gewichtstoename bij patiënten die glipizide kregen (-1,1 versus + 1,1 kg).

Saxagliptine add-on bij metformine versus sitagliptine add-on bij metformine

Een 18 weken durende studie werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid te onderzoeken van saxagliptine 5 mg in combinatie met metformine (403 patiënten) ten opzichte van sitagliptine 100 mg in combinatie met metformine (398 patiënten), bij 801 patiënten die onvoldoende gereguleerd waren met alleen metformine. Na 18 weken was saxagliptine non-inferieur aan sitagliptine voor de gemiddelde dalingen van HbA1c ten opzichte van de uitgangswaarde, zowel geanalyseerd volgens per protocol analysesets als met volledige analysesets. De afnames van HbA1c in de primaire per protocolanalyse waren bij saxagliptine en sitagliptine respectievelijk -0,5% (gemiddelde en mediaan) en -0,6% (gemiddelde en mediaan) ten opzichte van de uitgangswaarde. In de bevestigende volledige analyseset waren de gemiddelde afnames -0,4% en -0,6% voor respectievelijk saxagliptine en sitagliptine, met mediane afnames van -0,5% voor beide groepen.

Saxagliptine in combinatie met metformine als initiële therapie

Een 24 weken durende studie werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid te onderzoeken van saxagliptine 5 mg in combinatie met metformine als initiële combinatietherapie bij voorheen onbehandelde patiënten met een inadequate bloedglucoseregulatie (HbA1c 8-12%). De initiële combinatietherapie met saxagliptine 5 mg plus metformine (n=306) gaf significante verbeteringen van HbA1c, FPG en PPG in vergelijking met alleen saxagliptine (n=317) of metformine (n=313) als initiële therapie. Verlagen van HbA1c vanaf baseline tot week 24 werden gezien in alle onderzochte subgroepen ingedeeld op baseline-HbA1c, met sterkere verlagingen bij patiënten met een baseline-HbA1c $\geq 10\%$ (zie Tabel 5). De verbeteringen van HbA1c, PPG en FPG na initiële behandeling met 5 mg saxagliptine plus metformine hielden aan tot week 76. De HbA1c-verandering met saxagliptine 5 mg plus metformine (n=177) vergeleken met placebo plus metformine (n=147) was -0,5% in week 76.

Saxagliptine als add-on combinatietherapie met insuline (met of zonder metformine)

Een totaal van 455 patiënten met diabetes type 2 nam deel aan een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie naar de werkzaamheid en veiligheid van saxagliptine in combinatie met een vaste dosis insuline (gemiddelde uitgangswaarde: 54,2 eenheden). De patiënten vertoonden onvoldoende bloedglucoseregulatie ($HbA1c \geq 7,5\%$ en $\leq 11\%$) met insuline alleen (n=141) of met insuline in combinatie met een vaste dosis metformine (n=314). Saxagliptine 5 mg als add-on combinatietherapie bij insuline, met of zonder metformine, resulteerde na 24 weken in een significant verbeterd HbA1c en PPG ten opzichte van placebo als add-on combinatietherapie bij insuline, met of zonder metformine. Vergelijkbare afnames van HbA1c ten opzichte van placebo werden bereikt bij patiënten die 5 mg saxagliptine kregen als add-on bij insuline, ongeacht het gebruik van metformine (-0,4% voor beide subgroepen). De verbeteringen vanaf baseline-HbA1c hielden aan tot week 52 in de groep die saxagliptine als add-on bij insuline kreeg ten opzichte van de groep die placebo als add-on bij insuline kreeg, met of zonder metformine. De verandering in HbA1c van de saxagliptinegroep (n=244) ten opzichte van placebo (n=124) was -0,4% in week 52.

Saxagliptine add-on combinatietherapie met metformine en een sulfonylureumderivaat

Een totaal van 257 patiënten met diabetes type 2 nam deel aan een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie naar de werkzaamheid en veiligheid van saxagliptine (5 mg eenmaal daags) in combinatie met metformine plus een sulfonylureumderivaat (SU) bij patiënten met een inadequate bloedglucoseregulatie ($HbA1c \geq 7\%$ and $\leq 10\%$). Saxagliptine (n=127) toonde significante verbeteringen in HbA1c en PPG ten opzichte van placebo (n=128). De HbA1c-verandering van saxagliptine ten opzichte van placebo was -0,7% in week 24.

Saxagliptine als add-on bij dapagliflozine plus metforminetherapie

In een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij patiënten met diabetes type 2 werd saxagliptine 5 mg als add-on-therapie vergeleken met placebo bij patiënten met HbA1c 7-10,5% behandeld met dapagliflozine (een SGLT2-remmer) en metformine. Patiënten die de initiële 24 weken durende studieperiode afmaakten, kwamen in aanmerking voor deelname aan een gecontroleerde 28 weken durende langetermijn studie-extensie (52 weken).

Patiënten behandeld met saxagliptine als add-on-therapie bij dapagliflozine en metformine (n=153) bereikten na 24 weken statistisch significant (p-waarde $< 0,0001$) grotere dalingen in HbA1c in vergelijking met de groep waarin placebo werd toegevoegd aan dapagliflozine plus metformine (n=162) (zie Tabel 5). Het effect

op HbA1c waargenomen in week 24 hield aan tot week 52. Het veiligheidsprofiel van saxagliptine als add-on bij dapagliflozine plus metformine in de langetermijnbehandelperiode was consistent met het profiel waargenomen in de 24 weken durende behandelperiode in deze studie en in de studie waarin saxagliptine en dapagliflozine gelijktijdig werden toegediend als add-on-therapie aan patiënten behandeld met metformine (hieronder beschreven).

Aantal patiënten dat HbA1c < 7% bereikte

Het aantal patiënten dat in week 24 HbA1c < 7% bereikte, lag met 35,3% hoger in de groep met saxagliptine 5 mg plus dapagliflozine plus metformine (95% BI [28,2, 42,4]) ten opzichte van de 23,1% in de groep met placebo plus dapagliflozine plus metformine (95% BI [16,9, 29,3]). Het effect op HbA1c waargenomen in week 24 hield aan tot 52.

Tabel 5 De belangrijkste resultaten met betrekking tot de werkzaamheid in placebogecontroleerde, combinatietherapiestudies van saxagliptine en metformine

	Gemiddeld baseline- HbA1c (%)	Gemiddelde verandering ¹ ten opzichte van baseline-HbA1c (%)	Placebogecorrigeerde, gemiddelde verandering van HbA1c (%) (95% CI)
Add-on /Initiële combinatie met metformine studies			
24 weken			
Saxa 5 mg per dag als add-on bij metformine; Studie CV181014 (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ²
Saxa 5 mg per dag initiële combinatie met metformine; Studie CV181039 ³ :			
Gehele populatie (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁴
Baseline-HbA1c ≥10% stratum (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) ⁵
12 weken			
Saxa 2,5 mg tweemaal daags als add-on bij metformine; Studie CV181080 (n=74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6, -0,1) ⁶
Add-on/combinatiestudies met aanvullende therapieën			
Add-on bij insuline (+/- metformine)			
Saxa 5 mg per dag; Studie CV181057:			
Gehele populatie (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) ²
24 weken			
Saxa 5 mg per dag add-on bij metformine plus een sulfonyleureumderivaat:			
Studie D1680L00006 (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9, -0,5) ²
Saxa 5 mg per dag add-on bij metformine plus dapagliflozine			
Studie CV181168 (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5, -0,2) ⁷

n=Gerandomiseerde patiënten

¹ Gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline gecorrigeerd voor de baselinewaarde (ANCOVA).

² p<0,0001 in vergelijking met placebo.

³ Metformine werd getitreerd van 500 tot 2000 mg per dag, voor zover dit verdragen werd.

⁴ Gemiddelde HbA1c-verandering is het verschil tussen de groep met saxagliptine 5 mg + metformine en de groep met alleen metformine (p<0,0001).

⁵ Gemiddelde HbA1c-verandering is het verschil tussen de groep met saxagliptine 5 mg + metformine en de groep met alleen metformine.

⁶ p-waarde = 0,0063 (vergelijkingen tussen groepen significant bij $\alpha = 0,05$)

⁷ Gemiddelde HbA1c-verandering is het verschil tussen de groep met saxagliptine 5 mg + dapagliflozine + metformine en de groep met dapagliflozine + metformine (p<0,0001).

Saxagliptine en dapagliflozine als add-on bij metforminetherapie

Een totaal van 534 volwassen patiënten met diabetes met diabetes type 2 en een inadequate bloedglucoseregulatie met metformine alleen (HbA1c 8% - 12%) nam deel aan een 24 weken durende

gerandomiseerde, dubbelblinde, met werkzame comparator gecontroleerde studie waarin de combinatie van saxagliptine en dapagliflozine als add-on bij metformine werd vergeleken met hetzij saxagliptine, hetzij dapagliflozine als add-on bij metformine. De patiënten werden gerandomiseerd naar een van drie dubbelblinde behandelgroepen en kregen ofwel saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg in combinatie met metformine, ofwel saxagliptine 5 mg en placebo in combinatie met metformine ofwel dapagliflozine 10 mg en placebo in combinatie met metformine.

