

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Komboglyze 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки  
Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Komboglyze 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg саксаглиптин (*saxagliptin*) (като хидрохлорид) и 850 mg метформин хидрохлорид (*metformin hydrochloride*).

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg саксаглиптин (*saxagliptin*) (като хидрохлорид) и 1 000 mg метформин хидрохлорид (*metformin hydrochloride*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Komboglyze 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки

Светлокафяви до кафяви, двойноизпъкнали, кръгли, филмирани таблетки с надпис със синьо мастило „2,5/850” от едната страна и „4246” от другата страна.

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Бледожълти до светложълти, двойноизпъкнали, овални, филмирани таблетки с надпис със синьо мастило „2,5/1 000” от едната страна и „4247” от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Komboglyze е показан при възрастни пациенти със захарен диабет тип 2 като допълнение към диетата и физическата активност, за подобряване на контрола на кръвната захар:

- при пациенти с неадекватен контрол с максимално поносимата доза на метформин като монотерапия
- в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет, включително инсулин, при пациенти, недостатъчно контролирани с метформин и тези лекарствени продукти (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1 за наличните данни за различните комбинации)
- при пациенти, които вече са лекувани с комбинация със саксаглиптин и метформин като отделни таблетки.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

*Възрастни с нормална бъбречна функция ( $GFR \geq 90$  ml/мин)*

При пациенти с неадекватен контрол на кръвната захар при монотерапия с метформин в максимално поносимата доза

Пациентите, при които само с метформин не се постига адекватен контрол на кръвната захар, трябва да получават този лекарствен продукт в доза, еквивалентна на обща дневна доза саксаглиптин 5 mg, приеман два пъти дневно по 2,5 mg, плюс метформин в дозата, която вече приемат.

При пациенти, преминаващи от лечение със саксаглиптин и метформин като отделни таблетки

Пациентите, преминаващи от лечение със саксаглиптин и метформин като отделни таблетки, трябва да продължат приема на саксаглиптин и метформин в дозата, които са приемали преди това.

При пациенти с неадекватен контрол на фона на двойна комбинирана терапия с инсулин и метформин или при пациенти с добър контрол на фона на тройна комбинирана терапия с инсулин, метформин и саксаглиптин като отделни таблетки.

Дозата на този лекарствен продукт трябва да осигурява 2,5 mg саксаглиптин два пъти дневно (обща дневна доза 5 mg) и метформин в доза, която да е сходна с приеманата преди това доза. Когато този лекарствен продукт се използва в комбинация с инсулин, може да е необходимо използването на по-ниска доза инсулин с цел намаляване на риска за развитие на хипогликемия (вж. точка 4.4).

При пациенти с неадекватен контрол на фона на двойна комбинирана терапия със сулфанилурееен препарат и метформин, или при пациенти, преминаващи на лечение след като са били на тройна комбинирана терапия със саксаглиптин, метформин и сулфанилурееен препарат, приемани като отделни таблетки.

Дозировката на този лекарствен продукт трябва да осигури приема на саксаглиптин 2,5 mg два пъти дневно (обща дневна доза 5 mg), както и доза метформин, сходна с използваната преди това. Когато този лекарствен продукт се използва в комбинация със сулфанилурееен препарат, може да е необходимо от сулфанилурейният препарат да се приема по-ниска доза, за да се намали рискът за развитие на хипогликемия (вж. точка 4.4).

При пациенти с неадекватен контрол на фона на двойна комбинирана терапия с дапаглифлозин и метформин, или при пациенти, преминаващи от лечение с тройна комбинирана терапия със саксаглиптин, метформин и дапаглифлозин, приемани като отделни таблетки

Дозировката на този лекарствен продукт трябва да осигури приема на саксаглиптин 2,5 mg два пъти дневно (обща дневна доза 5 mg), както и доза метформин, сходна с използваната преди това.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (GFR 60-89 ml/мин).

Преди започване на лечение с продукти, съдържащи метформин, трябва да се направи оценка на GFR стойностите, а след това - поне веднъж годишно. При пациенти с повишен риск от по-нататъшно прогресиране на бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст трябва по-често да се прави оценка на бъбречната функция, например на всеки 3-6 месеца.

За предпочитане е максималната дневна доза метформин да бъде разделена на 2-3 дневни дози. Фактори, които могат да увеличат риска от лактатна ацидоза (вж. точка 4.4), трябва да бъдат преразгледани, преди да се обмисли започването на лечение с Komboglyze при пациенти с GFR < 60 ml/мин.

Ако не е достъпна дозова форма на Komboglyze с адекватно количество на активното вещество, вместо комбинация с фиксирани дози трябва да се използват отделните монокомпоненти.

**Таблица 1 Дозировка при пациенти с бъбречно увреждане**

GFR ml/мин	метформин	саксаглиптин
60-89	Максималната дневна доза е 3 000 mg. Може да се обмисли понижаване на дозата във връзка с намаляването на бъбречната функция.	Максималната обща дневна доза е 5 mg.
45-59	Максималната дневна доза е 2 000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.	Максималната обща дневна доза е 5 mg.
30-44	Максималната дневна доза е 1 000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.	Максималната обща дневна доза е 2,5 mg.
< 30	Метформин е противопоказан.	Максималната обща дневна доза е 2,5 mg.

#### *Чернодробно увреждане*

Този лекарствен продукт не трябва да се използва при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.5).

#### *Старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

Понеже метформин и саксаглиптин се екскретират чрез бъбреците, при пациенти в старческа възраст този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание. Необходим е контрол на бъбречната функция, за да се предотврати развитието на свързана с приема на метформин лактатна ацидоза, особено при пациенти в старческа възраст (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на този лекарствен продукт при деца и юноши, от раждането до възраст < 18 години, все още не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Komboglyze трябва да се приема два пъти дневно по време на хранене, за да се редуцират нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт, свързани с приема на метформин.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или анамнеза за сериозна реакция на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, анафилактичен шок и ангиоедем към някой от инхибиторите на дипептил пептидаза 4 (DPP4) (вж. точки 4.4 и 4.8).
- Всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза).
- Диабетна прекома.
- Тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/мин) (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).
- Остри състояния с потенциал да повлияят върху бъбречната функция като:
  - дехидратация,

- тежки инфекции,
- шок.
- Остри и хронични заболявания, които могат да предизвикат тъканна хипоксия, като:
  - сърдечна или дихателна недостатъчност,
  - пресен инфаркт на миокарда,
  - шок.
- Чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.5).
- Остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм (вж. точка 4.5).
- Кърмене (вж. точка 4.6).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Общи

Komboglyze не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза.

##### Остър панкреатит

Употребата на DPP-4 инхибитори е свързана с риск от развитие на остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на остър панкреатит: персистираща силна коремна болка. Ако има съмнения за панкреатит, употребата на този лекарствен продукт трябва да се преустанови, ако се потвърди остър панкреатит, употребата на този лекарствен продукт не трябва да се възобновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

В хода на постмаркетинговия опит със саксаглиптин са били съобщавани спонтанни нежелани реакции на остър панкреатит.

##### Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза, много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардио-респираторно заболяване или сепсис. Натрупването на метформин настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличава риска от лактатна ацидоза.

В случай на дехидратация (тежка диария или повръщане, треска или намален прием на течности), трябва временно да се спре приема на Komboglyze и е препоръчително да се установи връзка с медицински специалист.

Приемът на лекарствени продукти, които могат остро да увредят бъбречната функция (като антихипертензивни средства, диуретици и НСПВС) трябва да се започне с повишено внимание при пациенти, лекувани с метформин. Други рискови фактори за лактатна ацидоза са прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност, недостатъчно контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и всякакви състояния, свързани с хипоксия, както и едновременната употреба на лекарствени продукти, които могат да причинят лактатна ацидоза (вж. точки 4.3 и 4.5).

Пациентите и/или болногледачите трябва да бъдат информирани за риска от лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза се характеризира с ацидотична диспнея, коремна болка, мускулни крампи, астения и хипотермия, последвани от кома. В случай на съмнение за симптоми пациентът трябва да спре приема на Komboglyze и незабавно да потърси лекарска помощ. Диагностичните лабораторни находки включват понижено кръвно рН (< 7,35), повишена плазмена концентрация на лактат над 5 mmol/l и повишена анионна разлика и съотношение лактат/пируват.

##### Бъбречна функция

Понеже метформин се екскретира чрез бъбрека, бъбречната функция трябва да се оценява:

- преди започване на лечение и редовно след това (вж. точки 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2);

- най-малко 2 до 4 пъти на година при бъбречна функция с нива на GFR близки до нивата при умерено бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст;
- при пациенти с умерено бъбречно увреждане, които имат  $GFR \geq 30$  до  $< 45$  ml/мин, при отсъствие на други заболявания, които могат да повишат риска от лактацидоза, дозата е 2,5 mg/1 000 mg или 2,5 mg/850 mg веднъж дневно. Не се препоръчва започване на лечение при тези пациенти. Лечението може да продължи при добре информирани пациенти, при строго наблюдение.
- метформин е противопоказан при пациенти с  $GFR < 30$  ml/мин и трябва да бъде временно спряно при наличие на състояния, които променят бъбречната функция (вж. точка 4.3).

Намалената бъбречна функция при пациенти в старческа възраст е честа и асимптоматична. Трябва специално да се внимава в случаите, в които бъбречната функция може да бъде увредена – например при започване на антихипертензивно или диуретично лечение, или при започване на лечение с НСПВС.

#### Операция

Komboglyze трябва да се спре по време на операция под обща, спинална или епидурална анестезия. Лечението може да бъде възобновено не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяването на храненето през уста, и при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна.

#### Приложение на йодирани контрастни вещества

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до натрупването на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Komboglyze трябва да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие, че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна (вж. точки 4.2 и 4.5).

#### Нарушения на кожата

От неклинични токсикологични проучвания на саксаглиптин при маймуни има съобщения за развитие на улцерозни и некротични кожни лезии на крайниците (вж. точка 5.3). В клиничните проучвания не се установява повишена честота на развитие на кожни лезии. При класа на инхибиторите на DPP-4 има описани постмаркетингови съобщения за кожни обриви. Обриви също така са отбелязани като нежелана лекарствена реакция (НЛР) на саксаглиптин (вж. точка 4.8). Поради това, се препоръчва контролиране на нарушенията от страна на кожата - були, улцерации или обривни единици като част от рутинните грижи за пациентите с диабет.

#### Реакции на свръхчувствителност

Тъй като този лекарствен продукт съдържа саксаглиптин, той не трябва да се използва при пациенти, които са имали сериозна реакция на свръхчувствителност към инхибитор на дипептидил-пептидаза 4 (DPP4).

Съобщени са следните нежелани лекарствени реакции при употреба на саксаглиптин по време на постмаркетинговия опит, което включва спонтанни съобщения и съобщения от клинични проучвания: сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, анафилактичен шок и ангиоедем. Ако се подозира сериозна реакция на свръхчувствителност към саксаглиптин, назначете прекратяване на приема на този лекарствен продукт, направете оценка на други потенциални причини за събитието, и назначете алтернативно лечение на диабета (вж. точки 4.3 и 4.8).

#### Промяна в клиничното състояние при пациенти с контролиран преди това захарен диабет тип 2

Тъй като този лекарствен продукт съдържа метформин, ако пациент с добре контролиран преди това с Komboglyze захарен диабет тип 2, развие лабораторни отклонения или клинично изявено заболяване (особено при неясно и слабо дефинирано заболяване), същият трябва своевременно да се изследва за белези на кетоацидоза или лактацидоза. Оценката трябва да включва изследване на серумни електролити и кетони, кръвна захар и, при показания – рН на кръвта,

нива на лактат, пируват и метформин. Ако се развие който и да е тип ацидоза, приемът на този лекарствен продукт трябва да се спре незабавно и да се предприемат съответните мерки за корекция на отклоненията.

#### Сърдечна недостатъчност

В клиничното изпитване SAVOR е наблюдавано малко повишение на честотата на хоспитализация, поради сърдечна недостатъчност при пациентите, лекувани със саксаглиптин, в сравнение с плацебо, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка (вж. точка 5.1). Необходимо е повишено внимание, ако този лекарствен продукт се прилага при пациенти с известни рискови фактори за хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, такива като анамнеза за сърдечна недостатъчност или умерено до тежко бъбречно увреждане. Пациентите трябва да се информират за характерните симптоми на сърдечна недостатъчност и незабавно да съобщават при появата на такива симптоми.

#### Артралгия

В постмаркетингови съобщения за инхибитори на DPP4 се съобщава за ставна болка, която може да бъде силна (вж. точка 4.8). Пациентите са получили облекчение на симптомите след преустановяване на лекарствения продукт, а при някои симптомите са рецидивирали след подновяване на лечението със същия или друг инхибитор на DPP4. Началото на симптомите след започване на лекарствената терапия може да бъде бързо или те може да настъпят след по-продължителни периоди на лечение. Ако даден пациент получи силна ставна болка, продължаването на лекарствената терапия трябва да се оцени индивидуално.

