

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Komboglyze 2,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés
Komboglyze 2,5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Komboglyze 2,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés
Chaque comprimé contient 2,5 mg de saxagliptine (sous forme de chlorhydrate) et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés
Chaque comprimé contient 2,5 mg de saxagliptine (sous forme de chlorhydrate) et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Komboglyze 2,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés
Comprimés pelliculés marron clair à marron, biconvexes, ronds, portant l'impression à l'encre bleue "2.5/850" d'un côté et "4246" de l'autre côté.

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés
Comprimés pelliculés jaune pâle à jaune clair, biconvexes, ovales, portant l'impression à l'encre bleue "2.5/1000" d'un côté et "4247" de l'autre côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Komboglyze est indiqué chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée
- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, y compris l'insuline, lorsque ces médicaments ne permettent pas d'assurer un contrôle adéquat de la glycémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles concernant les différentes associations).
- chez les patients déjà traités par l'association de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG \geq 90 ml/min)

Patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée

Les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule doivent recevoir une dose de ce médicament équivalente à la dose totale quotidienne de 5 mg de saxagliptine, soit 2,5 mg deux fois par jour, plus la dose de metformine déjà prise par le patient.

Patients déjà traités par la saxagliptine et la metformine sous forme de comprimés séparés

Les patients déjà traités par l'association de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés doivent recevoir les doses de saxagliptine et de metformine déjà prises.

Pour les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie associant de l'insuline et de la metformine ou pour les patients contrôlés sous trithérapie associant de l'insuline et de la metformine à la saxagliptine sous forme de comprimés séparés.

La dose de ce médicament doit correspondre à 2,5 mg de saxagliptine deux fois par jour (dose totale quotidienne de 5 mg) et à une dose de metformine identique à celle déjà prise. Lorsque ce médicament est utilisé en association à de l'insuline, une dose plus faible d'insuline peut être requise pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Pour les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie associant un sulfamide hypoglycémiant et de la metformine, ou pour les patients sous trithérapie associant de la metformine et un sulfamide hypoglycémiant à la saxagliptine sous forme de comprimés séparés.

La posologie de ce médicament doit correspondre à 2,5 mg de saxagliptine deux fois par jour (dose totale quotidienne de 5 mg) et à une dose de metformine identique à celle déjà prise. Lorsque ce médicament est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Pour les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie associant la dapagliflozine et la metformine ou pour les patients sous trithérapie associant la saxagliptine, la metformine et la dapagliflozine sous forme de comprimés séparés.

La posologie de ce médicament doit correspondre à 2,5 mg de saxagliptine deux fois par jour (dose totale quotidienne de 5 mg) et à une dose de metformine identique à celle déjà prise.

Populations particulières

Insuffisants rénaux

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFG 60-89 mL/min).

Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois. La dose journalière maximale de metformine doit, de préférence, être répartie en 2 à 3 prises quotidiennes. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (voir rubrique 4.4) doivent être évalués avant d'envisager l'initiation d'un traitement par la metformine chez les patients avec un DFG < 60 mL/min.

Si aucun dosage adéquat de Komboglyze n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association fixe.

Tableau 1 Posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale

| DFG mL/min | Metformine | Saxagliptine |
|------------|--|--|
| 60-89 | La dose journalière maximale est de 3 000 mg. Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale. | La dose journalière totale maximale est de 5 mg. |
| 45-59 | La dose journalière maximale est de 2 000 mg. | La dose journalière totale maximale est de 5 mg. |

| | | |
|-------|---|--|
| | La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale. | |
| 30-44 | La dose journalière maximale est de 1 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale. | La dose journalière totale maximale est de 2,5 mg. |
| < 30 | La metformine est contre-indiquée. | La dose journalière totale maximale est de 2,5 mg. |

Insuffisants hépatiques

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Sujets âgés (≥ 65 ans)

La metformine et la saxagliptine étant éliminées par voie rénale, ce médicament doit être administré avec prudence chez les patients âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les sujets âgés (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Komboglyze doit être pris deux fois par jour au cours des repas pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou antécédent de réaction d'hypersensibilité grave, incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angioedème, avec tout inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (voir rubriques 4.4 et 4.8) ;
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique) ;
- Pré-coma diabétique ;
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2) ;
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que :
 - déshydratation,
 - infection sévère,
 - choc ;
- Maladies aiguës ou chroniques pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telles que :
 - insuffisance cardiaque ou respiratoire,
 - infarctus du myocarde récent,
 - choc ;
- Insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.5) ;
- Intoxication éthylique aiguë, alcoolisme (voir rubrique 4.5) ;
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Général