De groep met saxagliptine plus dapagliflozine bereikte in week 24 significant grotere dalingen in HbA1c dan de groepen die enkel saxagliptine of dapagliflozine kregen (zie Tabel 6).

Tabel 6 HbA1c in week 24 in een studie met werkzame controle waarin de combinatie van saxagliptine en dapagliflozine als add-on bij metformine werd vergeleken met hetzij saxagliptine hetzij dapagliflozine als add-on bij metformine

Werkzaamheidsparameter	Saxagliptine 5 mg + dapagliflozine 10 mg + metformine N=179 ²	Saxagliptine 5 mg + metformine N=176 ²	Dapagliflozine 10 mg + metformine N=179 ²
HbA1c (%) in week 24¹			
Baseline (gemiddeld)	8,93	9,03	8,87
Verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde ³) (95% Betrouwbaarheidsinterval [BI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Verskil met saxagliptine + metformine (gecorrigeerd gemiddelde ³) (95% BI)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Verskil met dapagliflozine + metformine (gecorrigeerd gemiddelde ³) (95% BI)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹ LRM = Longitudinal repeated measures (met gebruik van waarden voor rescue-medicatie)

² Gerandomiseerde en behandelde patiënten met meting van de werkzaamheid bij de baseline en minimaal 1 meting na de baseline

³ Kleinstekwadratengemiddelde gecorrigeerd voor de baselinewaarde

⁴ p-waarde < 0,0001

⁵ p-waarde = 0,0166

Aantal patiënten dat HbA1c < 7% bereikt

In de combinatiegroep met saxagliptine en dapagliflozine bereikte 41,4% (95% BI [34,5, 48,2]) van de patiënten HbA1c-waarden lager dan 7% in vergelijking met 18,3% (95% BI [13,0, 23,5]) van de patiënten in de saxagliptinegroep en 22,2% (95% BI [16,1, 28,3]) van de patiënten in de dapagliflozinegroep.

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

SAVOR was een cardiovasculaire uitkomststudie bij 16.492 patiënten met HbA1C $\geq 6,5\%$ en $< 12\%$ (12.959 met vastgestelde cardiovasculaire aandoeningen; 3.533 met alleen meerdere risicofactoren) die werden gerandomiseerd naar saxagliptine (n=8.280) of placebo (n=8.212) in aanvulling op regionale standaardzorg voor HbA1c en cardiovasculaire risicofactoren. De studiepopulatie bevatte patiënten ≥ 65 jaar (n=8.561) en ≥ 75 jaar (n=2.330), met normale nierfunctie of milde nierinsufficiëntie (n=13 916) evenals matige (n=2.240) of ernstige (n=336) nierinsufficiëntie.

Het primaire eindpunt op veiligheid (non-inferioriteit) en werkzaamheid (superioriteit) was een samengesteld eindpunt, bestaand uit de tijd tot het eerste optreden van één van de volgende ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE): cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale ischemische beroerte.

Na een opvolging van gemiddeld 2 jaar behaalde de studie zijn primaire veiligheidseindpunt waarmee werd aangetoond dat saxagliptine, als toevoeging op bestaande achtergrondtherapie, het cardiovasculaire risico bij patiënten met diabetes type 2 niet verhoogt ten opzichte van placebo.

Er werd geen voordeel waargenomen met betrekking tot ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE) of mortaliteit ongeacht de oorzaak.

Tabel 7: Primaire en secundaire klinische eindpunten per behandelgroep in de SAVOR studie¹

Eindpunt	Saxagliptine (N=8.280)		Placebo (N=8.212)		Hazard Ratio (95% CI)²
	Proefpersonen met voorvallen n (%)	Voorval incidentie per 100 patiëntjaren	Proefpersonen met voorvallen n (%)	Voorval incidentie per 100 patiëntjaren	
Primair samengesteld eindpunt: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89; 1,12) ^{3,4,5}
Secundair samengesteld eindpunt: MACE-plus	1.059 (12,8)	6,72	1.034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11) ⁶
All-cause mortaliteit	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27) ⁶

1 Intent-to-treat-populatie

2 Hazard ratio gecorrigeerd voor baseline-nierfunctiecategorie en baseline-cardiovasculaire risicocategorie.

3 p-waarde <0,001 voor non-inferioriteit (gebaseerd op HR <1,3) ten opzichte van placebo

4 p-waarde = 0,99 voor superioriteit (gebaseerd op HR <1,0) ten opzichte van placebo

5 De voorvallen accumuleerden zich consistent in de tijd en de voorvalincidentie in de tijd verschilde voor saxagliptine niet opvallend van placebo

6 Significantie niet getest.

Eén component van het secundaire samengestelde eindpunt, ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen, kwam vaker voor in de saxagliptinegroep (3,5%) dan in de placebogroep (2,8%), met een nominaal statistische significantie in het voordeel van placebo [HR=1,27; (95% CI 1,07; 1,51); P=0,007]. Klinisch relevante factoren met een voorspellende waarde voor een verhoogd relatief risico bij behandeling met saxagliptine konden niet met zekerheid worden aangewezen. Proefpersonen met een verhoogd risico op ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen, ongeacht de toegewezen behandeling, konden geïdentificeerd worden door bekende risicofactoren voor hartfalen zoals een geschiedenis van hartfalen of een verminderde nierfunctie bij baseline. Proefpersonen op saxagliptine met een geschiedenis van hartfalen of een verminderde nierfunctie bij baseline vertoonden, ten opzichte van placebo, echter geen verhoogd risico op het primaire of secundaire samengestelde eindpunt of all-cause mortaliteit.

Een ander secundair eindpunt, mortaliteit ongeacht de oorzaak, werd in 5,1% van de saxagliptinegroep bereikt en in 4,6% van de placebogroep (zie Tabel 7). Cardiovasculair overlijden kwam evenredig voor in beide behandelgroepen. Er was een numerieke onevenredigheid in niet-cardiovasculair overlijden, met een hoger aantal voorvallen bij saxagliptine (1,8%) dan bij placebo (1,4%) [HR=1,27; (95% CI 1,00; 1,62); P=0,051].

In een verkennende analyse was het A1c lager voor saxagliptine ten opzichte van placebo.

Metformine

De prospectieve gerandomiseerde UKPDS- studie heeft het langetermijnvoordeel van intensieve bloedglucoseregulatie bij patiënten met diabetes type 2 aangetoond. Analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht behandeld met metformine na falen van alleen dieet toonde:

- een significante afname van het absolute risico van elke diabetes-gerelateerde complicatie in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1000 patiëntjaren) vergeleken met dieet alleen (43,3 voorvallen/1000 patiëntjaren), $p=0,0023$, en vergeleken met de gecombineerde sulfonyleureum- en insulinemonotherapiegroepen (40,1 voorvallen/1000 patiëntjaren), $p=0,0034$;
- een significante afname van het absolute risico van diabetes-gerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 12,7 voorvallen/1000 patiëntjaren, $p=0,017$;
- een significante afname van het absolute risico van totale mortaliteit: metformine 13,5 voorvallen/1000 patiëntjaren vergeleken met alleen dieet 20,6 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p=0,011$), en vergeleken met de gecombineerde sulfonyleureum- en insulinemonotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p=0,021$);
- een significante afname van het absolute risico van myocardiinfarct: metformine 11 voorvallen/1000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1000 patiëntjaren ($p=0,01$).

Oudere patiënten

In de SAVOR-studie waren de werkzaamheid en veiligheid binnen subpopulaties, ouderen >65 jaar en ouderen >75 jaar, consistent met de gegevens van de totale studiepopulatie.

GENERATION was een 52 weken durende studie naar de glucoseregulatie bij 720 oudere patiënten; de gemiddelde leeftijd was 72,6 jaar, 433 proefpersonen (60,1%) waren jonger dan 75 jaar en 287 proefpersonen (39,9%) waren 75 jaar of ouder. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat een HbA1c bereikte van <7%, zonder bevestigde of ernstige hypoglykemie. Er bleek geen verschil te zijn in het percentage responders: 37,9% (saxagliptine) en 38,2% (glimepiride) bereikte het primaire eindpunt. Een kleiner gedeelte van de patiënten in de saxagliptinegroep (44,7%), ten opzichte van de glimepiridegroep (54,7%), bereikte een HbA1c-doelstelling van 7,0%. Een kleiner gedeelte van de patiënten in de saxagliptinegroep (1,1%), ten opzichte van de glimepiridegroep (15,3%), ervoer een bevestigde of ernstige hypoglykemie.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Komboglyze in alle subgroepen van pediatrische patiënten met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De resultaten van bio-equivalentiestudies bij gezonde proefpersonen tonen aan dat het Komboglyze-combinatiepreparaat bio-equivalent is aan het gelijktijdig gebruik van de corresponderende doses saxagliptine en metforminehydrochloride als individuele tabletten.

De volgende informatie is een weergave van de farmacokinetische eigenschappen van de individuele werkzame bestanddelen van dit geneesmiddel.