#### Имунокомпрометирани пациенти

В клиничната програма за саксаглиптин не са правени проучвания при имунокомпрометирани пациенти, например такива след органна трансплантация или със синдрома на придобитата имунна недостатъчност. Поради това, ефикасността и профилът на безопасност на саксаглиптин при тези пациенти не са известни.

#### Употреба с мощни индуктори на CYP 3A4

Приемът на индуктори на CYP3A4 като карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал, фенитоин и рифампицин може да намали хипогликемизиращия ефект на саксаглиптин (вж. точка 4.5).

#### Употреба с лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват хипогликемия

Известно е, че инсулинът и сулфанилурийните препарати предизвикват хипогликемия. Ето защо, може да е необходимо използването на по-ниска доза инсулин или сулфанилурийен препарат, когато се прилагат в комбинация с Komboglyze, с цел намаляване на риска за развитие на хипогликемия.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Многократно едновременно приложение на саксаглиптин (2,5 mg два пъти дневно) и метформин (1 000 mg два пъти дневно) не повлиява значимо фармакокинетиката нито на саксаглиптин, нито на метформин при пациенти със захарен диабет тип 2.

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия с Komboglyze. Представените по-долу данни отразяват наличната за отделните активни субстанции информация.

#### Саксаглиптин

Описаните по-долу клинични данни говорят, че рискът от развитие на за клинично значими взаимодействия при едновременен прием с други лекарства е нисък.

Саксаглиптин се метаболизира главно от цитохром P450 3A4/5 (CYP3A4/5). При проучвания *in vitro* саксаглиптин и главният му метаболит нито инхибират CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4, нито индуцират CYP1A2, 2B6, 2C9 или 3A4. При проучвания, проведени при здрави доброволци, фармакокинетиката нито на саксаглиптин, нито на главния

му метаболит се повлиява значимо от метформин, глибенкламид, пиоглитазон, дигоксин, симвастатин, омепразол, антиациди или фамотидин. Освен това, саксаглиптин не променя значимо фармакокинетиката на метформин, глибенкламид, пиоглитазон, дигоксин, симвастатин, активните компоненти на комбиниран перорален контрацептив (етанил естрадиол и норгестимат), дилтиазем и кетоконазол.

Едновременното приложение на саксаглиптин с умерения инхибитор на СYP3A4/5 дилтиазем повишава  $C_{max}$  и AUC на саксаглиптин съответно с 63 % и 2,1 пъти като съответните стойности за активния метаболит се понижават със съответно 44 % и 34 %.

Едновременното приложение на саксаглиптин с мощния инхибитор на СYP3A4/5 кетоконазол повишава  $C_{max}$  и AUC на саксаглиптин съответно с 62 % и 2,5 пъти, като съответните стойности за активния метаболит са понижени със съответно 95 % и 88 %.

Едновременното приложение на саксаглиптин с мощния индуктор на СYP3A4/5 рифампицин намалява  $C_{max}$  и AUC на саксаглиптин съответно с 53 % и 76 %. Експозицията на активния метаболит и инхибирането на плазмената активност на DPP4 в дозовия интервал не са повлияни от рифампицин (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на саксаглиптин с индуктори на СYP3A4/5, различни от рифампицин (като карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал и фенитоин), не е проучвано и може да доведе до понижаване на плазмената концентрация на саксаглиптин и повишаване на концентрацията на главния му метаболит. При едновременен прием на саксаглиптин и мощен индуктор на СYP3A4, гликемичният контрол трябва внимателно да се оценява.

Не са правени специални проучвания за влиянието на тютюнопушенето, диетата, приема на билкови препарати и на алкохол върху фармакокинетиката на саксаглиптин.

### Метформин

#### Не се препоръчва съпътстваща употреба

Катионни вещества, които се елиминират през бъбреците чрез тубулна секреция (напр. циметидин) могат да взаимодействат с метформин чрез конкуриране за общи бъбречни тубулни транспортни системи. Проучване, проведено при седем здрави доброволци, показва че приемът на циметидин 400 mg два пъти дневно повишава системната експозиция на метформин (AUC) с 50 % и  $C_{max}$  – с 81 %. Ето защо, при едновременно приложение с катионни лекарствени продукти, които се елиминират през бъбреците чрез тубулна секреция, трябва да се обмисли стриктно проследяване на гликемичния контрол, корекция на дозата в рамките на препоръчителната дозировка и промени при лечението на диабета.

### *Алкохол*

Алкохолната интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случаи на гладуване, недохранване или чернодробна недостатъчност, в резултат на приема на метформин – активна съставка на Komboglyze (вж. точка 4.4). Консумацията на алкохол и приемът на лекарствени продукти, съдържащи алкохол, трябва да се избягват.

### *Йодирани контрастни вещества*

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до натрупването на метформин и повишен риск от лактацидоза. Komboglyze трябва задължително да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна (вж. точки 4.2 и 4.4).

### Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Глюкокортикостероидите (прилагани системно или локално), бета<sub>2</sub>-миметиците и диуретиците повишават кръвната захар. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани за това и кръвната им



захар трябва да се изследва по-често, особено в началото на лечението с такива лекарствени продукти. Ако е необходимо, в хода на лечението с другия лекарствен продукт, както и след края на това лечение, дозата на антихипергликемичния лекарствен продукт трябва да бъде коригирана.

Някои лекарствени продукти могат да се отразят неблагоприятно на бъбречната функция, което може да увеличи риска от лактатна ацидоза, например НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа (СОХ) II, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, особено бримкови диуретици. При започването или употребата на такива продукти в комбинация с метформин е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Употребата на Komboglyze или саксаглиптин не е проучвана при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози саксаглиптин самостоятелно или в комбинация с метформин (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Ограничените данни показват, че употребата на метформин от бременни жени не е свързана с повишен риск за развитие на вродени малформации. Проучванията на метформин при животни не показват вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното или феталното развитие, раждането или неонаталното развитие (вж. точка 5.3). Този лекарствен продукт не трябва да се прилага по време на бременност. Ако пациентката желае да забременее или ако настъпи бременност, лечението с този лекарствен продукт трябва да се прекрати незабавно и да се премине към лечение с инсулин.

##### Кърмене

Проучванията при животни показват, че саксаглиптин и/или метаболитите му, и метформин се екскретират в кърмата. Не е известно дали при хора саксаглиптин се екскретира в кърмата, но метформин се екскретира в малко количество. Ето защо, този лекарствен продукт не трябва да се използва при жени, които кърмят (вж. точка 4.3).

##### Фертилитет

Ефектът на саксаглиптин върху фертилитета при хора не е проучван. Ефекти върху фертилитета са наблюдавани при мъжки и женски плъхове при приложение във високи дози, даващи явни белези на токсичност (вж. точка 5.3). За метформин проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Саксаглиптин или метформин имат пренебрежимо влияние върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че от клиничните проучвания на саксаглиптин има съобщения за замайване. Освен това, пациентите трябва да бъдат предупреждавани за наличието на риск за развитие на хипогликемия при употреба на Komboglyze в комбинация с други антидиабетни лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват хипогликемия (напр. инсулин, сулфанилурейни препарати).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Не са провеждани терапевтични клинични проучвания на Komboglyze таблетки, но е установено, че Komboglyze е биоеквивалентен на саксаглиптин и метформин, прилагани едновременно (вж. точка 5.2).

##### Саксаглиптин

*Резюме на профила на безопасност*

В шест двойнослепи, контролирани клинични проучвания за безопасност и ефикасност, проведени с цел оценка на контрола на кръвната захар със саксаглиптин, са рандомизирани 4 148 пациенти със захарен диабет тип 2, включително и 3 021 пациенти, лекувани със саксаглиптин. В рандомизирани, контролирани, двойнослепи клинични изпитвания (включително опита при разработването и след пускането на продукта на пазара) над 17 000 пациенти с диабет тип 2 са лекувани със саксаглиптин.

В сборен анализ на 1 681 пациенти с диабет тип 2, включително 882 пациенти, лекувани с 5 mg саксаглиптин, рандомизирани в пет двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания за безопасност и ефикасност, проведени за да се оценят ефектите на саксаглиптин върху гликемичния контрол, общата честота на нежеланите събития при пациентите, лекувани със саксаглиптин 5 mg, е сходна с тази при прием на плацебо. При пациентите, лекувани със саксаглиптин 5 mg, прекратяването на терапията заради нежелани събития се случва по-често, отколкото при пациентите, получавали плацебо (3,3 % срещу 1,8 %).

#### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при  $\geq 5\%$  от лекуваните със саксаглиптин 5 mg пациенти, и с по-висока честота, отколкото при получавалите плацебо пациенти, или съобщени при  $\geq 2\%$  от лекуваните със саксаглиптин 5 mg пациенти, и с честота, по-висока  $\geq 1\%$  от честотата при получавалите плацебо пациенти, са представени в таблица 2.

Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас и абсолютна честота. Честотите са дефинирани като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 2 Честота на нежеланите лекарствени реакции по системо-органен клас**

Системо-органен клас Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции според терапевтичната схема Саксаглиптин с метформин <sup>1</sup>
<b>Инфекции и инфестации</b>	
Инфекции на горните дихателни пътища	Чести
Инфекции на пикочните пътища	Чести
Гастроентерит	Чести
Синузит	Чести
Назофарингит	Чести <sup>2</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Главоболие	Чести
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Повръщане	Чести

<sup>1</sup>Включва саксаглиптин, добавен към лечение с метформин, както и лечение със саксаглиптин и метформин, започнато комбинирано.

<sup>2</sup>Само при лечение, започнато комбинирано.

#### Постмаркетингов опит от клинични проучвания и спонтанни съобщения

Таблица 3 представя допълнителни нежелани реакции, които са съобщени в хода на посмаркетинговия опит със саксаглиптин. Честотите са определени според опита, придобит в клинични проучвания.

**Таблица 3 Честота на допълнителни нежелани лекарствени реакции по системно-органна класификация**

Системо-органен клас Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции <sup>1</sup>
<b>Гастроинтестинални нарушения</b>	
Гадене	Чести
Панкреатит	Нечести
Запек	Неизвестна честота
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Реакции на свръхчувствителност <sup>2</sup> (вж. точки 4.3 и 4.4)	Нечести
Анафилактични реакции, включително анафилактичен шок (вж. точки 4.3 и 4.4)	Редки
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4)	Редки
Дерматит	Нечести
Сърбеж	Нечести
Обрив <sup>2</sup>	Чести
Уртикария	Нечести

<sup>1</sup> Оценката на честотите се базира на сборен анализ от клинични проучвания при монотерапия със саксаглиптин, саксаглиптин добавен към метформин и лечение със саксаглиптин и метформин, започнато като комбинирано, саксаглиптин добавен към сулфанилуреинни производни, саксаглиптин добавен към тиазолидиндион.

<sup>2</sup> Тези реакции са идентифицирани и по време на клиничните проучвания преди разрешаването за употреба, но не отговарят на критериите за включване в таблица 2.

#### *Резултати от клиничното изпитване SAVOR*

Клиничното изпитване SAVOR включва 8 240 пациенти, лекувани със саксаглиптин 5 mg или 2,5 mg веднъж дневно, и 8 173 пациенти на плацебо. Общата честота на нежелани събития при пациентите, лекувани със саксаглиптин в това клинично изпитване, е подобна на тази на плацебо (съответно 72,5 % спрямо 72,2 %).

Честотата на събития, отдавани на панкреатит, е 0,3 % както при лекуваните със саксаглиптин пациенти, така и при пациентите на плацебо в популацията *intent-to-treat*.

Честотата на реакциите на свръхчувствителност е 1,1 % както при лекуваните със саксаглиптин пациенти, така и при пациентите на плацебо.

Общата честота на съобщена хипогликемия (отбелязвана в ежедневницитена пациентите) е 17,1 % при лицата, лекувани със саксаглиптин, и 14,8 % при пациентите на плацебо. Процентът на лицата, съобщили събития на значителна хипогликемия по време на лечението (дефинирана като събитие, което изисква помощ от друг човек), е по-висок в групата със саксаглиптин, отколкото в групата с плацебо (съответно 2,1 % и 1,6 %). Повишеният риск от обща хипогликемия и значителна хипогликемия, наблюдаван в групата, лекувана със саксаглиптин, възниква предимно при лица, лекувани със СУ на изходно ниво, но не и при лица на монотерапия с инсулин или метформин на изходно ниво. Повишеният риск от обща и значителна хипогликемия е наблюдаван предимно при лица с A1C < 7 % на изходно ниво.

Намален брой лимфоцити се съобщава при 0,5 % от пациентите, лекувани със саксаглиптин, и при 0,4 % от пациентите на плацебо.