Komboglyze ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Pancréatite aiguë

L'utilisation des inhibiteurs de DPP-4 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, ce médicament doit être arrêté ; si le diagnostic d'une pancréatite aiguë est confirmé, ce médicament ne doit pas être réinitié. La prudence s'impose chez les patients avec un antécédent de pancréatite.

Lors de l'expérience en post-commercialisation avec la saxagliptine, des cas d'effets indésirables de pancréatite aiguë ont été rapportés spontanément.

Acidose lactique

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), Komboglyze doit être temporairement arrêté et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de Komboglyze et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin ($< 7,35$), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (>5 mmol/L) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Fonction rénale

La metformine étant excrétée par le rein, la fonction rénale devrait être contrôlée :

- Avant le début du traitement et régulièrement par la suite (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2).
- Pour une fonction rénale avec des DFG proches d'une insuffisance rénale modérée et chez les sujets âgés, au moins 2 à 4 fois par an.
- Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, qui ont un DFG ≥ 30 à < 45 ml/min, en l'absence d'autres facteurs pouvant augmenter le risque d'acidose lactique, la dose est de 2,5 mg/1000 mg ou 2,5 mg/850 mg une fois par jour. Il n'est pas recommandé d'initier le traitement chez ces patients. Le traitement peut être continué chez le patient bien informé et sous surveillance étroite.
- La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 ml/min et doit être temporairement interrompu dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.3).

La diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique chez le patient âgé. Une prudence particulière s'impose lorsque la fonction rénale est susceptible d'être altérée, par exemple lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou diurétique ou en début de traitement par un AINS.

Interventions chirurgicales

Komboglyze doit être interrompu au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. Komboglyze doit être arrêté avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être repris qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Troubles cutanés

Des lésions cutanées ulcératives et nécrotiques ont été rapportées chez les singes au niveau des extrémités dans les études de toxicologie non clinique avec la saxagliptine (voir rubrique 5.3). Une augmentation de l'incidence des lésions cutanées n'a pas été observée lors des essais cliniques. Des cas d'éruption cutanée ont été rapportés avec la classe des inhibiteurs de la DPP-4 depuis leur commercialisation. Les éruptions cutanées sont également mentionnées comme un événement indésirable (EI) de la saxagliptine (voir rubrique 4.8). Par conséquent, conformément aux soins de routine des patients diabétiques, la surveillance des troubles cutanés, tels que des cloques, une ulcération ou une éruption cutanée est recommandée.

Réactions d'hypersensibilité

Ce médicament contenant de la saxagliptine, il ne doit pas être utilisé chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité grave à un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4).

Au cours de l'expérience post-commercialisation, incluant des cas spontanés et des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation de la saxagliptine : réactions graves d'hypersensibilité incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angioedème. En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité grave à la saxagliptine, arrêtez ce médicament, évaluez les autres causes potentielles de l'événement, et instaurez un traitement alternatif du diabète (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Modification de l'état clinique chez les patients dont le diabète de type 2 était préalablement contrôlé

Ce médicament contenant de la metformine, si un patient diabétique de type 2, précédemment bien contrôlé par Komboglyze, développe des anomalies biologiques ou un syndrome clinique (notamment un tableau clinique vague et mal défini), il convient de rechercher immédiatement des signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. Les investigations doivent inclure les électrolytes sériques et les corps cétoniques, la glycémie et, en cas d'indication clinique, le pH sanguin, les taux de lactates et de pyruvates et la concentration de metformine. En cas de survenue d'une forme quelconque d'acidose, ce médicament doit être arrêté immédiatement et d'autres mesures correctives appropriées doivent être mises en place.

Insuffisance cardiaque

Dans l'étude SAVOR, une légère augmentation du taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été observée dans le groupe des patients traités par la saxagliptine comparé au groupe placebo, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie (voir rubrique 5.1). La prudence est recommandée lorsque ce médicament est utilisé chez des patients qui ont des facteurs de risque connus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, tel qu'un antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale modérée à sévère. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une insuffisance cardiaque et de signaler immédiatement de tels symptômes.