Saxagliptine

De farmacokinetiek van saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet waren vergelijkbaar in gezonde proefpersonen en in patiënten met diabetes type 2.

Absorptie

Saxagliptine werd snel geabsorbeerd na orale toediening in nuchtere toestand. De maximale plasmaconcentraties (C_{max}) van saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet werden bereikt binnen

respectievelijk 2 en 4 uur ($T_{\max}$). De $C_{\max}$ en AUC-waarden van saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet namen evenredig toe met verhoging van de saxagliptinedosis, en deze dosisproportionaliteit werd waargenomen bij doses tot 400 mg. Na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 5 mg saxagliptine aan gezonde proefpersonen waren de gemiddelde plasma-AUC-waarden voor saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet respectievelijk 78 ng·u/ml en 214 ng·u/ml. De overeenkomstige plasma- $C_{\max}$ -waarden waren respectievelijk 24 ng/ml en 47 ng/ml. De variatiecoëfficiënten van de $C_{\max}$ en AUC van saxagliptine tussen de proefpersonen waren minder dan 12%.

De remming van plasma-DPP-4-activiteit door saxagliptine gedurende minstens 24 uur na orale toediening van saxagliptine is toe te schrijven aan de grote potentie, de hoge affiniteit en de langdurige binding op de actieve plaats.

Interactie met voedsel

Voedsel had een betrekkelijk bescheiden invloed op de farmacokinetiek van saxagliptine bij gezonde proefpersonen. Toediening met voedsel (een maaltijd met een hoog vetgehalte) resulteerde in geen verandering van de $C_{\max}$ van saxagliptine en in een 27% verhoging van de AUC vergeleken met de nuchtere toestand. De tijd die saxagliptine nodig had om de $C_{\max}$ ($T_{\max}$) te bereiken werd verhoogd met ongeveer 0,5 uur wanneer ingenomen met voedsel vergeleken met de nuchtere toestand. Deze veranderingen werden niet van klinische betekenis geacht.

Distributie

De *in vitro* eiwitbinding van saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet in menselijk serum is verwaarloosbaar. Daarom wordt verwacht dat veranderingen van bloedeiwitniveaus bij diverse ziektebeelden (bijvoorbeeld nier- of leverfunctiestoornissen) de werking van saxagliptine niet zullen veranderen.

Biotransformatie

De biotransformatie van saxagliptine wordt primair gemedieerd door cytochroom-P450 3A4/5 (CYP3A4/5). De belangrijkste metaboliet van saxagliptine is ook een selectieve, reversibele, competitieve DPP-4-remmer, half zo krachtig als saxagliptine.

Eliminatie

De gemiddelde terminale plasmahalfwaardetijden ($t_{1/2}$) van saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet zijn respectievelijk 2,5 en 3,1 uur, terwijl de gemiddelde halfwaardetijd voor remming van DPP-4 in plasma 26,9 uur was. Saxagliptine wordt geëlimineerd door zowel de nieren als de lever. Na een enkelvoudige 50 mg dosis van ^{14}C -saxagliptine werd 24%, 36% en 75% van de dosis uitgescheiden in de urine als respectievelijk saxagliptine, haar belangrijkste metaboliet, en totale radioactiviteit. De gemiddelde renale klaring van saxagliptine (~230 ml/min) was groter dan de gemiddelde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (~120 ml/min), wijzend op enige actieve renale uitscheiding. Voor de belangrijkste metaboliet waren de waarden van de renale klaring vergelijkbaar met de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid. In totaal werd 22% van de toegediende radioactiviteit teruggevonden in feces, wat overeenkomt met het gedeelte van de dosis saxagliptine die wordt uitgescheiden via gal en/of niet-opgenomen geneesmiddel vanuit het maagdarmkanaal.

Lineariteit

De $C_{\max}$ en AUC van saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet namen evenredig toe met de saxagliptinedosis. Bij herhaalde eenmaal daagse toediening werd bij geen enkel dosisniveau een merkbare opstapeling gezien van saxagliptine of haar belangrijkste metaboliet. Bij eenmaal daagse toediening van doses uiteenlopend van 2,5 tot 400 mg saxagliptine gedurende 14 dagen werd geen dosis- of tijdsafhankelijkheid gezien in de klaring van saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet.

Specifieke populaties

Nierfunctiestoornissen

Een open-label studie met enkelvoudige dosis werd uitgevoerd om de farmacokinetiek van een 10 mg orale dosis saxagliptine te onderzoeken bij proefpersonen met een verschillende mate van chronische nierfunctiestoornis vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie. In de studie werden

proefpersonen ingesloten met een nierfunctiestoornis geclassificeerd op basis van creatinineklaring als mild (GFR ongeveer ≥ 45 tot < 90 ml/min), matig (GFR ongeveer ≥ 30 tot < 45 ml/min), of ernstig (GFR ongeveer < 30 ml/min). De blootstellingen aan saxagliptine waren respectievelijk 1,2-, 1,4- en 2,1-maal hoger, en de blootstellingen aan BMS-510849 waren respectievelijk 1,7-, 2,9-, en 4,5-maal hoger dan die waargenomen bij proefpersonen met een normale nierfunctie.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met milde (Child-Pugh klasse A), matige (Child-Pugh klasse B), of ernstige (Child-Pugh klasse C) leverfunctiestoornis waren de blootstellingen aan saxagliptine respectievelijk 1,1-, 1,4- en 1,8-maal hoger, en waren de blootstellingen aan BMS-510849 respectievelijk 22%, 7% en 33% lager dan die waargenomen bij gezonde vrijwilligers.

Ouderen (≥ 65 jaar)

Oudere patiënten (65-80 jaar) hadden een circa 60% hogere saxagliptine-AUC dan jonge patiënten (18-40 jaar). Omdat dit niet klinisch relevant wordt geacht wordt geen dosisaanpassing van dit geneesmiddel aanbevolen alleen op basis van leeftijd.

Metformine

Absorptie

Na orale toediening heeft metformine een $t_{\max}$ van 2,5 uur. De absolute biologische beschikbaarheid van metformine na toediening van een tablet van 500 mg is ongeveer 50 tot 60% bij gezonde proefpersonen. Na orale toediening was de niet-geabsorbeerde fractie teruggevonden in de feces 20 tot 30%.

Na orale toediening is de metformineabsorptie verzadigbaar en onvolledig. Aangenomen wordt dat de farmacokinetiek van de metformineabsorptie niet-lineair is. Bij de gebruikelijke doses en doseringsschema's van metformine worden de steady state plasmaconcentraties binnen 24 tot 48 uur bereikt, deze zijn over het algemeen minder dan 1 $\mu\text{g/ml}$. Bij gecontroleerde klinische studies kwamen de maximale plasmaconcentraties van metformine ($C_{\max}$) niet boven 4 $\mu\text{g/ml}$, zelfs niet bij de maximumdoses.

Interactie met voedsel

Voedsel veroorzaakt een vermindering en een lichte vertraging van de absorptie van metformine. Na toediening van een dosis van 850 mg werd een afname van de piekplasmaconcentratie met 40% geconstateerd, een vermindering van 25% van de AUC en een verlenging van 35 minuten tot de piekplasmaconcentratie. De klinische relevantie van de verlaging van deze parameters is onbekend.

Distributie

De plasma-eiwitbinding is te verwaarlozen. Metformine verdeelt zich in de erythrocyten. De piekconcentratie in het bloed is lager dan in het plasma en verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De erythrocyten vertegenwoordigen hoogstwaarschijnlijk een secundair distributiecompartiment. Het gemiddelde verdelingsvolume ligt tussen 63 en 276 liter.

Biotransformatie

Metformine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij de mens is geen enkele metaboliet geïdentificeerd.

Eliminatie

De renale klaring van metformine is > 400 ml/min, dit geeft aan dat metformine wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na orale toediening is de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur. Bij een gestoorde nierfunctie is de renale klaring lager evenredig met de creatinineklaring, zo wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, hetgeen leidt tot verhoogde metforminespiegels in het plasma.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gelijktijdige toediening van saxagliptine en metformine

Een 3 maanden durende studie met honden en embryo-foetale ontwikkelingsstudies met ratten en konijnen zijn uitgevoerd met de combinatie saxagliptine en metformine.

Gelijktijdige toediening van saxagliptine en metformine bij zwangere ratten en konijnen, gedurende de periode van organogenese, was niet embryo-lethaal en ook niet teratogeen in beide soorten bij testdoses die bij ratten resulteerden in systemische blootstellingen (AUC) tot 100 en 10 keer de maximale aanbevolen dosis bij de mens (RHD; 5 mg saxagliptine respectievelijk 2000 mg metformine) en bij konijnen in 249 respectievelijk 1,1 keer de maximale RHD. Bij ratten bleef minimale ontwikkelingstoxiciteit beperkt tot een verhoogde incidentie van vertraagde ossificatie ("golvende ribben"); de samenhangende maternale toxiciteit bleef beperkt tot gewichtsafnames van 5-6% gedurende de periode van dag 13 tot dag 18 van de dracht en de bijbehorende afname van maternale voedselconsumptie. Bij konijnen werd de gecombineerde toediening door vele moederdieren slecht verdragen, resulterend in dood, moribundus of abortus. Echter onder de overlevende moeders met nageslacht dat kon worden beoordeeld was de maternale toxiciteit beperkt tot marginale afnames in lichaamsgewicht gedurende dag 21 tot dag 29 van de dracht; de bijkomende ontwikkelingstoxiciteit bij het nageslacht bleef beperkt tot afnames in het foetale lichaamsgewicht van 7% en een lage incidentie van vertraagde ossificatie van het foetale tongbeen.