Хоспитализация поради сърдечна недостатъчност е наблюдавана по-често в групата със саксаглиптин (3,5 %), в сравнение с групата на плацебо (2,8 %), с номинална статистическа значимост в полза на плацебо [HR=1,27; 95 % CI 1,07; 1,51]; P=0,007]. Вижте също точка 5.1.

### Описание на избрани нежелани реакции

Нежеланите събития, за които изследователите са смятали, че най-малкото е възможно да са свързани с лекарството, и които са съобщени при поне двама лекувани със саксаглиптин 5 mg пациенти повече в сравнение с контролните пациенти, са описани по-долу според терапевтичната схема.

Като монотерапия: замайване (често) и отпадналост (често).

При добавяне на саксаглиптин към лечение с метформин: диспепсия (често) и миалгии (често).

В комбинация с метформин изходно: гастрит (често), артралгия\* (нечесто), миалгия (нечесто) и еректилна дисфункция (нечесто).

При добавяне към метформин и сулфанилуреен препарат: замайване (често), отпадналост (често) и флатуленция (често).

\* Артралгия се съобщава също и при постмаркетингово наблюдение (вж. точка 4.4).

### Хипогликемия

Оценката на хипогликемията като нежелана реакция е въз основа на всички съобщения за развитие на хипогликемия; не е изисквано успоредно измерване на концентрацията на кръвна захар. Честотите на развитие на хипогликемия за саксаглиптин 5 mg и за плацебо като допълващо лечение към метформин са съответно 5,8 % и 5 %. Честотите на развитие на хипогликемия са 3,4 % при нелекувани преди това пациенти, получавали саксаглиптин 5 mg плюс метформин, и 4,0 % при пациенти само на метформин. Когато се използва като допълнение към лечението с инсулин (със или без метформин), общата честота на съобщенията за хипогликемия е 18,4 % за саксаглиптин 5 mg и 19,9 % за плацебо.

При добавяне към метформин плюс сулфанилуреен препарат, общата честота на съобщенията за развитие на хипогликемия е 10,1 % за саксаглиптин 5 mg и 6,3 % за плацебо.

### Изследвания

В различните клинични проучвания честотата на нежеланите събития, свързани с лабораторните показатели, е сходна при пациентите, лекувани със саксаглиптин 5 mg, и пациентите, получавали плацебо. Установено е леко понижаване на абсолютния брой на лимфоцитите. От изходен среден абсолютен брой на лимфоцитите приблизително 2 200 клетки/ $\mu$ l, плацебо-контролираният сборен анализ показва средно понижаване от приблизително 100 клетки/ $\mu$ l в сравнение с плацебо. Средният абсолютен лимфоцитен брой остава стабилен при ежедневен прием в продължение на 102 седмици. Понижаването на лимфоцитния брой не е свързано с клинично значими нежелани реакции. Клиничното значение на това понижаване на лимфоцитния брой в сравнение с плацебо не е ясно.

### Метформин

#### Данни от клиничните проучвания и постмаркетингови данни

Таблица 4 представя нежеланите лекарствени реакции по системно-органен клас и според категориите по честота. Категориите по честота са определени въз основа на информацията от Кратката характеристика на продукта метформин в Европейския съюз.

**Таблица 4 Честота на развитие на нежелани лекарствени реакции в клинични проучвания и през постмаркетинговия период**

Системо-органен клас	Честота
Нежелана реакция	
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	

Лактацидоза	Много рядко
Дефицит на витамин В <sub>12</sub> <sup>1</sup>	Много рядко
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Метален вкус	Често
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Стомашно-чревни симптоми <sup>2</sup>	Много често
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Нарушения на чернодробната функция, хепатит	Много рядко
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Уртикария, еритем, пруритус	Много рядко

<sup>1</sup> Дългосрочното лечение с метформин е свързано с понижаване на резорбцията на витамин В<sub>12</sub>, което в много редки случаи може да доведе до значим дефицит на витамин В<sub>12</sub> (напр. мегалобластна анемия).

<sup>2</sup> Стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, диария, болки в корема и загуба на апетит се развиват най-често при започване на лечението и в повечето случаи отзвучават спонтанно.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## 4.9 Предозиране

Липсват данни по отношение на предозиране с Komboglyze.

#### Саксаглиптин

Данните показват, че приет през устата, саксаглиптин е с добра поносимост, без клинично значими ефекти върху QTc-интервала или сърдечната честота при перорални дози до 400 mg дневно в продължение на две седмици (80 пъти по-високи от препоръчаната доза). В случай на предозиране, следва да се започне съответно на клиничното състояние на пациента поддържащо лечение. Саксаглиптин и главният му метаболит могат да се отстраняват при хемодиализа (23 % от дозата за 4 часа).

#### Метформин

Масивното предозиране с метформин или наличието на рискови фактори могат да доведат до развитие на лактацидоза. Лактацидозата е спешно състояние и трябва да се лекува в болница. Най-ефикасният метод за отстраняване на лактата и метформина е хемодиализата.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при захарен диабет, комбинации на перорални лекарства, понижаващи нивото на глюкозата в кръвта, АТС код: A10BD10.

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Komboglyze е комбинация от два антихипергликемични лекарствени продукта с допълващи се механизми на действие, подобряващ контрола на кръвната захар при пациенти със захарен диабет тип 2: саксаглиптин – инхибитор на дипептидил-пептидаза 4 (DPP-4), и метформин хидрохлорид – представител на класа на бигванидите.

#### Саксаглиптин

Саксаглиптин е високо активен ( $K_i$ : 1,3 nM), селективен, обратим, конкурентен инхибитор на дипептидил-пептидаза 4 (DPP-4). При пациенти със захарен диабет тип 2 приемът на саксаглиптин води до инхибиране на активността на DPP-4 за период от 24 часа. След перорално обременяване с глюкоза, този инхибитор на DPP-4 предизвиква 2- до 3-кратно повишаване на нивата на инкретините, включително и на глюкагоноподобния пептид 1 (GLP-1) и на глюкозозависимия инсулиноотропен полипептид (GIP), понижаване на концентрацията на глюкагон и повишаване на глюкозозависимия бета-клетъчен отговор, което води до повишаване на концентрациите на инсулин и С-пептид. Повишената секреция на инсулин от панкреасните бета-клетки и понижената секреция на глюкагон от панкреасните алфа-клетки са свързани с по-ниски стойности на кръвната захар на гладно и понижени вариации в нивото на кръвната захар след перорално обременяване с глюкоза или след хранене. При пациенти със захарен диабет тип 2, саксаглиптин подобрява контрола на кръвната захар чрез понижаване на нивата ѝ на гладно и след хранене.

### Метформин

Метформин е бигванидин с антихипергликемичен ефект, който понижава както базалната, така и постпрандиалната концентрация на кръвната захар. Той не стимулира секрецията на инсулин и следователно не води до хипогликемия.

Метформин може да действа по три механизма:

- чрез намаляване на чернодробната продукция на глюкоза чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата в мускулите;
- чрез умерено повишаване на чувствителността към инсулин, с което се подобрява периферното захващане на глюкоза и оползотворяването ѝ;
- чрез забавяне на чревната резорбция на глюкоза.

Метформин стимулира вътреклетъчната синтеза на гликоген чрез въздействие върху гликоген синтазата. Метформин повишава транспортния капацитет на специфични типове мембранни глюкозни транспортери (GLUT-1 и GLUT-4).

При хора, независимо от въздействието върху нивото на кръвната захар, метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това е доказано с терапевтични дози в контролирани средносрочни и дългосрочни клинични проучвания: метформин намалява стойностите на общия холестерол, LDL-C и триглицеридите.

### Клинична ефикасност и безопасност

В рандомизирани, контролирани, двойнослепи клинични изпитвания (включително опита при разработването и след пускането на продукта на пазара) над 17 000 пациенти с диабет тип 2 са лекувани със саксаглиптин.

### Саксаглиптин в комбинация с метформин за гликемичен контрол

Едновременното приложение на саксаглиптин и метформин е проучвано при пациенти със захарен диабет тип 2 с неадекватен контрол на диабета при монотерапия с метформин, както и при нелекувани медикаментозно пациенти със захарен диабет тип 2 с неадекватен контрол на диабета само с диета и физическа активност. Лечението със саксаглиптин 5 mg еднократно дневно води до клинично и статистически значимо подобрение в концентрацията на хемоглобин A1c (HbA1c), концентрацията на кръвната захар на гладно (fasting plasma glucose, FPG) и постпрандиално (postprandial plasma glucose, PPG), в сравнение с плацебо в комбинация с метформин (като изходно комбинирано лечение или като допълнение към лечението). Намаляване на концентрацията на A1c се установява във всички подгрупи по пол, възраст, расова принадлежност и изходен BMI. Понижаването на телесното тегло в терапевтичната група на саксаглиптин в комбинация с метформин е сходно с това в групите на монотерапия с метформин. Лечението със саксаглиптин плюс метформин не се различава значимо от монотерапията с метформин по отношение на промяна в изходната стойност на липидите в серум на гладно.

*Саксаглиптин, като допълваща терапия към метформин*

Проведено е 24-седмично плацебо-контролирано клинично изпитване за добавяне на саксаглиптин към лечението с метформин, с цел оценка на ефикасността и безопасността на саксаглиптин в комбинация с метформин, при пациенти с неадекватен контрол на кръвната захар (HbA1c 7-10 %) на фона на монотерапия с метформин. В сравнение с плацебо (n=175), приемът на саксаглиптин (n=186) води до значително подобрене по отношение на концентрацията на HbA1c, кръвната захар на гладно (fasting plasma glucose, FPG) и постпрандиално (postprandial plasma glucose, PPG). След лечение със саксаглиптин 5 mg плюс метформин, подобриенето по отношение на HbA1c, концентрацията на кръвната захар постпрандиално и на гладно се задържа до седмица 102. Промяната в нивото на HbA1c при пациентите на саксаглиптин 5 mg плюс метформин (n=31), в сравнение с това при пациентите на плацебо плюс метформин (n=15), е -0,8 % на седмица 102.

*Саксаглиптин два пъти дневно, като допълваща терапия към метформин*

За оценка на ефикасността и безопасността на саксаглиптин 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с метформин при пациенти с неадекватен контрол на кръвната захар (HbA1c 7-10 %) на фона на монотерапия с метформин, е проведено 12-седмично плацебо-контролирано клинично изпитване за добавяне на саксаглиптин към монотерапия с метформин. След 12 седмици, пациентите в групата на саксаглиптин (n=74) са имали по-голяма средна редукция на HbA1c в сравнение с изходната стойност, отколкото пациентите в групата на плацебо (n=86) (съответно -0,6 % срещу -0,2 %, разлика от -0,34 % за средна изходна концентрация на HbA1c 7,9 % в групата на саксаглиптин и 8,0 % в групата на плацебо), и по-голяма редукция на FPG (-13,73 mg/dl спрямо -4,22 mg/dl), но без статистическа значимост (p=0.12, 95 % CI [-21,68; 2,66]).

*Саксаглиптин, като допълваща терапия към метформин, в сравнение със сулфанилурейни производни, като допълваща терапия към метформин*

Проведено е 52-седмично проучване за оценка на ефикасността и безопасността на саксаглиптин 5 mg в комбинация с метформин (428 пациенти) в сравнение със сулфанилурейни производни (глипизид, 5 mg титриран както е необходимо до 20 mg, средна доза от 15 mg) в комбинация с метформин (430 пациенти) при 858 пациенти с неадекватен гликемичен контрол (HbA1c 6,5-10 %) при монотерапия с метформин. Средната доза на метформин е била приблизително 1 900 mg във всяка от групите на лечение. След 52 седмици, при групите на саксаглиптин и на глипизид е имало подобно средно намаление спрямо изходните стойности на HbA1c при анализ според протокола (съответно -0,7 % спрямо -0,8 %, средни изходни стойности HbA1c от 7,5 % за двете групи). *Intent-to-treat* анализът показва съответстващи резултати. Намалението на FPG е било малко по-ниско в групата на саксаглиптин и в нея е имало повече прекратявания на лечението (3,5 % спрямо 1,2 %) поради липса на ефикасност въз основа на FPG критерия по време на първите 24 седмици на проучването. Също, като резултат от саксаглиптин, значимо по-нисък процент пациенти са получили хипогликемия, 3 % (19 случая при 13 пациенти) спрямо 36,3 % (750 случая при 156 пациенти) за глипизид. Пациентите, лекувани със саксаглиптин, са показали значимо понижение от изходното ниво на телесното тегло в сравнение с повишаване на теглото при пациенти, на които е приложен глипизид (-1,1 спрямо +1,1 kg).