Arthralgie

Des cas de douleurs articulaires, pouvant être sévères, ont été rapportés en post-commercialisation pour les inhibiteurs de DPP4 (voir rubrique 4.8). Des patients ont eu un soulagement des symptômes à l'arrêt de ce médicament et d'autres ont eu une réapparition des symptômes à la reprise du même ou d'un autre inhibiteur de DPP4. La survenue des symptômes à la suite du début du traitement peut être rapide ou peut survenir après des durées de traitement plus longues. Si un patient présente une douleur articulaire sévère, la poursuite du traitement par le médicament doit être évaluée pour chaque cas.

Patients immunodéprimés

Les patients immunodéprimés, tels que les patients qui ont subi une transplantation d'organe ou les patients atteints d'un syndrome de l'immunodéficience humaine, n'ont pas été étudiés dans le programme clinique de la saxagliptine. Par conséquent, l'efficacité et le profil de sécurité d'emploi de la saxagliptine n'ont pas été établis chez ces patients.

Utilisation avec les inducteurs puissants du CYP3A4

L'utilisation d'inducteurs du CYP3A4 comme la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine peut réduire l'effet hypoglycémiant de la saxagliptine (voir rubrique 4.5).

Utilisation avec des médicaments connus pour entraîner une hypoglycémie

L'insuline et les sulfamides hypoglycémiantes sont connus pour entraîner de l'hypoglycémie. C'est pourquoi une dose plus faible d'insuline ou de sulfamide hypoglycémiant peut être nécessaire afin de réduire le risque d'hypoglycémie, lors d'une utilisation en association à Komboglyze.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pharmacocinétique de la saxagliptine ou de la metformine après co-administration de doses répétées de saxagliptine (2,5 mg deux fois par jour) et de metformine (1000 mg deux fois par jour) chez des patients diabétiques de type 2.

Aucune étude d'interaction formelle n'a été conduite avec Komboglyze. Les mentions suivantes reflètent les informations disponibles sur les substances actives individuelles.

Saxagliptine

Les données cliniques présentées ci-dessous indiquent que le risque d'interactions cliniquement significatives avec des médicaments administrés conjointement est faible.

Le métabolisme de la saxagliptine est principalement médié par le cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Au cours d'études *in vitro*, la saxagliptine et son principal métabolite n'ont pas inhibé le CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 ; ils ne sont pas non plus inducteurs du CYP1A2, 2B6, 2C9 ou 3A4. Au cours d'études cliniques réalisées chez des sujets sains, ni la pharmacocinétique de la saxagliptine ni celle de son principal métabolite n'ont été modifiées de manière significative par la metformine, le glibenclamide, la pioglitazone, la digoxine, la simvastatine, l'oméprazole, les antiacides ou la famotidine. En outre, la saxagliptine n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide, de la pioglitazone, de la digoxine, de la simvastatine, des substances actives d'un contraceptif oral combiné (éthinyloestradiol et norgestimate), du diltiazem ou du kétoconazole.

L'administration concomitante de la saxagliptine avec le diltiazem, inhibiteur modéré de CYP3A4/5, a augmenté la C_{max} et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 63 % et de 2,1 fois, et les valeurs correspondantes pour le métabolite actif ont été diminuées respectivement de 44 % et 34 %.

L'administration concomitante de la saxagliptine avec le kétoconazole, inhibiteur puissant de CYP3A4/5, a augmenté la C_{max} et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 62 % et de 2,5 fois, et les valeurs correspondantes pour le métabolite actif ont été diminuées respectivement de 95 % et 88 %.

L'administration concomitante de la saxagliptine avec la rifampicine, inducteur puissant de CYP3A4/5, a réduit la C_{max} et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 53 % et de 76 %.

L'exposition de son métabolite actif et l'inhibition plasmatique de l'activité DPP-4 dans l'intervalle de dose n'étaient pas influencées par la rifampicine (voir rubrique 4.4).