Een 3 maanden durende studie werd uitgevoerd met honden met de combinatie van saxagliptine en metformine. Er werd geen combinatietoxiciteit waargenomen bij AUC-blootstellingen van 68 en 1,5 keer de RHD's van respectievelijk saxagliptine en metformine.

Er zijn geen dierstudies uitgevoerd met de gecombineerde werkzame bestanddelen in Komboglyze om carcinogeniteit, mutageniteit of een vermindering van de vruchtbaarheid te beoordelen. De volgende gegevens zijn gebaseerd op resultaten uit studies met alleen saxagliptine of alleen metformine.

Saxagliptine

Bij Cynomolgusapen veroorzaakte saxagliptine reversibele huidbeschadigingen (korsten, ulcera en necrose) aan de extremiteiten (staart, vingers, tenen, scrotum en/of neus) bij doses ≥ 3 mg/kg/dag. Het niveau waarbij geen effect optreedt (NOEL) voor wat betreft de huidbeschadigingen is 1 en 2 maal de menselijke blootstelling aan respectievelijk saxagliptine en de belangrijkste metaboliet bij de aanbevolen menselijke dosis (RHD) van 5 mg/dag.

De klinische relevantie van de huidbeschadigingen is onbekend, klinische correlaties met huidbeschadigingen bij apen werden echter niet waargenomen in klinische onderzoeken met saxagliptine bij de mens.

Gevallen van immuungerelateerde minimale, niet-progressieve lymfoïde hyperplasie van de milt, lymfeknopen en het beenmerg zonder nadelige gevolgen zijn gemeld bij alle soorten die zijn onderzocht bij blootstellingen vanaf 7-maal de RHD.

Saxagliptine veroorzaakte gastro-intestinale toxiciteit bij honden, waaronder bloederige/slijmerige feces en enteropathie bij hogere doses met een niveau waarbij geen effect optreedt van 4 en 2 maal de menselijke blootstelling aan respectievelijk saxagliptine en de belangrijkste metaboliet bij de RHD.

Saxagliptine was niet genotoxisch in een conventionele reeks genotoxiciteitsstudies *in vitro* en *in vivo*. In 2 jaar durende carcinogeniteitsbepalingen met muizen en ratten werd geen carcinogeen potentieel gezien.

Effecten op de fertiliteit werden waargenomen bij mannelijke en vrouwelijke ratten bij hoge doses die duidelijke verschijnselen van toxiciteit veroorzaakten. Saxagliptine was niet teratogeen bij elke dosis die bij ratten of konijnen is onderzocht. Bij hoge doses bij ratten veroorzaakte saxagliptine verminderde botvorming (een vertraging in de ontwikkeling) van het foetale bekken en verminderd foetaal lichaamsgewicht (bij optreden van maternale toxiciteit), met een NOEL van 303 en 30 maal de menselijke blootstelling aan respectievelijk saxagliptine en de belangrijkste metaboliet bij de RHD. Bij konijnen waren de effecten van saxagliptine beperkt tot kleine variaties aan het skelet die alleen werden waargenomen bij doses waarbij maternale toxiciteit optrad (NOEL van 158 en 224 maal de menselijke blootstelling aan respectievelijk saxagliptine en de belangrijkste metaboliet bij de RHD). In een pre- en postnatale ontwikkelingsstudie bij

ratten veroorzaakte saxagliptine een verminderd gewicht van de jongen bij doses waarbij maternale toxiciteit optrad, met een NOEL van 488 en 45 maal de menselijke blootstelling aan respectievelijk saxagliptine en de belangrijkste metaboliet bij de RHD. De effecten op het lichaamsgewicht van de nakomelingen werden gezien tot 92 en 120 dagen na de geboorte bij respectievelijk vrouwelijke en mannelijke ratten.

Metformine

Preklinische gegevens over metformine duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet, kern

povidon K30
magnesiumstearaat

Tablet, filmomhulling

Komboglyze 2,5 mg/850 mg, filmomhulde tabletten

polyvinylalcohol
macrogol 3350
titaniumdioxide (E171)
talk (E553b)
ijzeroxide rood (E172)
ijzeroxide geel (E172)

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg, filmomhulde tabletten

polyvinylalcohol
macrogol 3350
titaniumdioxide (E171)
talk (E553b)
ijzeroxide geel (E172)

Drukinkt:

schellak
indigokarmijn aluminiumlak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/Alu-blisterverpakking.

Verpakkingsgrootte van 14, 28, 56 en 60 filmomhulde tabletten in niet-geperforeerde blisterverpakking.

Combinatieverpakkingen met 112 (2 verpakkingen van 56) en 196 (7 verpakkingen van 28) filmomhulde tabletten in niet-geperforeerde blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootte van 60x1 filmomhulde tabletten in geperforeerde blisterverpakking geschikt voor eenheidsaflevering.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Komboglyze 2,5 mg/850 mg, filmomhulde tabletten

EU/1/11/731/001 28 filmomhulde tabletten

EU/1/11/731/002 56 filmomhulde tabletten

EU/1/11/731/003 60 filmomhulde tabletten

EU/1/11/731/004 112 (2 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten

EU/1/11/731/005 196 (7 verpakkingen van 28) filmomhulde tabletten

EU/1/11/731/006 60x1 filmomhulde tabletten

EU/1/11/731/013 14 filmomhulde tabletten

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg, filmomhulde tabletten

EU/1/11/731/007 28 filmomhulde tabletten

EU/1/11/731/008 56 filmomhulde tabletten

EU/1/11/731/009 60 filmomhulde tabletten

EU/1/11/731/010 112 (2 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten

EU/1/11/731/011 196 (7 verpakkingen van 28) filmomhulde tabletten

EU/1/11/731/012 60x1 filmomhulde tabletten

EU/1/11/731/014 14 filmomhulde tabletten

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 November 2011

Datum van laatste verlenging: 15 Juli 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP worden ingediend in de volgende gevallen:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg, filmomhulde tabletten

saxagliptine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 2,5 mg saxagliptine (als hydrochloride) en 850 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten

56 filmomhulde tabletten

60 filmomhulde tabletten

Combinatieverpakking: 112 (2 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten

Combinatieverpakking: 196 (7 verpakkingen van 28) filmomhulde tabletten

60x1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/731/001 28 filmomhulde tabletten
EU/1/11/731/002 56 filmomhulde tabletten
EU/1/11/731/003 60 filmomhulde tabletten
EU/1/11/731/004 112 (2 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten
EU/1/11/731/005 196 (7 verpakkingen van 28) filmomhulde tabletten
EU/1/11/731/006 60x1 filmomhulde tabletten
EU/1/11/731/013 14 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg, filmomhulde tabletten

saxagliptine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 2,5 mg saxagliptine (als hydrochloride) en 850 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

56 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een combinatieverpakking, mag niet afzonderlijk verkocht worden.
28 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een combinatieverpakking, mag niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (GEPERFOREERD/NIET-GEPERFOREERD)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Komboglyze 2,5 mg/850 mg tabletten
saxagliptine/metforminehydrochloride

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg, filmomhulde tabletten

saxagliptine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 2,5 mg saxagliptine (als hydrochloride) en 1000 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten

56 filmomhulde tabletten

60 filmomhulde tabletten

Combinatieverpakking: 112 (2 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten

Combinatieverpakking: 196 (7 verpakkingen van 28) filmomhulde tabletten

60x1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/731/007 28 filmomhulde tabletten
EU/1/11/731/008 56 filmomhulde tabletten
EU/1/11/731/009 60 filmomhulde tabletten
EU/1/11/731/010 112 (2 verpakkingen van 56) filmomhulde tabletten
EU/1/11/731/011 196 (7 verpakkingen van 28) filmomhulde tabletten
EU/1/11/731/012 60x1 filmomhulde tabletten
EU/1/11/731/014 14 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg, filmomhulde tabletten

saxagliptine/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 2,5 mg saxagliptine (als hydrochloride) en 1000 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

56 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een combinatieverpakking, mag niet afzonderlijk verkocht worden.
28 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een combinatieverpakking, mag niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (GEPERFOREERD/NIET-GEPERFOREERD)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg, tabletten

saxagliptine/metformine HCl

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Komboglyze 2,5 mg/850 mg, filmomhulde tabletten saxagliptine/metforminehydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Komboglyze en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Komboglyze en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Komboglyze bevat twee verschillende werkzame stoffen:

saxagliptine, behorende tot een groep van geneesmiddelen die DPP-4 (dipeptylpeptidase-4) remmers worden genoemd, en metformine, behorende tot een groep van geneesmiddelen die biguanides worden genoemd.