*Саксаглиптин, като допълваща терапия към метформин, в сравнение със ситаглиптин, като допълваща терапия към метформин*

Проведено е 18-седмично клинично изпитване за оценка на ефикасността и безопасността на саксаглиптин 5 mg в комбинация с метформин (403 пациенти), в сравнение със ситаглиптин 100 mg в комбинация с метформин (398 пациенти), при 801 пациенти с неадекватен гликемичен контрол при монотерапия с метформин. След 18 седмици, саксаглиптин е бил не по-малко ефективен от ситаглиптин в средното намаление от изходните стойности на HbA1c, както в анализа според протокол, така и при пълния набор анализи. Намалението от изходните стойности на HbA1c за саксаглиптин и ситаглиптин в първичния анализ според протокола е било съответно -0,5 % (средно и медиана) и -0,6 % (средно и медиана). При потвърдителния

пълнен набор от анализи, средното намаление е било -0,4 % и -0,6 %, съответно за саксаглиптин и ситаглиптин, с медиана на намалението -0,5 % за двете групи.

#### *Саксаглиптин в комбинация с метформин като начално лечение*

При нелекувани пациенти с лош контрол на кръвната захар (HbA1c 8-12 %), е проведено 24-седмично изпитване за оценка на ефикасността и безопасността на лечението със саксаглиптин 5 mg и метформин като начална комбинация. В сравнение с метформин (n=313) или саксаглиптин (n=317) самостоятелно като начално лечение, началната комбинирана терапия със саксаглиптин 5 mg плюс метформин (n=306) показва значимо подобрение по отношение на нивото на HbA1c, стойностите на кръвната захар на гладно и постпрандиално. Понижаване на стойностите на HbA1c от седмица 24, в сравнение с изходните, е наблюдавано във всички оценявани подгрупи, дефинирани въз основа на изходната стойност на HbA1c, като най-голямо понижение в сравнение с изходната стойност е наблюдавано при пациентите с изходен HbA1c  $\geq 10$  % (вж. таблица 5). След прием на саксаглиптин в комбинация с метформин като начално лечение подобрението по отношение на HbA1c, концентрацията на кръвната захар постпрандиално и на гладно се задържа до седмица 76. Промяната в концентрацията на HbA1c при прием на саксаглиптин 5 mg плюс метформин (n=177) в сравнение с прием на метформин плюс плацебо (n=147), е -0,5 % на седмица 76.

#### *Саксаглиптин, като допълваща терапия към инсулин (със или без метформин)*

Общо 455 пациенти със захарен диабет тип 2 са участвали в 24-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване за оценка на ефикасността и безопасността на саксаглиптин в комбинация с постоянна доза инсулин (изходна средна доза: 54,2 единици) при пациенти с неадекватен контрол на кръвната захар (HbA1c  $\geq 7,5$  % и  $\leq 11$  %) на фона на монотерапия с инсулин (n=141) или на фона на терапия с инсулин в комбинация с постоянна доза метформин (n=314). Саксаглиптин 5 mg в допълнение към лечението с инсулин със или без метформин осигурява значимо подобрение по отношение на стойностите на HbA1c и кръвната захар постпрандиално след 24 седмици, в сравнение с плацебо в допълнение към лечението с инсулин със или без метформин. Сходно понижаване на стойностите на HbA1c в сравнение с плацебо е постигнато и при пациенти на лечение със саксаглиптин 5 mg в допълнение към лечението с инсулин, без значение от приема на метформин (-0,4 % и за двете подгрупи). Подобрение на изходните стойности на HbA1c в групата на саксаглиптин в допълнение към лечението с инсулин, в сравнение с групата на плацебо в допълнение към лечението с инсулин, със или без прием на метформин, се запазва до 52-а седмица. Промяната на HbA1c в групата на саксаглиптин (n=244), в сравнение с плацебо (n=124), е -0,4 % на 52-а седмица.

#### *Саксаглиптин, като допълваща терапия към комбинирано лечение с метформин и сулфанилуреен препарат*

В 24-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване за оценка на ефикасността и безопасността на саксаглиптин (5 mg веднъж дневно) в комбинация с метформин плюс сулфанилуреен препарат (SU) при пациенти с недостатъчен гликемичен контрол (HbA1c  $\geq 7$  % и  $\leq 10$  %) са участвали 257 пациенти със захарен диабет тип 2. В сравнение с плацебо (n=128), саксаглиптин (n=127) осигурява значимо по-голямо подобрение на стойностите на HbA1c и концентрацията на кръвната захар постпрандиално. На 24-а седмица, в сравнение с плацебо, промяната на HbA1c при употреба на саксаглиптин е -0,7 %.

#### *Саксаглиптин, като допълваща терапия към дапаглифлозин плюс метформин*

В едно 24 седмично рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено при пациенти със захарен диабет тип 2, се сравнява саксаглиптин 5 mg с плацебо като добавена терапия при лица с HbA1c 7-10,5 %, лекувани с дапаглифлозин (инхибитор на SGLT2) и метформин. Пациентите, завършили началния 24-седмичен период на проучването, са подходящи за включване в контролирано 28-седмично дългосрочно продължение на проучването (52 седмици).



Пациентите, лекувани със саксаглиптин, добавен към дапаглифлозин и метформин (n=153), след 24 седмици достигат статистически значимо (p-стойност < 0,0001) по-голямо намаление на HbA1c, спрямо групата с плацебо, добавено към дапаглифлозин плюс метформин (n=162) (вж. таблица 5). Ефектът върху HbA1c, наблюдаван на седмица 24, се поддържа на седмица 52. Профилът на безопасност на саксаглиптин, добавен към дапаглифлозин плюс метформин, в дългосрочния период на лечение съответства на наблюденията при 24-седмичния период на лечение в това проучване и в клиничното изпитване, при което саксаглиптин и дапаглифлозин са прилагани едновременно като допълваща терапия при пациенти, лекувани с метформин (описано по-долу).

*Процент на пациентите, достигнали HbA1c < 7 %*

Процентът на пациентите, достигнали HbA1c < 7 % на седмица 24, е по-висок в групата със саксаглиптин 5 mg плюс дапаглифлозин плюс метформин 35,3 % (95 % CI [28,2, 42,4]) в сравнение с групата с плацебо плюс дапаглифлозин плюс метформин 23,1 % (95 % CI [16,9, 29,3]). Ефектът върху HbA1c, наблюдаван на седмица 24, се поддържа на седмица 52.

**Таблица 5 Ключови резултати за ефикасността от плацебо-контролирани проучвания на комбинирано лечение със саксаглиптин и метформин**

	Средна изходна стойност на HbA1c (%)	Средна промяна <sup>1</sup> в сравнение с изходната стойност на HbA1c (%)	Коригирана спрямо плацебо средна промяна на стойността на HbA1c (%) (95 % CI)
<b>Проучвания с добавяне към/започване на комбинирано лечение с метформин</b>			
<b>24-седмици</b>			
Саксаглиптин 5 mg дневно, добавен към метформин; Проучване CV181014 (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) <sup>2</sup>
Саксаглиптин 5 mg дневно начална комбинирана терапия с метформин; Проучване CV181039 <sup>3</sup>	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) <sup>4</sup>
Обща популация (n=306)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) <sup>5</sup>
Група с изходен HbA1c ≥ 10 % (n=107)			
<b>12-седмици</b>			
Саксаглиптин 2,5 mg два пъти дневно, добавен към метформин; Проучване CV181080 (n=74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6; -0,1) <sup>6</sup>
<b>Проучване на добавяне към/комбинирано лечение с други средства</b>			
<b>Добавяне към лечение с инсулин (+/- метформин)</b>			
Саксаглиптин 5 mg дневно, проучване CV181057: Обща популация (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) <sup>2</sup>
<b>24-седмици</b>			
Саксаглиптин 5 mg дневно, добавен към метформин плюс сулфанилуреен препарат; Проучване D1680L00006 (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9; -0,5) <sup>2</sup>
Саксаглиптин 5 mg дневно, добавен към метформин плюс дапаглифлозин; Проучване CV181168 (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5; -0,2) <sup>7</sup>

n=Рандомизирани пациенти

<sup>1</sup> Коригираната средна промяна в сравнение с изходната стойност е коригирана по отношение на изходната стойност (ANCOVA).

<sup>2</sup>  $p < 0,0001$  в сравнение с плацебо.

<sup>3</sup> Метформин е титриран от 500 до 2 000 mg дневно в зависимост от поносимостта.

<sup>4</sup> Средната промяна на HbA1c е разликата между групите на саксаглиптин 5 mg+метформин и на монотерапия с метформин ( $p < 0,0001$ ).

<sup>5</sup> Средната промяна на HbA1c е разликата между групите на саксаглиптин 5 mg+метформин и на монотерапия с метформин.

<sup>6</sup>  $p$ -стойност=0,0063 (между сравненията по групи сигнификантни при  $\alpha=0,05$ )

<sup>7</sup> Средната промяна на HbA1c е разликата между групите на саксаглиптин 5 mg +дапаглифлозин+метформин и дапаглифлозин+метформин ( $p < 0,0001$ ).

#### *Саксаглиптин и дапаглифлозин, като допълваща терапия към метформин*

Общо 534 възрастни пациенти със захарен диабет тип 2 и недостатъчен гликемичен контрол само с метформин (HbA1c 8 %-12 %) участват в това 24-седмично рандомизирано, двойно-сляпо клинично изпитване, контролирано с активен компаратор, за сравняване на комбинацията на саксаглиптин и дапаглифлозин, добавени едновременно към метформин, спрямо саксаглиптин или дапаглифлозин, добавени към метформин. Пациентите са рандомизирани към една от трите групи на двойно-сляпо лечение, получаващи саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg, добавени към метформин, саксаглиптин 5 mg и плацебо, добавени към метформин, или дапаглифлозин 10 mg и плацебо, добавени към метформин.

Групата на саксаглиптин и дапаглифлозин достига значимо по-голямо намаление на HbA1c спрямо групата на саксаглиптин или групата на дапаглифлозин след 24 седмици (вж. таблица 6).

**Таблица 6 HbA1c на седмица 24 в проучване с активен компаратор, сравняващо комбинацията на саксаглиптин и дапаглифлозин, добавени едновременно към метформин, или със саксаглиптин, или с дапаглифлозин, добавени към метформин**

Показател за ефикасност	Саксаглиптин 5 mg + дапаглифлозин и 10 mg + метформин N=179 <sup>2</sup>	Саксаглиптин 5 mg + метформин N=176 <sup>2</sup>	Дапаглифлозин 10 mg + метформин N=179 <sup>2</sup>
<b>HbA1c (%) на седмица 24<sup>1</sup></b>			
Изходни стойности (средни)	8,93	9,03	8,87
Промяна спрямо изходното ниво (корижирани средни <sup>3</sup> ) (95 % доверителен интервал [CI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Разлика от саксаглиптин + метформин (корижирани средни <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81, -0,37)	-	-
Разлика от дапаглифлозин + метформин (корижирани средни <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48, -0,05)	-	-

<sup>1</sup> LRM = Longitudinal repeated measures/Лонгитудинални многократни измервания (използващи стойности преди спасително лекарство).

<sup>2</sup> Рандомизирани и лекувани пациенти с изходни стойности и най-малко 1 измерване за ефикасност след изходното ниво.

<sup>3</sup> Най-малки средни квадрати, корижирани по изходната стойност.

<sup>4</sup>  $p$ -стойност  $< 0,0001$ .

<sup>5</sup>  $p$ -стойност = 0,0166.

Процент на пациентите, достигнали HbA1c < 7 %

В комбинираната група на саксаглиптин и дапаглифлозин 41,4 % (95 % CI [34,5, 48,2]) от пациентите достигат нива на HbA1c под 7 % в сравнение с 18,3 % (95 % CI [13,0, 23,5]) от пациентите в групата със саксаглиптин и 22,2 % (95 % CI [16,1, 28,3]) от пациентите в групата на дапаглифлозин.

*Клинично проучване „Оценка на резултатите по отношение на съдовете, при лечение със саксаглиптин, регистрирани при пациенти със захарен диабет – тромболиза при миокарден инфаркт” Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR)*

SAVOR е клинично изпитване за резултати по отношение на СС система при 16 492 пациенти с HbA1c  $\geq$  6,5 % и < 12 % (12 959 с установено СС заболяване; 3 533 само с множествени рискови фактори), които са рандомизирани за лечение със саксаглиптин (n=8 280) или плацебо (n=8 212), добавени към местните стандарти за грижи за HbA1c и СС рискови фактори. Изследваната популация включва пациенти  $\geq$  65 години (n=8 561) и  $\geq$  75 години (n=2 330) с нормална бъбречна функция или с леко бъбречно увреждане (n=13 916), както и с умерено (n=2 240), или с тежко (n=336) бъбречно увреждане.

Първичната крайна точка за безопасност (не по-малка безопасност, noninferiority) и ефикасност (превъзходство, superiority) е съставна крайна точка, състояща се от времето до първата поява на някое от следните значителни нежелани СС събития (MACE): СС смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален исхемичен инсулт.

След средно проследяване от 2 години, клиничното изпитване е достигнало своята първична крайна точка за безопасност, като показва, че саксаглиптин не повишава сърдечно-съдовия риск при пациенти с диабет тип 2 в сравнение с плацебо, когато се добавя към текущата основна терапия.

Не е наблюдавана полза по отношение на MACE или общата смъртност.