L'administration conjointe de saxagliptine et d'inducteurs du CYP3A4/5 autres que la rifampicine (tels que la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, et la phénytoïne) n'a pas été étudiée, elle pourrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de saxagliptine et une augmentation des concentrations de son métabolite principal. Le contrôle glycémique doit être évalué avec attention lorsque la saxagliptine est utilisée de façon concomitante avec un inducteur puissant du CYP3A4.

Les effets du tabagisme, du régime alimentaire, de produits de phytothérapie ou de l'alcool sur la pharmacocinétique de la saxagliptine n'ont pas été spécifiquement étudiés.

Metformine

Utilisations concomitantes déconseillées

Les substances cationiques, éliminées par sécrétion tubulaire rénale (par exemple la cimétidine), peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition pour les systèmes de transport tubulaire rénal communs. Une étude menée chez sept volontaires sains a montré que la cimétidine, administrée à raison de 400 mg deux fois par jour, augmentait l'exposition systémique (ASC) à la metformine de 50 % et la C_{max} de 81 %. Il convient donc de surveiller étroitement le contrôle glycémique, d'adapter la dose dans l'intervalle posologique recommandé et d'envisager une modification du traitement antidiabétique en cas d'administration concomitante de médicaments cationiques, éliminés par sécrétion tubulaire rénale.

Alcool

Une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique en raison de la présence de metformine, une des substances actives de Komboglyze (voir rubrique 4.4). La consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée.

Produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. Komboglyze doit être arrêté avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être repris qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Les glucocorticoïdes (systémiques et topiques), les bêta-2 agonistes et les diurétiques possèdent une activité hyperglycémiant intrinsèque. Il convient d'informer les patients et de contrôler plus fréquemment la glycémie, notamment en début de traitement par ce type de médicaments. Si nécessaire, la posologie de l'anti-hyperglycémiant doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et après son arrêt.

Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de Komboglyze ou de la saxagliptine n'a pas été étudiée chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à de fortes doses de saxagliptine seule ou associée à la metformine (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour les humains n'est pas connu. Des données limitées suggèrent que l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'est pas associée à une augmentation du risque de malformation congénitale. Les études chez l'animal avec la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Ce médicament ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse. Si la patiente souhaite être enceinte ou le devient, le traitement par ce médicament doit être arrêté et un traitement de remplacement par l'insuline sera mis en place dès que possible.

Allaitement

Des études chez l'animal ont montré que la saxagliptine et/ou son métabolite et la metformine sont excrétés dans le lait maternel. On ne sait pas si la saxagliptine est excrétée dans le lait maternel humain, mais la metformine est excrétée en petites quantités dans le lait maternel humain. Ce médicament ne doit donc pas être utilisé pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

L'effet de la saxagliptine sur la fertilité n'a pas été étudié chez les humains. Des effets sur la fertilité ont été observés chez les rats mâles et femelles à fortes doses produisant des signes apparents de toxicité (voir rubrique 5.3). En ce qui concerne la metformine, les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La saxagliptine ou la metformine ont une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En cas de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines, il convient de tenir compte du fait que des vertiges ont été rapportés dans les études avec la saxagliptine. De plus, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque Komboglyze est administré en association à d'autres antidiabétiques connus pour provoquer une hypoglycémie (par exemple : insuline, sulfamides hypoglycémifiants).

4.8 Effets indésirables

Aucun essai clinique thérapeutique n'a été mené avec les comprimés de Komboglyze, mais la bioéquivalence de Komboglyze avec la saxagliptine et la metformine co-administrées a été démontrée (voir rubrique 5.2).

Saxagliptine

Résumé du profil de sécurité

Un total de 4 148 patients atteints de diabète de type 2 incluant 3 021 patients traités par la saxagliptine ont été randomisés dans 6 études cliniques d'efficacité et de sécurité d'emploi, contrôlées en double aveugle, visant à évaluer les effets de la saxagliptine sur le contrôle de la glycémie. Dans les études cliniques contrôlées, randomisées et en double aveugle (incluant les études du programme de développement et la post-commercialisation), plus de 17 000 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités par la saxagliptine.