Beiden behoren tot een groep geneesmiddelen die orale anti-diabetica wordt genoemd.

Waarvoor wordt Komboglyze gebruikt?

Komboglyze wordt gebruikt bij de behandeling van een bepaalde vorm van diabetes die 'diabetes mellitus type 2' wordt genoemd.

Hoe werkt Komboglyze?

Saxagliptine en metformine werken samen om de hoeveelheid suiker in uw bloed onder controle te houden. Ze verhogen de hoeveelheid insuline na een maaltijd. Ook verlagen ze de hoeveelheid suiker die door uw lichaam wordt gemaakt. Samen met een dieet en lichaamsbeweging helpt dit om de hoeveelheid suiker in uw bloed te verlagen. Dit middel kan alleen worden gebruikt, of samen met andere geneesmiddelen tegen diabetes, inclusief insuline.

Om uw diabetes onder controle te houden moet u het dieet blijven volgen en doorgaan met bewegen, zelfs als u dit middel gebruikt. Het is dus belangrijk dat u het advies van uw arts over het dieet en lichaamsbeweging blijft volgen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige allergische (overgevoeligheds-) reactie gehad op vergelijkbare geneesmiddelen die uw bloedsuikergehalte verbeteren.

Symptomen van een ernstige allergische reactie kunnen zijn:

- uitslag.
- rode, gezwollen vlekken op de huid (netelroos).
- zwelling van gezicht, lippen, tong en keel waardoor ademen of slikken moeilijk kan zijn.

Als u deze klachten heeft, stop dan met het gebruik van Komboglyze en raadpleeg direct uw arts of verpleegkundige.

- U bent ooit in een diabetisch coma geraakt.
- U heeft ongereguleerde diabetes met bijvoorbeeld ernstige hyperglykemie (hoge bloedglucose), misselijkheid, braken, diarree, snel gewichtsverlies, lactaacidose (zie 'Risico op lactaacidose' hieronder) of ketoacidose. Ketoacidose is een toestand waarbij zogenaamde ketonlichamen zich in het bloed opstapelen, wat een diabetisch pre-coma tot gevolg kan hebben. De symptomen omvatten maagpijn, snelle en diepe ademhaling, slaperigheid of een ongewone fruitige geur van de adem.
- U heeft een sterk verminderde nierfunctie of problemen met uw lever.
- U heeft kortgeleden een hartaanval gehad, u lijdt aan hartfalen of u heeft ernstige problemen met uw bloedsomloop of moeilijkheden bij het ademen wat een teken kan zijn van problemen met uw hart.
- U heeft een ernstige ontsteking of u bent uitgedroogd (u heeft veel lichaamsvocht verloren).
- U geeft borstvoeding (zie ook de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding').
- U drinkt grote hoeveelheden alcohol (iedere dag of alleen zo nu en dan) (zie ook de rubriek 'Waarop moet u letten met alcohol?').

Als een van de bovenstaande omschrijvingen op u van toepassing is, dan mag u dit middel niet gebruiken. Als u het niet zeker weet, bespreek dit dan met uw arts of apotheker, voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Risico op lactaacidose

Komboglyze kan de zeer zeldzame, maar zeer ernstige bijwerking lactaacidose veroorzaken, met name als uw nieren niet goed werken. Het risico op ontwikkeling van lactaacidose is tevens verhoogd bij ongereguleerde diabetes, ernstige infecties, langdurig vasten of alcoholgebruik, uitdroging (zie verdere informatie hieronder), leverproblemen en medische aandoeningen waarbij een deel van het lichaam onvoldoende zuurstof heeft (zoals acute ernstige hartziekten).

Als één van de bovenstaande condities op u van toepassing is, dient u contact op te nemen met uw arts voor verder advies.

Stop tijdelijk met inname van Komboglyze bij een conditie die kan samenhangen met uitdroging

(aanzienlijk verlies van lichaamsvloeistoffen), zoals ernstig braken, diarree, koorts, blootstelling aan hitte of als u minder vocht dan normaal drinkt. Neem contact op met uw arts voor verder advies.

Stop met inname van Komboglyze en neem onmiddellijk contact op met uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u last krijgt van één of meer symptomen van lactaacidose, aangezien deze toestand kan leiden tot coma.

Symptomen van lactaacidose omvatten:

- overgeven
- buikpijn
- spierkrampen
- een algemeen gevoel van malaise met ernstige vermoeidheid
- moeite met ademhaling
- verminderde lichaamstemperatuur en hartslag

Lactaacidose is een medische noodtoestand en moet in het ziekenhuis behandeld worden.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts voor verdere instructies als:

- Bekend is dat u een genetisch overgeërfde ziekte heeft die de mitochondriën (de delen in cellen die energie produceren) aantast, zoals het MELAS-syndroom (mitochondriale encefalomyopathie, lactaacidose en beroerteachtige episodes) of van moederszijde overgeërfde diabetes en doofheid (MIDD).

- U een van de volgende klachten heeft nadat u met metformine bent begonnen: epileptische aanvallen, verminderde vaardigheden die met het verstand te maken hebben (bijvoorbeeld leren en onthouden), moeite met lichamelijke bewegingen, klachten die duiden op beschadiging van zenuwen (bijvoorbeeld pijn of gevoelloosheid), migraine en doofheid.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- Als u diabetes type 1 heeft (uw lichaam produceert geen insuline). Dit middel mag niet worden gebruikt om deze aandoening te behandelen.
- Als u een aandoening aan de alvleesklier (pancreas) heeft of heeft gehad.
- Als u insuline gebruikt of een antidiabeticum dat 'sulfonylureum' wordt genoemd. Mogelijk zal uw arts uw dosering insuline of sulfonylureum willen verlagen, wanneer u een van deze middelen samen met dit middel gebruikt, om te voorkomen dat uw bloedsuiker te laag wordt.
- Als u in het verleden allergische reacties heeft gehad op andere geneesmiddelen die de hoeveelheid suiker in uw bloed reguleren.
- Als u een aandoening heeft of geneesmiddelen gebruikt die de weerstand van uw lichaam tegen ontstekingen vermindert.
- Als u ooit last heeft gehad van hartfalen of als u andere risicofactoren heeft voor het ontwikkelen van hartfalen, zoals problemen met uw nieren. Uw arts zal u de verschijnselen en symptomen van hartfalen uitleggen. U moet onmiddellijk uw arts, apotheker of verpleegkundige bellen als u deze symptomen ervaart. De symptomen kunnen onder andere zijn, maar zijn niet beperkt tot, een toenemende kortademigheid, snelle toename van gewicht en opzwellen van de voeten (voetoedeem).

Als u een grote operatie moet ondergaan, moet u stoppen met inname van Komboglyze tijdens en gedurende een periode na de ingreep. Uw arts zal beslissen wanneer u moet stoppen en wanneer u uw behandeling met Komboglyze moet hervatten.

Huidbeschadigingen zijn een vaak voorkomende complicatie van diabetes. Van saxagliptine en andere geneesmiddelen die tot dezelfde groep behoren is bekend dat ze soms huiduitslag veroorzaken. Het wordt aangeraden om het advies van uw arts of verpleegkundige over de verzorging van uw huid en voeten op te volgen. Neem contact op met uw arts als u blaren op uw huid heeft, omdat dit een teken kan zijn van een aandoening die bulleus pemfigoïd wordt genoemd. Uw arts kan u vragen uw behandeling met Komboglyze te stoppen.

Als een van de bovenstaande omschrijvingen op u van toepassing is, of als u dit niet zeker weet, vraag dan uw arts of apotheker om advies voordat u dit middel gebruikt.

Het testen of controleren van uw nieren

Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel zal uw arts uw nierfunctie ten minste éénmaal per jaar controleren of vaker als u ouder bent en/of als u een verslechterde nierfunctie heeft.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Komboglyze wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid bij gebruik door kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Als het noodzakelijk is dat u een joodhoudend contrastmiddel in het bloed krijgt ingespoten, bijvoorbeeld voor een röntgenfoto of een scan, moet u voor of op het moment van de injectie stoppen met Komboglyze. Uw arts zal beslissen wanneer u moet stoppen en wanneer u uw behandeling met Komboglyze moet hervatten.

Gebruikt u naast Komboglyze nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Dan heeft u mogelijk vaker bloedglucose- en nierfunctietesten nodig, of uw arts moet mogelijk uw Komboglyze dosis aanpassen.