**Таблица 7: Първична и вторична клинични крайни точки по група на лечение в клиничното изпитване SAVOR\***

Крайна точка	Саксаглиптин (N=8 280)		Плацебо (N=8 212)		Коефициент на риска (95 % CI) <sup>†</sup>
	Лица със събития n (%)	Честота на събития на 100 пациенто- години	Лица със събития n (%)	Честота на събития на 100 пациенто- години	
Първична съставна крайна точка: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89; 1,12) <sup>‡,§, #</sup>
Вторична съставна крайна точка: MACE плюс	1 059 (12,8)	6,72	1 034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11) <sup>¶</sup>
Смъртност по всякаква причина	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27) <sup>¶</sup>

\* Intent-to-treat популация

<sup>†</sup> Коефициент на риска, коригиран според изходната категория на бъбречната функция и изходната категория на риск от ССЗ.

<sup>‡</sup> p-стойност < 0,001 за не-по-малка безопасност (noninferiority) (въз основа на HR < 1,3) в сравнение с плацебо.

<sup>§</sup> p-стойност=0,99 за превъзходство (superiority) (въз основа на HR < 1,0) в сравнение с плацебо.

<sup>#</sup> Събитията, натрупвани с времето, и честотата на събитията за саксаглиптин и плацебо не се различават съществено с времето.

<sup>¶</sup> Не е тествана значимостта.

Един компонент от вторичната съставна крайна точка, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, възниква с по-голяма честота в групата със саксаглиптин (3,5 %), в сравнение с групата на плацебо (2,8 %) с номинална статистическа значимост в полза на плацебо [HR=1,27; (95 % CI 1,07; 1,51); P=0,007]. Клинично значими фактори, прогностични за повишен относителен риск при лечение със саксаглиптин, не могат да се идентифицират категорично. Лицата с по-висок риск от хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, независимо от назначеното лечение, могат да се идентифицират по известните рискови фактори за сърдечна недостатъчност, като изходна анамнеза за сърдечна недостатъчност или увредена бъбречна функция. Лицата на саксаглиптин с анамнеза за сърдечна недостатъчност или увредена бъбречна функция на изходно ниво обаче, не са с повишен риск по отношение на плацебо за първичната или вторичната съставни крайни точки или смъртността по всякаква причина.

Друга вторична крайна точка, обща смъртност, възниква с честота 5,1 % в групата на саксаглиптин и 4,6 % в групата на плацебо (вж. таблица 7). Случаите на СС смърт се разпределят равномерно сред групите на лечение. Има числена непропорционалност на случаите на смърт с различен от СС произход, като има повече събития със саксаглиптин (1,8 %), отколкото с плацебо (1,4 %) [HR=1,27; (95 % CI 1,00; 1,62); P=0,051].

A1C е по-нисък при саксаглиптин в сравнение с плацебо в един експлораторен анализ.

#### Метформин

Проспективно рандомизирано изпитване (UKPDS) установява дългосрочните ползи от интензивния контрол на кръвната захар при пациенти със захарен диабет тип 2. Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин сред неуспех на лечението само с диета, показва:

- Значимо намаляване на абсолютния риск за което и да е свързано с диабета усложнение в групата на метформин (29,8 събития/1 000 пациентогодини) в сравнение с групата на диетолечение (43,3 събития/1 000 пациентогодини),  $p=0,0023$ , както и в сравнение с комбинирани от групи на лечение със сулфонилуреен препарат и монотерапия с инсулин (40,1 събития/1 000 пациентогодини),  $p=0,0034$ .
- Значимо намаляване на абсолютния риск за смъртност по каквато и да е причина, свързана с диабета: метформин – 7,5 събития/1 000 пациентогодини, само диета – 12,7 събития/1 000 пациентогодини,  $p=0,017$ .
- Значимо намаляване на абсолютния риск за смъртност по каквато и да е причина: метформин 13,5 събития/1 000 пациентогодини срещу 20,6 събития/1 000 пациентогодини при диетолечение ( $p=0,011$ ) и срещу 18,9 събития/1 000 пациентогодини ( $p=0,021$ ) за групите на лечение със сулфонилуреен препарат и монотерапия с инсулин.
- Значимо намаляване на абсолютния риск за инфаркт на миокарда: метформин - 11 събития/1 000 пациентогодини, само диета - 18 събития/1 000 пациентогодини ( $p=0,01$ ).

#### Популация в старческа възраст

В подгрупите с пациенти на възраст над 65 и над 75 години в клиничното изпитване SAVOR, ефикасността и безопасността съответстват на общата популация в изпитването.

GENERATION е 52-седмично проучване на гликемичния контрол при 720 пациенти в старческа възраст, средната възраст е 72,6 години; 433 лица (60,1 %) са < 75-годишна възраст и 287 лица (39,9 %) са  $\geq$  75-годишна възраст. Първичната крайна точка е процентът пациенти, достигащи HbA1c < 7 %, без потвърдена или тежка хипогликемия. Изглежда няма разлика в процента на отговорилите: 37,9 % (саксаглиптин) и 38,2 % (глимепирид) достигат първичната крайна точка. По-нисък процент пациенти в групата със саксаглиптин (44,7 %) в сравнение с групата с глимепирид (54,7 %) достигат желаните HbA1c от 7,0 %. При по-нисък процент пациенти в

групата със саксаглиптин (1,1 %), в сравнение с групата с глимепирид (15,3 %), се наблюдава събитие на потвърдена или тежка хипогликемия.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Komboglyze във всички подгрупи на педиатричната популация при захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно педиатричната употреба).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Резултатите от проучванията за биоеквивалентност при здрави доброволци показват, че комбинираните таблетки Komboglyze са биоеквивалентни на едновременно приложени отделни таблетки саксаглиптин и метформин хидрохлорид в съответстващи дози.

Изложените по-долу данни отразяват фармакокинетичните свойства на отделните активни съставки на Komboglyze.

### Саксаглиптин

Фармакокинетиката на саксаглиптин и главния му метаболит е сходна при здрави доброволци и пациенти със захарен диабет тип 2.

### Резорбция

След перорален прием на гладно саксаглиптин се резорбира бързо, като максималните плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) на саксаглиптин и главния му метаболит се постигат в рамките съответно на 2 и 4 часа ( $T_{max}$ ). Стойностите на  $C_{max}$  и AUC на саксаглиптин и главния му метаболит се повишават пропорционално на повишаването на дозата на саксаглиптин, като тази дозозависимост се наблюдава при дози до 400 mg. След прием от здрави доброволци на еднократна перорална доза 5 mg саксаглиптин, средните AUC на саксаглиптин и главния му метаболит са съответно 78 ng h/ml и 214 ng h/ml. Съответстващите стойности на  $C_{max}$  в плазма са съответно 24 ng/ml и 47 ng/ml. Интраиндивидуалните коефициенти на вариации на  $C_{max}$  и AUC на саксаглиптин са под 12 %.

Инхибирането на плазмената активност на DPP-4 от саксаглиптин в продължение на поне 24 часа след перорален прием се дължи на високата му активност, висок афинитет и продължителното свързване към активния център.

### Взаимодействия с храна

При здрави доброволци храната оказва сравнително слабо влияние върху фармакокинетиката на саксаглиптин. Приемът заедно с храна (богата на мазнини) не води до промяна на  $C_{max}$  на саксаглиптин, докато AUC се повишава с 27 % в сравнение с приема на гладно. Времето до достигане на  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) на саксаглиптин се удължава с приблизително 0,5 часа след прием на храна в сравнение с прием на гладно. Тези промени не се смятат за клинично значими.

### Разпределение

*In vitro* свързването на саксаглиптин и главния му метаболит с протеините в човешкия серум е пренебрежимо. Поради това, не се очаква промените в концентрациите на протеините в кръвта при различни заболявания (напр. бъбречно или чернодробно увреждане) да повлияят разпределението на саксаглиптин.

### Биотрансформация

Биотрансформацията на саксаглиптин се осъществява главно от цитохром P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Главният метаболит на саксаглиптин също е селективен, обратим, конкурентен инхибитор на DPP-4, притежаващ половината от активността на саксаглиптин.

### Елиминиране

Стойностите на средния терминален плазмен полуживот ( $t_{1/2}$ ) на саксаглиптин и главния му метаболит са съответно 2,5 часа и 3,1 часа, а средният полупериод  $t_{1/2}$  на плазмено инхибиране на DPP-4 е 26,9 часа. Саксаглиптин се елиминира както чрез бъбреците, така и чрез черния дроб. След еднократно приложение на 50 mg  $^{14}$ C-саксаглиптин, 24 %, 36 %, и 75 % от дозата се екскретират в урината, съответно като саксаглиптин, главен метаболит и обща радиоактивност. Средният бъбречен клирънс на саксаглиптин (~230 ml/мин) е по-голям от средната изчислена скорост на гломерулна филтрация (~120 ml/мин), което говори за известна активна бъбречна екскреция. За главния му метаболит стойностите на бъбречния клирънс са сравними с изчислената скорост на гломерулна филтрация. Общо 22 % от приложението радиофармацевтик се откриват във фецеса и представлява частта от приетата доза саксаглиптин, екскретирана в жлъчката и/или нерезорбирана в стомашно-чревния тракт.

### Линейност

$C_{max}$  и AUC на саксаглиптин и главния му метаболит се повишават пропорционално на дозата на саксаглиптин. При многократно прилагане на еднократен дневен прием не се наблюдава забележимо кумулиране нито на саксаглиптин, нито на главния му метаболит за която и да е доза. За клирънса на саксаглиптин и главния му метаболит не се наблюдава зависимост от дозата и времето при еднократен дневен прием в продължение на 14 дни на саксаглиптин в доза от 2,5 mg до 400 mg.

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Проведено е открито проучване, с прилагане на еднократна доза, за оценка на фармакокинетиката на саксаглиптин 10 mg перорално, при пациенти с различна степен на хронично бъбречно увреждане, в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Проучването включва пациенти с бъбречно увреждане класифицирано въз основа на креатининовия клирънс като: лека степен (приблизително  $GFR \geq 45$  до  $< 90$  ml/мин), умерена степен (приблизително  $GFR \geq 30$  до  $< 45$  ml/мин) или тежка степен (приблизително  $GFR < 30$  ml/мин) бъбречно увреждане. Експозицията на саксаглиптин е по-висока съответно 1,2, 1,4 и 2,1 пъти, а експозицията на BMS-510849 е по-висока съответно 1,7, 2,9 и 4,5 пъти от тази при хора с нормална бъбречна функция .

#### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с лека (клас А по Child-Pugh), умерена (клас В по Child-Pugh) или тежка (клас С по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане, експозицията на саксаглиптин е по-висока съответно 1,1, 1,4 и 1,8 пъти, а експозицията на BMS-510849 е по-ниска съответно с 22 %, 7 % и 33 % от наблюдаваната при здрави хора.

#### *Старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

Пациенти в старческа възраст (65-80 години) са имали приблизително 60 % по-висока стойност на AUC на саксаглиптин в сравнение с по-млади пациенти (на възраст 18-40 години). Това не се счита за клинично значимо, поради което не се препоръчва корекция на дозата на този лекарствен продукт в зависимост от възрастта.

### Метформин

#### Резорбция

След перорален прием на метформин,  $t_{max}$  се достига за 2,5 часа. При здрави доброволци абсолютната бионаличност след прием на таблетка метформин 500 mg е 50-60 %. След перорален прием нерезорбираната част, която се установява във фецеса, е 20-30 %.

След перорален прием, резорбцията на метформин е зависима от насищането и е непълна. Приема се, че фармакокинетиката на резорбцията на метформин е нелинейна. След прием на метформин в обичайните дози и терапевтични схеми, стационарната плазмена концентрация се достига в рамките на 24-48 часа и обикновено е под 1  $\mu$ g/ml. В контролираните клинични проучвания максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) на метформин не надвишава 4  $\mu$ g/ml дори и при максимални дози.

### Взаимодействие с храна

Храната намалява степента и леко забавя резорбцията на метформин. След прием на доза от 850 mg се наблюдава 40 % по-ниска плазмената концентрация, 25 % намаление в AUC и 35 мин удължаване на времето за достигане на пиковата плазмена концентрация. Клиничната значимост на това намаление е неизвестна.

### Разпределение

Свързването с плазмените протеини е пренебрежимо. Метформин навлиза в еритроцитите. Пиковата концентрация в цяла кръв е по-ниска, отколкото в плазма, и се достига за приблизително едно и също време. Вероятно еритроцитите представляват втори компартимент, в който се разпределя метформин. Средният обем на разпределение  $V_d$  варира от 63 до 276 l.

### Биотрансформация

Метформин се екскретира непроменен в урината. При хора не са открити негови метаболити.