Het is met name belangrijk om het volgende te melden:

- cimetidine; een geneesmiddel dat wordt gebruikt om maagproblemen te behandelen.
- ketoconazol; dit wordt gebruikt om schimmelinfecties te behandelen.
- luchtwegverwijders (bèta-2-agonisten); deze worden gebruikt om astma te behandelen.
- diltiazem; dit wordt gebruikt om een te hoge bloeddruk te behandelen.
- rifampicine; dit is een antibioticum dat wordt gebruikt bij de behandeling van infecties zoals tuberculose.
- corticosteroïden; dit zijn geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van ontstekingen bij ziektes zoals astma en artritis.
- carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne, dit zijn geneesmiddelen die worden gebruikt om epileptische aanvallen (toevallen) te behandelen of om langdurige pijn te bestrijden.
- geneesmiddelen om de urineaanmaak te verhogen (diuretica).
- geneesmiddelen om pijn en ontsteking te behandelen (NSAID's en COX-2 remmers, zoals ibuprofen en celecoxib).
- bepaalde geneesmiddelen om hoge bloeddruk te behandelen (ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten).

Als u een van de bovenstaande geneesmiddelen gebruikt, of als u hierover twijfelt, vraag dan uw arts of apotheker om advies voordat u dit middel gebruikt.

Waarop moet u letten met alcohol

Vermijd overmatige inname van alcohol als u Komboglyze gebruikt, aangezien dit het risico op lactatacidose kan verhogen (zie rubriek 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').

Zwangerschap en borstvoeding

Als u zwanger bent of als u zwanger wilt worden, dan mag u dit middel niet gebruiken. Dit is omdat dit middel mogelijk een schadelijk effect kan hebben op uw baby.

Als u borstvoeding geeft, of als u van plan bent om borstvoeding te gaan geven, mag u dit middel niet gebruiken. Dit is omdat bij de mens kleine hoeveelheden metformine in de moedermelk terechtkomen.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Saxagliptine en metformine hebben een verwaarloosbare invloed op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen. Hypoglykemie kan invloed hebben op uw rijvaardigheid, uw vermogen om machines te bedienen of om veilig uw werk uit te oefenen en er bestaat een risico op hypoglykemie wanneer u dit middel gebruikt in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze hypoglykemie veroorzaken, zoals insuline en sulfonyleureumderivaten.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als uw arts Komboglyze voorschrijft samen met een sulfonyleureum of insuline, vergeet dan niet om het sulfonyleureum of de insuline te gebruiken zoals uw arts heeft uitgelegd. Zo bereikt u het beste resultaat voor uw gezondheid.

Hoeveel moet u innemen?

- De hoeveelheid van Komboglyze die u moet innemen hangt af van uw aandoening en de hoeveelheid metformine en/of losse tabletten saxagliptine en metformine die u momenteel gebruikt. Uw arts zal u precies vertellen welke dosis van Komboglyze u moet innemen.
- De aanbevolen dosering is tweemaal per dag één tablet.

Als u een verminderde nierfunctie heeft, kan uw arts een lagere dosis voorschrijven.

Hoe moet u dit middel innemen?

- Neem dit geneesmiddel in via de mond.
- Innemen met een maaltijd vermindert de kans op maagklachten.

Dieet en beweging

Om uw diabetes onder controle te houden moet u doorgaan met uw dieet en met lichaamsbeweging, zelfs als u dit geneesmiddel gebruikt. Het is dus belangrijk dat u het advies van uw arts of verpleegkundige over het dieet en lichaamsbeweging blijft volgen. In het bijzonder als u een dieet volgt voor diabetici om uw gewicht onder controle te krijgen dan moet u hiermee doorgaan terwijl u dit middel gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Komboglyze-tabletten heeft ingenomen dan dat u had moeten innemen, vraag dan direct uw arts om advies of ga meteen naar een ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u bent vergeten om een dosis van Komboglyze in te nemen, neem deze dan op het moment dat u het zich herinnert. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, sla dan de gemiste dosis over en neem de volgende dosis op het normale tijdstip.
- Neem geen dubbele dosis van Komboglyze om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Blijf Komboglyze gebruiken totdat uw arts u vertelt om te stoppen. Dit helpt u om uw bloedsuiker onder controle te houden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop met het innemen van Komboglyze en ga direct naar uw arts als u één van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt:

- **Lactatacidose**, Komboglyze kan de zeer zeldzame, maar ernstige bijwerking lactatacidose veroorzaken (kan zich voordoen bij maximaal 1 op de 10.000 personen, zie rubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’). Als dit gebeurt, moet u **direct stoppen met het innemen van Komboglyze en onmiddellijk contact opnemen met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis**, aangezien lactatacidose tot coma kan leiden.
- **Ernstige en aanhoudende buikpijn** (in de buurt van uw maag) die mogelijk uitstraalt naar uw rug, gecombineerd met misselijkheid en overgeven. Dit kan namelijk een signaal zijn van een ontstoken alvleesklier (pancreatitis).

U moet uw arts bellen als u de volgende bijwerking ervaart:

- ernstige gewrichtspijn

Andere bijwerkingen van Komboglyze zijn onder meer:

Vaak (kan voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- spierpijn (myalgie)

- overgeven of een slechte spijsvertering (dyspepsie)
- infectie van de urinewegen (urineweginfectie)
- infectie van de bovenste luchtwegen
- ontstoken neus of keel, zoals bij een verkoudheid of bij een zere keel
- ontstoken maag (gastritis) of ingewanden, soms veroorzaakt door een infectie (gastro-enteritis)
- infectie van de bijholten (sinussen), soms met een pijnlijk en opgezwollen gevoel achter de wangen en ogen (sinusitis)
- winderigheid
- duizeligheid
- vermoeidheid

Soms (kan voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers)

- gewrichtspijn (artralgie)
- erectiestoornis (erectiele disfunctie)

Bijwerkingen die werden waargenomen bij gebruik van alleen saxagliptine:

Vaak

- duizeligheid
- vermoeidheid (fatigatio)

Bijwerkingen die werden waargenomen bij gebruik van alleen saxagliptine of een combinatie van saxagliptine en een ander geneesmiddel:

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- obstipatie
- blaren op de huid (bulleus pemfigoïd)

Sommige patiënten vertoonden een kleine afname in het aantal van een bepaalde soort witte bloedcellen (lymfocyten) tijdens een bloedonderzoek als alleen saxagliptine of een combinatie van saxagliptine en een ander geneesmiddel was gebruikt. Verder rapporteerden sommige patiënten huiduitslag en huidreacties (overgevoeligheid) tijdens het gebruik van saxagliptine.

Nadat er officiële toestemming was verkregen om saxagliptine te mogen gebruiken, zijn er aanvullende bijwerkingen gerapporteerd, waaronder ernstige overgevoeligheidsreacties (anafylaxie), opzwellen van het gezicht, lippen, tong en keel wat moeilijkheden met ademen of slikken kan veroorzaken. Als u een allergische reactie heeft, stop dan het gebruik van dit middel en raadpleeg onmiddellijk uw arts. Uw arts kan u dan een geneesmiddel geven om de overgevoeligheid te behandelen en een ander geneesmiddel voor uw diabetes.

Bijwerkingen die werden waargenomen bij gebruik van alleen metformine:

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- misselijkheid, overgeven
- diarree of maagpijn
- verminderde eetlust

Vaak

- een metaalsmaak in de mond
- minder of weinig vitamine B₁₂ in het bloed (symptomen kunnen zijn: extreme vermoeidheid (moeheid), een pijnlijke en rode tong (glossitis), tintelend en prikkelend gevoel (paresthesie) of een bleke of gele huid). Uw arts kan onderzoeken waar uw symptomen vandaan komen. Sommige van deze symptomen kunnen namelijk ook veroorzaakt worden door diabetes of andere gezondheidsproblemen die hier niets mee te maken hebben.

Zeer zelden

- leveraandoeningen (hepatitis)
- roodheid van de huid (uitslag) of jeuk

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt ook bijwerkingen rechtstreeks melden via het **nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking is beschadigd, of als er tekenen zijn dat er met de verpakking is geknoeid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn saxagliptine en metforminehydrochloride. Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg saxagliptine (als hydrochloride) en 850 mg metforminehydrochloride.

De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn:

- Tabletkern: povidon K30, magnesiumstearaat.
- Filmomhulling: polyvinylalcohol, macrogol 3350, titaniumdioxide (E171), talk (E553b), ijzeroxide rood (E172), ijzeroxide geel (E172).
- Drukinkt: schellak, indigokarmijn aluminiumlak (E132).

Hoe ziet Komboglyze eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten zijn lichtbruine tot bruine, ronde tabletten met de tekst “2.5/850” op één zijde en de tekst “4246” op de andere zijde in blauwe inkt gedrukt.
- Komboglyze is beschikbaar in blisterverpakkingen van aluminiumfolie. De verpakkingsgrootten zijn 14, 28, 56 en 60 filmomhulde tabletten in niet-geperforeerde blisterverpakkingen, combinatieverpakkingen met 112 (2 verpakkingen van 56) en 196 (7 verpakkingen van 28) filmomhulde tabletten in niet-geperforeerde blisterverpakkingen en er is een verpakking van 60x1 filmomhulde tabletten, in geperforeerde blisterverpakkingen met eenheidsdoses.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht in uw land.

Houder van de vergunning

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

Slovenija

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

Ísland

Vistor
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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg, filmomhulde tabletten saxagliptine/metforminehydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Komboglyze en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Komboglyze en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Komboglyze bevat twee verschillende werkzame stoffen:

saxagliptine, behorende tot een groep geneesmiddelen die DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4)-remmers worden genoemd, en metformine, behorende tot een groep geneesmiddelen die biguanides worden genoemd.

Beiden behoren tot een groep geneesmiddelen die orale anti-diabetica wordt genoemd.

Waarvoor wordt Komboglyze gebruikt?

Komboglyze wordt gebruikt bij de behandeling van een bepaalde vorm van diabetes die 'diabetes mellitus type 2' wordt genoemd.

Hoe werkt Komboglyze?

Saxagliptine en metformine werken samen om de hoeveelheid suiker in uw bloed onder controle te houden. Ze verhogen de hoeveelheid insuline na een maaltijd. Ook verlagen ze de hoeveelheid suiker die door uw lichaam wordt gemaakt. Samen met een dieet en lichaamsbeweging helpt dit om de hoeveelheid suiker in uw bloed te verlagen. Dit middel kan alleen worden gebruikt of samen met andere geneesmiddelen tegen diabetes, inclusief insuline.

Om uw diabetes onder controle te houden moet u het dieet blijven volgen en doorgaan met bewegen, zelfs als u dit middel gebruikt. Het is dus belangrijk dat u het advies van uw arts over het dieet en lichaamsbeweging blijft volgen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige allergische (overgevoeligheid) reactie gehad op vergelijkbare geneesmiddelen die uw bloedsuikergehalte verbeteren.

Symptomen van een ernstige allergische reactie kunnen zijn:

- uitslag.
- rode gezwollen vlekken op de huid (netelroos).
- zwelling van gezicht, lippen, tong en keel waardoor ademen of slikken moeilijk kan zijn.

Als u deze klachten heeft, stop dan met het gebruik van Komboglyze en raadpleeg direct uw arts of verpleegkundige.

- U bent ooit in een diabetisch coma geraakt.
- U heeft ongereguleerde diabetes met bijvoorbeeld ernstige hyperglykemie (hoge bloedglucose), misselijkheid, braken, diarree, snel gewichtsverlies, lactaacidose (zie 'Risico op lactaacidose' hieronder) of ketoacidose. Ketoacidose is een toestand waarbij zogenaamde ketonlichamen zich in het bloed opstapelen, wat een diabetisch pre-coma tot gevolg kan hebben. De symptomen omvatten maagpijn, snelle en diepe ademhaling, slaperigheid of een ongewone fruitige geur van de adem.
- U heeft een sterk verminderde nierfunctie of problemen met uw lever.
- U heeft kortgeleden een hartaanval gehad, u lijdt aan hartfalen of u heeft ernstige problemen met uw bloedsomloop of moeilijkheden bij het ademen wat een teken kan zijn van problemen met uw hart.
- U heeft een ernstige ontsteking of als u bent uitgedroogd (u heeft veel lichaamsvocht verloren).
- U geeft borstvoeding (zie ook de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding').
- U drinkt grote hoeveelheden alcohol (iedere dag of alleen zo nu en dan) (zie ook de rubriek 'Waarop moet u letten met alcohol?').

Als een van de bovenstaande omschrijvingen op u van toepassing is, dan mag u dit middel niet gebruiken. Als u het niet zeker weet, bespreek dit dan met uw arts of apotheker, voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Risico op lactaacidose

Komboglyze kan de zeer zeldzame, maar zeer ernstige bijwerking lactaacidose veroorzaken, met name als uw nieren niet goed werken. Het risico op ontwikkeling van lactaacidose is tevens verhoogd bij ongereguleerde diabetes, ernstige infecties, langdurig vasten of alcoholgebruik, uitdroging (zie verdere informatie hieronder), leverproblemen en medische aandoeningen waarbij een deel van het lichaam onvoldoende zuurstof heeft (zoals acute ernstige hartziekten).

Als één van de bovenstaande condities op u van toepassing is, dient u contact op te nemen met uw arts voor verder advies.

Stop tijdelijk met inname van Komboglyze bij een conditie die kan samenhangen met uitdroging

(aanzienlijk verlies van lichaamsvloeistoffen), zoals ernstig braken, diarree, koorts, blootstelling aan hitte of als u minder vocht dan normaal drinkt. Neem contact op met uw arts voor verder advies.

Stop met inname van Komboglyze en neem onmiddellijk contact op met uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u last krijgt van één of meer symptomen van lactaacidose, aangezien deze toestand kan leiden tot coma.

Symptomen van lactaacidose omvatten:

- overgeven
- buikpijn
- spierkrampen
- een algemeen gevoel van malaise met ernstige vermoeidheid
- moeite met ademhaling
- verminderde lichaamstemperatuur en hartslag

Lactaacidose is een medische noodtoestand en moet in het ziekenhuis behandeld worden.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts voor verdere instructies als:

- Bekend is dat u een genetisch overgeërfde ziekte heeft die de mitochondriën (de delen in cellen die energie produceren) aantast, zoals het MELAS-syndroom (mitochondriale encefalomyopathie, lactaacidose en beroerteachtige episodes) of van moederszijde overgeërfde diabetes en doofheid (MIDD).

- U een van de volgende klachten heeft nadat u met metformine bent begonnen: epileptische aanvallen, verminderde vaardigheden die met het verstand te maken hebben (bijvoorbeeld leren en onthouden), moeite met lichamelijke bewegingen, klachten die duiden op beschadiging van zenuwen (bijvoorbeeld pijn of gevoelloosheid), migraine en doofheid.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Komboglyze gebruikt:

- Als u diabetes type 1 heeft (uw lichaam produceert geen insuline). Dit middel mag niet worden gebruikt om deze aandoening te behandelen.
- Als u een aandoening aan de alvleesklier (pancreas) heeft of heeft gehad.
- Als u insuline gebruikt of een antidiabeticum dat 'sulfonylureum' wordt genoemd. Mogelijk zal uw arts u vertellen om minder insuline of sulfonylureum te gebruiken wanneer u een van deze middelen samen met dit middel gebruikt, zo wordt voorkomen dat uw bloedsuiker te laag wordt.
- Als u in het verleden allergische reacties heeft gehad op andere geneesmiddelen die de hoeveelheid suiker in uw bloed reguleren.
- Als u een aandoening heeft of geneesmiddelen gebruikt die de weerstand van uw lichaam tegen ontstekingen vermindert.
- Als u ooit last heeft gehad van hartfalen of als u andere risicofactoren heeft voor het ontwikkelen van hartfalen, zoals problemen met uw nieren. Uw arts zal u de verschijnselen en symptomen van hartfalen uitleggen. U moet onmiddellijk uw arts, apotheker of verpleegkundige bellen als u deze symptomen ervaart. De symptomen kunnen onder andere zijn, maar zijn niet beperkt tot, een toenemende kortademigheid, snelle toename van gewicht en opzwellen van de voeten (voetoeдем).

Als u een grote operatie moet ondergaan, moet u stoppen met inname van Komboglyze tijdens en gedurende een periode na de ingreep. Uw arts zal beslissen wanneer u moet stoppen en wanneer u uw behandeling met Komboglyze moet hervatten.

Huidbeschadigingen zijn een vaak voorkomende complicatie van diabetes. Van saxagliptine en andere geneesmiddelen die tot dezelfde groep behoren is bekend dat ze soms huiduitslag veroorzaken. Het wordt aangeraden om het advies van uw arts of verpleegkundige over de verzorging van uw huid en voeten op te volgen. Neem contact op met uw arts als u blaren op uw huid heeft, omdat dit een teken kan zijn van een aandoening die bulleus pemfigoïd wordt genoemd. Uw arts kan u vragen uw behandeling met Komboglyze te stoppen.

Als een van de bovenstaande omschrijvingen op u van toepassing is, of als u dit niet zeker weet, vraag dan uw arts of apotheker om advies voordat u dit middel gebruikt.

Het testen of controleren van uw nieren

Tijdens behandeling met dit geneesmiddel zal uw arts uw nierfunctie ten minste éénmaal per jaar controleren of vaker als u ouder bent en/of als u een verslechterde nierfunctie heeft.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Komboglyze wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid bij gebruik door kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Als het noodzakelijk is dat u een joodhoudend contrastmiddel in het bloed krijgt ingespoten, bijvoorbeeld voor een röntgenfoto of een scan, moet u voor of op het moment van de injectie stoppen met Komboglyze. Uw arts zal beslissen wanneer u moet stoppen en wanneer u uw behandeling met Komboglyze moet hervatten.

Gebruikt u naast Komboglyze nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Dan heeft u mogelijk vaker bloedglucose- en nierfunctietesten nodig, of uw arts moet mogelijk uw Komboglyze dosis aanpassen.