### Елиминиране

Бъбречният клирънс на метформин е  $> 400$  ml/мин, което говори, че метформин се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорален прием привидният му терминален полуживот е приблизително 6,5 часа. Когато бъбречната функция е увредена, бъбречният клирънс намалява пропорционално на креатининовия клирънс, и по този начин се удължава терминалният му полуживот, което води до повишаване на концентрациите на метформин в плазмата.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### Едновременно приложение на саксаглиптин и метформин

С комбинацията от саксаглиптин и метформин са проведени 3-месечно изпитване при кучета и проучвания за ефекти върху ембриофеталното развитие при плъхове и зайци.

Едновременното приложение на саксаглиптин и метформин при бременни плъхове и зайци през периода на органогенезата в дози, даващи системни експозиции (AUC) при плъхове съответно до 100 и 10 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора (maximum recommended human doses; RHD; 5 mg саксаглиптин и 2 000 mg метформин) и при зайци съответно до 249 и 1,1 пъти по-високи от RHD, не води до развитие нито на ембриолетални, нито на тератогенни ефекти при който и да е от двата вида. При плъхове, минималните прояви на токсичност при развитието са ограничени до повишена честота на забавена осификация (“wavy ribs”); съответната майчина токсичност е ограничена до по-ниско с 5-6 % телесно тегло от 13-и до 18-и ден от гестационния период, както и съответното ограничаване на консумацията на храна от майката. При зайци, много майки понесат лошо приложението на комбинацията, което се изразява в смърт, тежко общо състояние или аборт. Все пак, при оцелелите майки с подлежащо на оценка потомство, майчината токсичност е ограничена до гранично по-ниско телесно тегло от 21-и до 29-и ден от гестационния период; съответната токсичност за развитието в тези потомства е ограничена до по-ниско със 7 % телесно тегло на плода и ниска честота на забавена осификация на подезичната кост на плода.

Проведено е 3-месечно изпитване при кучета на едновременно приложение на саксаглиптин и метформин. Не се установява токсичност при експозиции (AUC) съответно 68 и 1,5 по-високи от RHD на саксаглиптин и метформин при хора.

С комбинацията от препарати, влизащи в състава на Komboglyze, не са провеждани проучвания при животни за оценка на карциногенеза, мутагенеза и увреждане на фертилитета. Дадените по-долу данни са въз основа на резултатите от проучвания на саксаглиптин и метформин поотделно.

### Саксаглиптин

При дългоопашатия макак приложението на саксаглиптин в дози  $\geq 3$  mg/kg/дневно води до развитие на обратими кожни лезии (струпеи, улцерации и некрози) на акрите (опашка, пръсти, скротум и/или нос). Дозата, при която не се наблюдава ефект (no adverse effect level, NOEL) по отношение на лезиите е 1 и 2 пъти по-високо от експозицията при хора, съответно на саксаглиптин и главния метаболит, при RHD от 5 mg дневно.

Клиничната значимост на кожните лезии не е ясна, но в клиничните проучвания на саксаглиптин при хора не са установени кожни лезии, съответстващи на наблюдаваните при маймуни.

При всички видове, при които саксаглиптин е проучван в експозиции, надвишаващи 7 пъти RHD, има съобщения за промени от страна на имунната система – минимална, непрогресираща лимфоидна хиперплазия в слезката, лимфните възли и костния мозък без нежелани последствия.

При кучета, саксаглиптин показва стомашно-чревна токсичност, включително кървави/слузести изпражнения и ентеропатия при по-високи дози, като NOEL отговаря съответно на 4 и 2 пъти експозицията на саксаглиптин и главния му метаболит RHD.

При конвенционална батерия от проучвания за генотоксичност *in vitro* и *in vivo*, саксаглиптин не показва такава. В двугодишно изпитване за карциногенен потенциал при мишки и плъхове такъв не е установен.

При мъжки и женски плъхове са наблюдавани нежелани ефекти върху фертилитета при високи дози, водещи до изявени белези на токсичност. При която и да е от дозите, изпитвани при плъхове и зайци, саксаглиптин не показва тератогенни ефекти. При високи дози при плъхове, саксаглиптин предизвиква забавена осификация (забавяне на развитието) на таза на фетуса и понижено телесно тегло (при наличие на токсичност при майката), NOEL е 303 и 30 пъти по-високо от експозицията при хора съответно на саксаглиптин и главния метаболит, при RHD. При зайци ефектите на саксаглиптин са ограничени до незначителни скелетни вариации, наблюдавани само при токсични за майката дози (NOEL е, 158 и 224 пъти по-високо от експозицията при хора съответно на саксаглиптин и главния метаболит, при RHD). В проучване за влияние върху пре- и постнаталното развитие при плъхове, саксаглиптин предизвиква понижено тегло на малките при токсични за майката дози, като NOEL е 488 и 45 пъти по-високо от експозицията при хора съответно на саксаглиптин и главния метаболит при RHD. Ефектите върху телесното тегло на малките са забелязани съответно до 92-ия и 120-ия постнатален ден при женски и мъжки.

### Метформин

Предклиничните данни за метформин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Ядро на таблетката:

Повидон К30

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Komboglyze 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки



Поли (винилов алкохол)  
Макрогол 3350  
Титанов диоксид (E171)  
Талк (E553b)  
Червен железен оксид (E172)  
Жълт железен оксид (E172)

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Поли (винилов алкохол)  
Макрогол 3350  
Титанов диоксид (E171)  
Талк (E553b)  
Жълт железен оксид (E172)

Масило:

Шеллак  
Индиго-кармин алуминиев лак (E132)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

3 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

**6.5 Данни за опаковката**

Алуминиево/алуминиев блистер.

Опаковки от 14, 28, 56 и 60 филмирани таблетки в неперфорирани блистери.  
Големи опаковки, съдържащи 112 (2 опаковки от 56) и 196 (7 опаковки от 28) филмирани таблетки в неперфорирани блистери.  
60x1 филмирани таблетки в перфориран блистер с единични дози.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки  
EU/1/11/731/001

EU/1/11/731/002  
EU/1/11/731/003  
EU/1/11/731/004  
EU/1/11/731/005  
EU/1/11/731/006  
EU/1/11/731/013

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

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

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 24 ноември 2011 г.

Дата на последно подновяване: 15 юли 2016 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Германия

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствения продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарственията безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарственията безопасност или минимизиране на риска).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ** Komboglyze 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки  
саксаглиптин/метформин хидрохлорид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg саксаглиптин (като хидрохлорид) и 850 mg метформин хидрохлорид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
Голяма опаковка: 112 (2 опаковки от 56) филмирани таблетки  
Голяма опаковка: 196 (7 опаковки от 28) филмирани таблетки  
60x1 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/731/001 28 филмирани таблетки  
EU/1/11/731/002 56 филмирани таблетки  
EU/1/11/731/003 60 филмирани таблетки  
EU/1/11/731/004 112 (2 опаковки от 56) филмирани таблетки  
EU/1/11/731/005 196 (7 опаковки от 28) филмирани таблетки  
EU/1/11/731/006 60x1 филмирани таблетки  
EU/1/11/731/013 14 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

комбоглайз 2,5 mg/850 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ** Komboglyze 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки  
саксаглиптин/метформин хидрохлорид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg саксаглиптин (като хидрохлорид) и 850 mg метформин хидрохлорид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

56 филмирани таблетки. Това е част от по-голяма опаковка и не може да се продава самостоятелно.

28 филмирани таблетки. Това е част от по-голяма опаковка и не може да се продава самостоятелно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

комбоглайз 2,5 mg/850 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ** Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки  
саксаглиптин/метформин хидрохлорид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg саксаглиптин (като хидрохлорид) и 1 000 mg метформин хидрохлорид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
Голяма опаковка: 112 (2 опаковки от 56) филмирани таблетки  
Голяма опаковка: 196 (7 опаковки от 28) филмирани таблетки  
60x1 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/731/007 28 филмирани таблетки  
EU/1/11/731/008 56 филмирани таблетки  
EU/1/11/731/009 60 филмирани таблетки  
EU/1/11/731/010 112 (2 опаковки от 56) филмирани таблетки  
EU/1/11/731/011 196 (7 опаковки от 28) филмирани таблетки  
EU/1/11/731/012 60x1 филмирани таблетки  
EU/1/11/731/014 14 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

комбоглайз 2,5 mg/1000 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ** Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки  
саксаглиптин/метформин хидрохлорид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg саксаглиптин (като хидрохлорид) и 1 000 mg метформин хидрохлорид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

56 филмирани таблетки. Това е част от по-голяма опаковка и не може да се продава самостоятелно.

28 филмирани таблетки. Това е част от по-голяма опаковка и не може да се продава самостоятелно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

комбоглайз 2,5 mg/1000 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ (ПЕРФОРИРАНИ/НЕПЕРФОРИРАНИ) за Komboglyze 2,5 mg/850 mg таблетки**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg таблетки  
саксаглиптин/метформин хидрохлорид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ (ПЕРФОРИРАНИ/НЕПЕРФОРИРАНИ) за Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg**  
таблетки

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg таблетки  
саксаглиптин/метформин хидрохлорид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**



## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### **Komboglyze 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки** саксаглиптин/метформин (saxagliptin/metformin)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Komboglyze и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Komboglyze
3. Как да приемате Komboglyze
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Komboglyze
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Komboglyze и за какво се използва**

Това лекарство съдържа две различни субстанции наречени:

Саксаглиптин, който е от класа лекарства, наречени инхибитори на DPP-4 (инхибитори на дипептидил-пептидаза 4), и  
Метформин, който е от класа лекарства, наречени бигваниди.

И двете принадлежат към групата на лекарствата, наречени „перорални антидиабетни средства“.

#### **За какво се използва Komboglyze**

Това лекарство се използва за лечение на определен вид захарен диабет, нар. захарен диабет тип 2.

#### **Как действа Komboglyze**

И саксаглиптин, и метформин понижават кръвната Ви захар. Те предизвикват повишаване на отделянето на инсулин след прием на храна. Също така, понижават количеството захар, която се образува в тялото Ви. Това, наред с поддържането на диета и физическата активност, спомага за понижаване на кръвната Ви захар. Това лекарство може да се използва самостоятелно или в комбинация с други антидиабетни лекарства, включително инсулин.

Контролът на диабета изисква спазване на диета и физическа активност, дори и когато приемате това лекарство. Затова е важно да следвате съветите на лекаря или медицинската сестра относно диетата и физическата Ви активност.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Komboglyze

### Не приемайте Komboglyze:

- ако сте алергични към саксаглиптин, метформин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- ако някога сте имали сериозна алергична реакция (реакция на свръхчувствителност) към някое друго подобно лекарство, което приемате, за да контролирате кръвната си захар. Симптомите на сериозна алергична реакция могат да бъдат следните:
  - обрив;
  - подути червени участъци по кожата Ви (копривна треска);
  - подуване на лицето, устните, езика и гърлото, което може да причини затруднено дишане или преглъщане.

Ако имате тези симптоми, спрете приема на това лекарство и незабавно се обадете на Вашия лекар или медицинска сестра.

- ако някога сте били в диабетна кома;
- ако имате неконтролиран диабет, например с тежка хипергликемия (висока кръвна захар), гадене, повръщане, диария, бърза загуба на тегло, лактатна ацидоза (вижте „Риск от лактатна ацидоза“ по-долу) или кетоацидоза. Кетоацидозата е състояние, при което веществата, наречени „кетонни тела“, се натрупват в кръвта и това може да доведе до диабетна прекома. Симптомите включват болки в стомаха, учестено и дълбоко дишане, сънливост или необичаен плодов аромат на дъха Ви.
- ако имате силно намалена бъбречна функция или проблеми с черния дроб;
- ако наскоро сте преживели инфаркт, ако имате сърдечна недостатъчност или сериозни проблеми с кръвообращението, или имате задух, който може да е белег на проблеми със сърцето;
- ако имате тежка инфекция или сте обезводнени (загубили сте много течности);
- ако кърмите (вижте също „Бременност и кърмене“);
- ако пиете големи количества алкохол (както всеки ден, така и от време на време) (моля вижте точка „Komboglyze и алкохол“).

Ако някое от изброените по-горе важи за Вас, не приемайте това лекарство. Ако не сте сигурни, говорете с лекаря или фармацевта си, преди да приемете това лекарство.

### Предупреждения и предпазни мерки:

#### Риск от лактатна ацидоза

Komboglyze може да причини много рядка, но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза, особено ако бъбреците Ви не функционират правилно. Рискът от развитие на лактатна ацидоза се увеличава и при неконтролиран диабет, тежки инфекции, продължително гладуване или прием на алкохол, дехидратация (вижте още информация по-долу), чернодробни проблеми и всякакви състояния, при които част от тялото има намалено снабдяване с кислород (като остро протичаща тежка болест на сърцето).

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

**Спрете приема на Komboglyze за кратък период от време, ако имате заболяване, което може да бъде свързано с дехидратация** (значителна загуба на телесни течности) като тежко повръщане, диария, треска, излагане на топлина или ако пиете по-малко течности от нормалното. Говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

**Спрете приема на Komboglyze и незабавно се свържете с лекар или най-близката болница, ако имате някои от симптомите на лактатна ацидоза**, тъй като това състояние може да доведе до кома.