Het is met name belangrijk om het volgende te melden:

- cimetidine; een geneesmiddel dat wordt gebruikt om maagproblemen te behandelen.
- ketoconazol; dit wordt gebruikt om schimmelinfecties te behandelen.
- luchtwegverwijders (bèta-2-agonisten); deze worden gebruikt om astma te behandelen.
- diltiazem; dit wordt gebruikt om een te hoge bloeddruk te behandelen.
- rifampicine; dit is een antibioticum dat wordt gebruikt bij de behandeling van infecties zoals tuberculose.
- corticosteroïden; dit zijn geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van ontstekingen bij ziektes zoals astma en artritis.
- carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne; dit zijn geneesmiddelen die worden gebruikt om epileptische aanvallen (toevallen) te behandelen of om langdurige pijn te bestrijden.
- geneesmiddelen om de urineaanmaak te verhogen (diuretica).
- geneesmiddelen om pijn en ontstekingen te behandelen (NSAID's en COX-2 remmers, zoals ibuprofen en celecoxib).
- bepaalde geneesmiddelen om hoge bloeddruk te behandelen (ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten).

Als u een van de bovenstaande geneesmiddelen gebruikt, of als u hierover twijfelt, vraag dan uw arts of apotheker om advies voordat u dit middel gebruikt.

Waarop moet u letten met alcohol

Vermijd overmatige inname van alcohol als u Komboglyze gebruikt, aangezien dit het risico op lactatacidose kan verhogen (zie rubriek 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').

Zwangerschap en borstvoeding

Als u zwanger bent of als u zwanger wilt worden, dan mag u dit middel niet gebruiken. Dit is omdat dit middel mogelijk een schadelijk effect kan hebben op uw baby.

Als u borstvoeding geeft, of als u van plan bent om borstvoeding te gaan geven, mag u dit middel niet gebruiken. Dit is omdat bij de mens kleine hoeveelheden metformine in de moedermelk terechtkomen.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Saxagliptine en metformine hebben een verwaarloosbare invloed op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen. Hypoglykemie kan invloed hebben op uw rijvaardigheid, uw vermogen om machines te bedienen of om veilig uw werk uit te oefenen en er bestaat een risico op hypoglykemie wanneer u dit middel gebruikt in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze hypoglykemie veroorzaken, zoals insuline en sulfonylureumderivaten.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als uw arts Komboglyze voorschrijft samen met een sulfonylureum of insuline, vergeet dan niet om het sulfonylureum of de insuline te gebruiken zoals uw arts heeft uitgelegd, zo bereikt u het beste resultaat voor uw gezondheid.

Hoeveel moet u innemen?

- De hoeveelheid van Komboglyze die u moet innemen hangt af van uw aandoening en de hoeveelheid metformine en/of losse tabletten saxagliptine en metformine die u momenteel gebruikt. Uw arts zal u precies vertellen welke dosis van Komboglyze u moet innemen.
- De aanbevolen dosering is tweemaal per dag één tablet.

Als u een verminderde nierfunctie heeft, kan uw arts een lagere dosis voorschrijven.

Hoe moet u dit middel innemen?

- Neem dit geneesmiddel in via de mond.
- Innemen met een maaltijd vermindert de kans op maagklachten.

Dieet en beweging

Om uw diabetes onder controle te houden moet u doorgaan met uw dieet en met lichaamsbeweging, zelfs als u dit geneesmiddel gebruikt. Het is dus belangrijk dat u het advies van uw arts of verpleegkundige over het dieet en lichaamsbeweging blijft volgen. In het bijzonder als u een dieet volgt voor diabetici om uw gewicht onder controle te krijgen dan moet u hiermee doorgaan terwijl u dit middel gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Komboglyze tabletten heeft ingenomen dan dat u had moeten innemen, vraag dan direct uw arts om advies of ga meteen naar een ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u bent vergeten om een dosis van Komboglyze in te nemen, neem deze dan op het moment dat u het zich herinnert. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, sla dan de gemiste dosis over en neem de volgende dosis op het normale tijdstip.
- Neem geen dubbele dosis van Komboglyze om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Blijf Komboglyze gebruiken totdat uw arts u vertelt om te stoppen. Dit helpt u om uw bloedsuiker onder controle te houden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop met het innemen van Komboglyze en ga direct naar uw arts als u één van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt:

- **Lactatacidose**, Komboglyze kan de zeer zeldzame, maar ernstige bijwerking lactatacidose veroorzaken (kan zich voordoen bij maximaal 1 op de 10.000 personen, zie rubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’). Als dit gebeurt, moet u **direct stoppen met het innemen van Komboglyze en onmiddellijk contact opnemen met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis**, aangezien lactatacidose tot coma kan leiden.
- **Ernstige en aanhoudende buikpijn** (in de buurt van uw maag) die mogelijk uitstraalt naar uw rug, gecombineerd met misselijkheid en overgeven. Dit kan namelijk een signaal zijn van een ontstoken alvleesklier (pancreatitis).

U moet uw arts bellen als u de volgende bijwerking ervaart:

- ernstige gewrichtspijn

Andere bijwerkingen van Komboglyze zijn onder meer:

Vaak (kan voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- spierpijn (myalgie)
- overgeven of een slechte spijsvertering (dyspepsie)
- infectie van de urinewegen (urineweginfectie)

- infectie van de bovenste luchtwegen
- ontstoken neus of keel, zoals bij een verkoudheid of bij een zere keel
- ontstoken maag (gastritis) of ingewanden, soms veroorzaakt door een infectie (gastro-enteritis)
- infectie van de bijholten (sinussen), soms met een pijnlijk en opgezwollen gevoel achter de wangen en ogen (sinusitis)
- winderigheid
- duizeligheid
- vermoeidheid

Soms (kan voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers)

- gewrichtspijn (artralgie)
- erectiestoornis (erectiele disfunctie)

Bijwerkingen die werden waargenomen bij gebruik van alleen saxagliptine:

Vaak

- duizeligheid
- vermoeidheid (fatigatio)

Bijwerkingen die werden waargenomen bij gebruik van alleen saxagliptine of een combinatie van saxagliptine en een ander geneesmiddel:

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- obstipatie
- blaren op de huid (bulleus pemfigoïd)

Sommige patiënten vertoonden een kleine afname in het aantal van een bepaald soort witte bloedcellen (lymfocyten) tijdens een bloedonderzoek als alleen saxagliptine of een combinatie van saxagliptine en een andere geneesmiddel was gebruikt. Verder rapporteerden sommige patiënten huiduitslag en huidreacties (overgevoeligheid) tijdens het gebruik van saxagliptine.

Nadat er officiële toestemming was verkregen om saxagliptine te mogen gebruiken, zijn er aanvullende bijwerkingen gerapporteerd, waaronder ernstige overgevoelighedsreacties (anafylaxie), opzwellen van het gezicht, lippen, tong en keel wat moeilijkheden met ademen of slikken kan veroorzaken. Als u een allergische reactie heeft, stop dan het gebruik van dit middel en raadpleeg onmiddellijk uw arts. Uw arts kan u dan een geneesmiddel geven om de overgevoeligheid te behandelen en een ander geneesmiddel voor uw diabetes.

Bijwerkingen die werden waargenomen bij gebruik van alleen metformine:

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- misselijkheid, overgeven
- diarree of maagpijn
- verminderde eetlust

Vaak

- een metaalsmaak in de mond
- minder of weinig vitamine B₁₂ in het bloed (symptomen kunnen zijn: extreme vermoeidheid (moeheid), een pijnlijke en rode tong (glossitis), tintelend en prikkelend gevoel (paresthesie) of een bleke of gele huid). Uw arts kan onderzoeken waar uw symptomen vandaan komen. Sommige van deze symptomen kunnen namelijk ook veroorzaakt worden door diabetes of andere gezondheidsproblemen die hier niets mee te maken hebben.

Zeer zelden

- leveraandoeningen (hepatitis)
- roodheid van de huid (uitslag) of jeuk

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt ook bijwerkingen rechtstreeks melden via het [nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking is beschadigd, of als er tekenen zijn dat er met de verpakking is geknoeid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn saxagliptine en metforminehydrochloride. Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg saxagliptine (als hydrochloride) en 1000 mg metforminehydrochloride.

De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn:

- Tabletkern: povidon K30, magnesiumstearaat.
- Filmomhulling: polyvinylalcohol, macrogol 3350, titaniumdioxide (E171), talk (E553b), ijzeroxide geel (E172).
- Drukinkt: schellak, indigokarmijn aluminiumlak (E132).

Hoe ziet Komboglyze eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten zijn vaalgele tot lichtgele, ovale tabletten met de tekst “2.5/1000” op één zijde en de tekst “4247” op de andere zijde in blauwe inkt gedrukt.
- Komboglyze is beschikbaar in blisterverpakkingen van aluminiumfolie. De verpakkingsgrootten zijn 14, 28, 56 en 60 filmomhulde tabletten in niet-geperforeerde blisterverpakkingen, combinatieverpakkingen met 112 (2 verpakkingen van 56) en 196 (7 verpakkingen van 28) filmomhulde tabletten in niet-geperforeerde blisterverpakkingen en er is een verpakking van 60x1 filmomhulde tabletten, in geperforeerde blisterverpakkingen met eenheidsdoses.

Niet alle verpakkingen worden in de handel gebracht in uw land.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen

SE-152 57 Södertälje
Zweden

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>