Симптомите на лактатна ацидоза включват:

- повръщане;
- болки в стомаха (коремни болки);
- мускулни спазми;

- общо усещане за неразположение, придружено с тежка умора;
- затруднено дишане;
- понижена телесна температура и пулс.

Лактатната ацидоза е състояние, изискващо спешна медицинска помощ, и трябва да се лекува в болница.

Преди да започнете да употребявате Komboglyze, говорете с Вашия лекар или фармацевт:

- ако имате захарен диабет тип 1 (организмът Ви не образува инсулин). Това лекарство не трябва да се използва за лечение на това състояние.
- имате или сте имали заболяване на панкреаса;
- ако приемате инсулин или антидиабетно лекарство, известно като сулфанилуреен продукт, Вашият лекар може да реши да намали дозата на инсулина или на сулфанилуреиния продукт, когато го използвате с това лекарство, за да се избегнат ниски нива на кръвната захар;
- ако сте имали алергична реакция към което и да е друго лекарство, което приемате за понижаване на кръвната си захар;
- ако имате проблем със защитата на организма срещу инфекции или приемате лекарство, което може да я потисне;
- ако страдате от сърдечна недостатъчност или имате други рискови фактори за развитие на сърдечна недостатъчност, като например проблеми с бъбреците. Вашият лекар ще Ви опише признаците и симптомите на сърдечна недостатъчност. Ако получите някои от тези симптоми, трябва веднага да се обадите на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Симптомите може да включват, но не се ограничават до засилване на задуха, бързо повишаване на теллото и подуване на краката (оток на краката).

Ако Ви се налага да претърпите сериозна операция, трябва задължително да спрете приема на Komboglyze по време на и известно време след процедурата. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението с Komboglyze.

Диабетните кожни лезии са често усложнение на диабета. При прием на саксаглиптин, както и на определени антидиабетни лекарства от същия клас, е наблюдавано развитие на обриви. Следвайте препоръките за грижи за кожата и краката Ви, които Вашият лекар или медицинска сестра са Ви дали.

Ако някое от изброените по-горе важи за Вас или не сте сигурни, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да приемате това лекарство.

### **Изследване на бъбречната функция**

По време на лечението с това лекарство, Вашият лекар ще проверява бъбречната Ви функция поне веднъж годишно или по-често, ако сте в старческа възраст и/или ако имате влошена бъбречна функция.

### **Деца и юноши**

Не се препоръчва прием на Komboglyze при деца и юноши на възраст под 18 години. Не е известно дали това лекарство е безопасно и ефикасно при деца и юноши на възраст под 18 години.

### **Други лекарства и Komboglyze**

Ако трябва да Ви бъде поставена инжекция с контрастно средство, съдържащо йод, в кръвообръщението, например в контекста на рентген или скенер, трябва да спрете приема на Komboglyze преди или по време на инжекцията. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението с Komboglyze.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Може да се наложи по-често да се изследва глюкозата в

кръвта и функционирането на бъбреците или Вашият лекар може да коригира дозата на Komboglyze. Изключително важно е да споменете следното:

- циметидин, лекарство, използвано за лечение на стомашни проблеми;
- кетоконазол, който се използва за лечение на гъбични инфекции;
- бронходилататори (бета<sub>2</sub>-агонисти), които се използват за лечение на астма;
- дилтиазем, който се използва за понижаване на високото артериално налягане;
- рифампицин, антибиотик, който се използва за лечение на инфекции като туберкулоза;
- кортикостероиди, които се използват за потискане на възпалението при заболявания като астма или артрит;
- карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин, които се използват за лечение на гърчове или на хронична болка;
- лекарства, които увеличават отделянето на урина (диуретици);
- лекарства, използвани за лечение на болка и възпаление (НСПВС и СОХ-2 инхибитори, като ибупрофен и целекоксиб);
- някои лекарства за лечение на високо кръвно налягане (АСЕ-инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти).

Ако някое от изброените по-горе важи за Вас или не сте сигурни, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да започнете да приемате това лекарство.

### **Кomboglyze с алкохол**

Избягвайте прекомерната употреба на алкохол по време на приема на Komboglyze, тъй като това може да увеличи риска от лактатна ацидоза (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки“).

### **Бременност и кърмене**

Не приемайте това лекарство, ако сте бременна или може да забременеете. Причината за това е, че Komboglyze може да повлияе на бебето.

Не приемайте това лекарство, ако кърмите или възнамерявате да кърмите. Причината за това е, че малки количества метформин преминават в кърмата.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Саксаглиптин и метформин имат пренебрежимо влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Хипогликемията може да засегне способността Ви да шофирате и да работите с машини, както и стабилната Ви поза по време на работа, а при прием на този лекарствен продукт заедно с други лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват хипогликемия – като инсулин и сулфанилурейни препарати, може да се развие такава.

## **3. Как да приемате Komboglyze**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако Вашият лекар Ви предпише това лекарство заедно със сулфанилурейен препарат или с инсулин, не забравяйте да приемате тези лекарства точно така, както Ви ги е предписал Вашият лекар, за да постигнете най-добрите за своето здраве резултати.

### **Колко да приемате**

- Количеството от това лекарство, което ще приемате, зависи от Вашето състояние, и от дозите метформин, и/или самостоятелните таблетки саксаглиптин или метформин, които приемате към момента. Вашият лекар ще Ви каже каква е точната доза от това лекарство, която трябва да приемате.

- Препоръчителната дозировка е една таблетка два пъти дневно. Ако имате намалена бъбречна функция, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза.

#### **Как да приемате това лекарство**

- Това лекарство се приема през устата.
- Приемайте това лекарство по време на хранене, за да намалите риска за стомашно неразположение.

#### **Диета и физически натоварвания**

Дори докато приемате това лекарство, за контролиране на диабета Ви е важно да спазвате диета и да сте физически активни. Затова е важно да продължите да спазвате съветите на лекаря и медицинската си сестра относно диетата и физическите натоварвания. Ако в частност сте на диета за контрол на телесното тегло, трябва да продължавате да я спазвате, докато приемате това лекарство.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Komboglyze**

Ако сте приели повече таблетки Komboglyze от необходимото, незабавно говорете с лекаря си или отидете в болница. Вземете опаковката от лекарството със себе си.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Komboglyze**

- Ако сте пропуснали една доза от това лекарство, вземете я веднага щом си спомните. Ако обаче вече е време за прием на следващата Ви доза, не приемайте пропуснатата, а направо приемете следваща си доза в обичайното време.
- Не взимайте двойна доза от това лекарство, за да компенсирате пропуснатата.

#### **Ако спрете приема на Komboglyze**

Продължете приема на това лекарство, докато Вашият лекар не Ви каже да спрете. Това ще спомогне да контролирате нивата на кръвната Ви захар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Трябва да прекратите приема на това лекарство и незабавно да уведомите Вашия лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:**

- **Лактатна ацидоза**, Komboglyze може да доведе до много рядка (може да засегне до 1 на 10 000 души), но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки“). Ако това се случи, трябва задължително да **спрете приема на Komboglyze и незабавно да се свържете с лекар или най-близката болница**, тъй като лактатната ацидоза може да доведе до кома.
- **Силна и постоянна болка в корема** (коремната област), която може да стига до гърба, както и гадене и повръщане, защото това може да са симптоми на възпален панкреас (панкреатит).

Трябва да се обадите на Вашия лекар, ако получите следната нежелана лекарствена реакция:

- силна ставна болка.

**Други нежелани реакции на Komboglyze включват:**

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- главоболие;
- болки в мускулите (миалгии);

- повръщане или нарушено храносмилане (диспепсия);
- инфекции на пикочните пътища (инфекции на уринарния тракт);
- инфекции на горните дихателни пътища;
- възпаление на носа или гърлото като при настинка;
- възпаление на стомаха (гастрит) или червата, понякога в резултат на инфекция (гастроентерит);
- инфекции на синусите, понякога с чувство на болка и тежест зад бузите и очите (синусит);
- повишено образуване на газове;
- замайване;
- умора (отпадналост).

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- болки в ставите (артралгии);
- затруднено получаване или задържане на ерекция (еректилна дисфункция).

#### **Нежелани реакции при прием само на саксаглиптин:**

Чести

- замайване;
- умора (отпадналост).

При някои пациенти има случаи на запек с неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни), когато саксаглиптин се използва самостоятелно или в комбинация.

При някои пациенти е наблюдавано леко понижаване на броя на определен вид бели кръвни клетки (лимфоцити), което се установява при изследване на кръв, когато саксаглиптин се използва самостоятелно или в комбинация. В допълнение, някои пациенти съобщават, че при прием на саксаглиптин развиват обриви и кожни реакции (свръхчувствителност).

В периода след разрешаване за употреба на саксаглиптин, са съобщени допълнителни странични ефекти, които включват сериозни нежелани реакции (анафилаксия) и подуване на лицето, устните, езика и гърлото, което може да причини затруднено дишане или преглъщане. Ако имате алергична реакция, спрете приема на това лекарство и незабавно се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да Ви предпише лекарство за лечение на алергичната реакция и друго лекарство за Вашия диабет.

#### **Нежелани реакции при прием само на метформин:**

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- гадене, повръщане;
- диария или болки в стомаха;
- липса на апетит.

Чести

- метален вкус в устата.

Много редки

- понижени стойности на витамин В<sub>12</sub>;
- проблеми с черния дроб (хепатит);
- зачервяване на кожата (обрив) или сърбеж.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за**

съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Komboglyze

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка съответно след „EXP” и „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или е със следи от вмешателство.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Komboglyze

Активните вещества са саксаглиптин и метформин хидрохлорид.

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg саксаглиптин (като хидрохлорид) и 850 mg метформин хидрохлорид.

Другите съставки (помощни вещества) са:

- Ядро на таблетката: повидон К30, магнезиев стеарат.
- Филмово покритие: поливинилалкохол, макрогол 3350, титанов диоксид (E171), талк (E553b), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172).
- Масто: шеллак, индиго-кармин алуминиев лак (E132).

### Как изглежда Komboglyze и какво съдържа опаковката

- Komboglyze 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки („таблетки”) са светло кафяви до кафяви и кръгли, с надпис със синьо мастило „2,5/850” от едната страна и „4246” от другата.
- Komboglyze се предлага в алуминиеви блистери. Опаковките са от 14, 28, 56 и 60 филмирани таблетки в неперфорирани блистери, големи опаковки, съдържащи 112 (2 опаковки от 56) и 196 (7 опаковки от 28) филмирани таблетки в неперфорирани блистери, и 60x1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

### Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

### Производител

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Германия



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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: + 372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: + 370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: + 356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: + 371 67377100

AstraZeneca UK Limited  
Tel: + 386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за пациента

### **Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки** саксаглиптин/метформин (saxagliptin/metformin)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Komboglyze и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Komboglyze
3. Как да приемате Komboglyze
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Komboglyze
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Komboglyze и за какво се използва**

Това лекарство съдържа две различни субстанции наречени:

Саксаглиптин, който е от класа лекарства, наречени инхибитори на DPP-4 (инхибитори на дипептидил-пептидаза 4), и  
Метформин, който е от класа лекарства, наречени бигваниди.

И двете принадлежат към групата на лекарствата, наречени „перорални антидиабетни средства“.

#### **За какво се използва Komboglyze**

Това лекарство се използва за лечение на определен вид захарен диабет, нар. захарен диабет тип 2.

#### **Как действа Komboglyze**

И саксаглиптин, и метформин понижават кръвната Ви захар. Те предизвикват повишаване на отделянето на инсулин след прием на храна. Също така, понижават количеството захар, която се образува в тялото Ви. Това, наред с поддържането на диета и физическата активност, спомага за понижаване на кръвната Ви захар. Това лекарство може да се използва самостоятелно или в комбинация с други антидиабетни лекарства, включително инсулин.

Контролът на диабета изисква спазване на диета и физическа активност, дори и когато приемате това лекарство. Затова е важно да следвате съветите на лекаря или медицинската сестра относно диетата и физическата Ви активност.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Komboglyze**

### Не приемайте Komboglyze:

- ако сте алергични към саксаглиптин, метформин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- ако някога сте имали сериозна алергична реакция (реакция на свръхчувствителност) към някое друго подобно лекарство, което приемате, за да контролирате кръвната си захар. Симптомите на сериозна алергична реакция могат да бъдат следните:

- обрив;
- подути червени участъци по кожата Ви (копривна треска);
- подуване на лицето, устните, езика и гърлото, което може да причини затруднено дишане или преглъщане.

Ако имате тези симптоми, спрете приема на това лекарство и незабавно се обадете на Вашия лекар или медицинска сестра.

- ако някога сте били в диабетна кома;
- ако имате неконтролиран диабет, например с тежка хипергликемия (висока кръвна захар), гадене, повръщане, диария, бърза загуба на тегло, лактатна ацидоза (вижте „Риск от лактатна ацидоза“ по-долу) или кетоацидоза. Кетоацидозата е състояние, при което веществата, наречени „кетонни тела“, се натрупват в кръвта и това може да доведе до диабетна прекома. Симптомите включват болки в стомаха, учестено и дълбоко дишане, сънливост или необичаен плодов аромат на дъха Ви.
- ако имате силно намалена бъбречна функция или проблеми с черния дроб;
- ако наскоро сте преживели инфаркт, ако имате сърдечна недостатъчност или сериозни проблеми с кръвообращението, или имате задух, който може да е белег на проблеми със сърцето;
- ако имате тежка инфекция или сте обезводнени (загубили сте много течности);
- ако кърмите (вижте също „Бременност и кърмене“);
- ако пиете големи количества алкохол (както всеки ден, така и от време на време) (моля, вижте точка „Komboglyze и алкохол“).

Ако някое от изброените по-горе важи за Вас, не приемайте това лекарство. Ако не сте сигурни, говорете с лекаря или фармацевта си, преди да приемете това лекарство.

### Предупреждения и предпазни мерки:

#### Риск от лактатна ацидоза

Komboglyze може да причини много рядка, но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза, особено ако бъбреците Ви не функционират правилно. Рискът от развитие на лактатна ацидоза се увеличава и при неконтролиран диабет, тежки инфекции, продължително гладуване или прием на алкохол, дехидратация (вижте още информация по-долу), чернодробни проблеми и всякакви състояния, при които част от тялото има намалено снабдяване с кислород (като остро протичаща тежка болест на сърцето).

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

**Спрете приема на Komboglyze за кратък период от време, ако имате заболяване, което може да бъде свързано с дехидратация** (значителна загуба на телесни течности) като тежко повръщане, диария, треска, излагане на топлина или ако пиете по-малко течности от нормалното. Говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

**Спрете приема на Komboglyze и незабавно се свържете с лекар или най-близката болница, ако имате някои от симптомите на лактатна ацидоза**, тъй като това състояние може да доведе до кома.

Симптомите на лактатна ацидоза включват:

- повръщане;
- болки в стомаха (коремни болки);
- мускулни спазми;
- общо усещане за неразположение, придружено с тежка умора;

- затруднено дишане;
- понижена телесна температура и пулс.

Лактатната ацидоза е състояние, изискващо спешна медицинска помощ, и трябва да се лекува в болница.

Преди да започнете да употребявате Komboglyze, говорете с Вашия лекар или фармацевт:

- ако имате захарен диабет тип 1 (организмът Ви не образува инсулин). Това лекарство не трябва да се използва за лечение на това състояние.
- имате или сте имали заболяване на панкреаса;
- ако приемате инсулин или антидиабетно лекарство, известно като сулфанилуреен продукт, Вашият лекар може да реши да намали дозата на инсулина или на сулфанилуреиния продукт, когато го използвате заедно с това лекарство, за да се избегнат ниски нива на кръвната захар;
- ако сте имали алергична реакция към което и да е друго лекарство, което приемате за понижаване на кръвната си захар;
- ако имате проблем със защитата на организма срещу инфекции или приемате лекарство, което може да я потисне;
- ако страдате от сърдечна недостатъчност или имате други рискови фактори за развитие на сърдечна недостатъчност, като например проблеми с бъбреците. Вашият лекар ще Ви опише признаците и симптомите на сърдечна недостатъчност. Ако получите някои от тези симптоми, трябва веднага да се обадите на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Симптомите може да включват, но не се ограничават до засилване на задуха, бързо повишаване на теглото и подуване на краката (оток на краката).

Ако Ви се налага да претърпите сериозна операция, трябва задължително да спрете приема на Komboglyze по време на и известно време след процедурата. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението с Komboglyze.

Диабетните кожни лезии са често усложнение на диабета. При прием на саксаглиптин, както и на определени антидиабетни лекарства от същия клас, е наблюдавано развитие на обриви. Следвайте препоръките за грижи за кожата и краката Ви, които Вашият лекар или медицинска сестра са Ви дали.

Ако някое от изброените по-горе важи за Вас или не сте сигурни, консултирайте се с вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да приемате това лекарство.

### **Изследване на бъбречната функция**

По време на лечението с Komboglyze Вашият лекар ще проверява бъбречната Ви функция поне веднъж годишно или по-често, ако сте в старческа възраст и/или ако имате влошена бъбречна функция.

### **Деца и юноши**

Не се препоръчва прием на това лекарство при деца и юноши на възраст под 18 години. Не е известно дали това лекарство е безопасно и ефикасно при деца и юноши на възраст под 18 години.

### **Други лекарства и Komboglyze**

Ако трябва да Ви бъде поставена инжекция с контрастно средство, съдържащо йод, в кръвообръщението, например в контекста на рентген или скенер, трябва да спрете приема на Komboglyze преди или по време на инжекцията. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението с Komboglyze.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Може да се наложи по-често да се изследва глюкозата в кръвта и функционирането на бъбреците или Вашият лекар може да коригира дозата на Komboglyze. Изключително важно е да споменете следното:

- циметидин, лекарство, използвано за лечение на стомашни проблеми;
- кетоконазол, който се използва за лечение на гъбични инфекции;
- бронходилататори (бета<sub>2</sub>-агонисти), които се използват за лечение на астма;
- дилтиазем, който се използва за понижаване на високото артериално налягане;
- рифампицин, антибиотик, който се използва за лечение на инфекции като туберкулоза;
- кортикостероиди, които се използват за потискане на възпалението при заболявания като астма или артрит;
- карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин, които се използват за лечение на гърчове или на хронична болка;
- лекарства, които увеличават отделянето на урина (диуретици);
- лекарства, използвани за лечение на болка и възпаление (НСПВС и СОХ-2 инхибитори, като ибупрофен и целекоксиб);
- някои лекарства за лечение на високо кръвно налягане (АСЕ-инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти).

Ако някое от изброените по-горе важи за Вас или не сте сигурни, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да започнете да приемате това лекарство.

### **Комбоглизе с алкохол**

Избягвайте прекомерната употреба на алкохол по време на приема на Комбоглизе, тъй като това може да увеличи риска от лактатна ацидоза (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

### **Бременност и кърмене**

Не приемайте това лекарство, ако сте бременна или може да забременеете. Причината за това е, че Комбоглизе може да повлияе на бебето.

Не приемайте това лекарство, ако кърмите или възнамерявате да кърмите. Причината за това е, че малки количества метформин преминават в кърмата.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Саксаглиптин и метформин имат пренебрежимо влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Хипогликемията може да засегне способността Ви да шофирате и да работите с машини, както и стабилната Ви поза по време на работа, а при прием на този лекарствен продукт заедно с други лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват хипогликемия – като инсулин и сулфанилурейни препарати, може да се развие такава.

## **3. Как да приемате Комбоглизе**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако Вашият лекар Ви предпише това лекарство заедно със сулфанилурейен препарат или с инсулин, не забравяйте да приемате тези лекарства точно така, както Ви ги е предписал Вашият лекар, за да постигнете най-добрите за своето здраве резултати.

### **Колко да приемате**

- Количеството от това лекарство, което ще приемате, зависи от Вашето състояние, и от дозите метформин и/или самостоятелните таблетки саксаглиптин и метформин, които приемате към момента. Вашият лекар ще Ви каже каква е точната доза от това лекарство, която трябва да приемате.
- Препоръчителната дозировка е една таблетка два пъти дневно. Ако имате намалена бъбречна функция, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза.

### **Как да приемате това лекарство**

- Това лекарство се приема през устата.
- Приемайте това лекарство по време на хранене, за да намалите риска за стомашно неразположение.

### **Диета и физически натоварвания**

Дори докато приемате това лекарство, за контролиране на диабета Ви е важно да спазвате диета и да сте физически активни. Затова е важно да продължите да спазвате съветите на лекаря и медицинската си сестра относно диетата и физическите натоварвания. Ако в частност сте на диета за контрол на телесното тегло, трябва да продължавате да я спазвате, докато приемате това лекарство.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Komboglyze**

Ако сте приели повече таблетки Komboglyze от необходимото, незабавно говорете с лекаря си или отидете в болница. Вземете опаковката от лекарството със себе си.

### **Ако сте пропуснали да приемете Komboglyze**

- Ако сте пропуснали една доза от това лекарство, вземете я веднага щом си спомните. Ако обаче вече е време за прием на следващата Ви доза, не приемайте пропуснатата, а направо приемете следваща си доза в обичайното време.
- Не взимайте двойна доза от това лекарство, за да компенсирате пропуснатата.

### **Ако спрете приема на Komboglyze**

Продължете приема на това лекарство, докато Вашият лекар не Ви каже да спрете. Това ще спомогне да контролирате нивата на кръвната Ви захар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Трябва да прекратите приема на това лекарство и незабавно да уведомите Вашия лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:**

- **Лактатна ацидоза**, Komboglyze може да доведе до много рядка (може да засегне до 1 на 10 000 души), но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки“). Ако това се случи, трябва задължително да **спрете приема на Komboglyze и незабавно да се свържете с лекар или най-близката болница**, тъй като лактатната ацидоза може да доведе до кома.
- **Силна и постоянна болка в корема** (коремната област), която може да стига до гърба, както и гадене и повръщане, защото това може да са симптоми на възпален панкреас (панкреатит).

Трябва да се обадите на Вашия лекар, ако получите следната нежелана лекарствена реакция:

- силна ставна болка.

### **Други нежелани реакции на Komboglyze включват:**

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- главоболие;
- болки в мускулите (миалгии);
- повръщане или нарушено храносмилане (диспепсия);
- инфекции на пикочните пътища (инфекции на уринарния тракт);

- инфекции на горните дихателни пътища;
- възпаление на носа или гърлото като при настинка;
- възпаление на стомаха (гастрит) или червата, понякога в резултат на инфекция (гастроентерит);
- инфекции на синусите, понякога с чувство на болка и тежест зад бузите и очите (синусит);
- повишено образуване на газове;
- замайване;
- умора (отпадналост).

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- болки в ставите (артралгии);
- затруднено получаване или задържане на ерекция (еректилна дисфункция).

### **Нежелани реакции при прием само на саксаглиптин:**

Чести

- замайване;
- умора (отпадналост).

При някои пациенти има случаи на запек с неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни), когато саксаглиптин се използва самостоятелно или в комбинация.

При някои пациенти е наблюдавано леко понижаване на броя на определен вид бели кръвни клетки (лимфоцити), което се установява при изследване на кръв, когато саксаглиптин се използва самостоятелно или в комбинация. В допълнение, някои пациенти съобщават, че при прием на саксаглиптин развиват обриви и кожни реакции (свръхчувствителност).

В периода след разрешаване за употреба на саксаглиптин, са съобщени допълнителни странични ефекти, които включват сериозни нежелани реакции (анафилаксия) и подуване на лицето, устните, езика и гърлото, което може да причини затруднено дишане или преглъщане. Ако имате алергична реакция, спрете приема на това лекарство и незабавно се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да Ви предпише лекарство за лечение на алергичната реакция и друго лекарство за Вашия диабет.

### **Нежелани реакции при прием само на метформин:**

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- гадене, повръщане;
- диария или болки в стомаха;
- липса на апетит.

Чести

- метален вкус в устата.

Много редки

- понижени стойности на витамин В<sub>12</sub>;
- проблеми с черния дроб (хепатит);
- зачервяване на кожата (обрив) или сърбеж.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.



## 5. Как да съхранявате Komboglyze

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка съответно след "EXP" и „Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или е със следи от вмешателство.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Komboglyze

Активните вещества са саксаглиптин и метформин хидрохлорид. Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg саксаглиптин (като хидрохлорид) и 1 000 mg метформин хидрохлорид.

Другите съставки (помощни вещества) са:

- Ядро на таблетката: повидон К30, магнезиев стеарат.
- Филм на таблетката: поливинилалкохол, макрогол 3350, титанов диоксид (E171), талк (E553b), жълт железен оксид (E172).
- Масто: шеллак, индиго-кармин алуминиев лак (E132).

### Как изглежда Komboglyze и какво съдържа опаковката

- Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки („таблетки“) са бледо жълти до светложълти и кръгли, с надпис със синьо мастило „2,5/1 000“ от едната страна и „4247“ от другата.
- Komboglyze се предлага в алуминиеви блистери. Опаковките са от 14, 28, 56 и 60 филмирани таблетки в неперфорирани блистери, големи опаковки съдържащи 112 (2 опаковки от 56) и 196 (7 опаковки от 28) филмирани таблетки в неперфорирани блистери, и 60x1 филмирани таблетки в перфорирани едnodозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

### Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

### Производител

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Германия

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park

Macclesfield  
Cheshire  
SK10 2NA  
Великобритания

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: + 370 5 2660550

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

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

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: + 356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: + 372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
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 hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: + 371 67377100

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.