Dans une analyse poolée de 1 681 patients atteints de diabète de type 2, incluant 882 patients traités par la saxagliptine 5 mg, randomisés dans cinq études cliniques en double aveugle contrôlées versus placebo, portant sur la sécurité d'emploi et l'efficacité et réalisées pour évaluer les effets de la saxagliptine sur le contrôle glycémique, l'incidence globale d'EIs chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg a été similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Les arrêts de traitement en raison d'EIs ont été plus fréquents chez les patients recevant la saxagliptine 5 mg que chez les patients sous placebo (3,3 % comparé à 1,8 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez ≥ 5 % des patients traités par la saxagliptine 5 mg et plus fréquemment que chez les patients traités par placebo ou qui ont été rapportés chez ≥ 2 % des patients traités par la saxagliptine 5 mg et chez ≥ 1 % plus fréquemment comparés au placebo sont présentés dans le tableau 2.

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$) ou très rare ($<1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 Fréquence des effets indésirables par classe de systèmes d'organes

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence des effets indésirables par traitement |
|--|---|
| Effet indésirable | Saxagliptine avec metformine¹ |
| Infections et infestations | |
| Infections des voies respiratoires supérieures | Fréquent |
| Infections des voies urinaires | Fréquent |
| Gastroentérites | Fréquent |
| Sinusites | Fréquent |
| Rhinopharyngites | Fréquent ² |
| Affections du système nerveux | |
| Céphalées | Fréquent |
| Affections gastro-intestinales | |
| Vomissements | Fréquent |

¹ Inclut la saxagliptine en ajout à la metformine et en association initiale avec la metformine.

² Uniquement en association initiale.

Expérience post-commercialisation issue des essais cliniques et des cas spontanés

Le Tableau 3 présente des effets indésirables additionnels qui ont été rapportés en post-commercialisation avec la saxagliptine. Les fréquences sont basées sur l'expérience issue des essais cliniques.

Tableau 3 Fréquence des effets indésirables additionnels par classe de système d'organes

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence des effets indésirables¹ |
|--|--|
| Effet indésirable | Fréquence des effets indésirables¹ |
| Affections gastro-intestinales | |
| Nausée | Fréquent |
| Pancréatite | Peu fréquent |
| Constipation | Indéterminée |
| Affections du système immunitaire | |
| Réactions d'hypersensibilité ² (voir rubriques 4.3 et 4.4) | Peu fréquent |
| Réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique (voir rubriques 4.3 et 4.4) | Rare |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | |
| Angioedème (voir rubriques 4.3 et 4.4) | Rare |
| Dermatite | Peu fréquent |
| Prurit | Peu fréquent |
| Rash ² | Fréquent |
| Urticaire | Peu fréquent |

¹ Les fréquences estimées reposent sur les analyses poolées de saxagliptine en monothérapie, en ajout à la metformine et association initiale à la metformine, en ajout à un sulfamide hypoglycémiant et en ajout aux thiazolidinediones dans les essais cliniques.

² Ces réactions ont été également identifiées dans les essais cliniques avant autorisation mais ne correspondent pas aux critères du tableau 2.

Résultats de l'étude SAVOR

L'étude SAVOR a inclus 8 240 patients traités par la saxagliptine 5 mg ou 2,5 mg une fois par jour et 8 173 patients recevant un placebo. L'incidence globale des EIs survenus chez les patients traités par la saxagliptine dans cette étude a été similaire à celle observée avec le placebo (respectivement 72,5 % contre 72,2 %).

L'incidence des événements confirmés à type de pancréatite a été de 0,3 % à la fois chez les patients traités par la saxagliptine et chez ceux ayant reçu le placebo, dans la population des patients en intention de traiter.

L'incidence des réactions d'hypersensibilité a été de 1,1 % à la fois chez les patients traités par la saxagliptine et chez ceux ayant reçu le placebo.

L'incidence globale des épisodes d'hypoglycémie rapportés (enregistrés dans les carnets journaliers des patients) a été de 17,1 % chez les sujets traités par la saxagliptine et de 14,8 % chez les patients recevant le placebo. Le pourcentage de sujets ayant présenté en cours de traitement des événements à type d'hypoglycémie majeure (définie comme un événement nécessitant l'assistance d'une autre personne) dans le groupe de la saxagliptine a été supérieur à celui du groupe placebo (respectivement 2,1 % et 1,6 %). L'augmentation du risque d'hypoglycémie globale et d'hypoglycémie majeure observée dans le groupe traité par la saxagliptine a principalement touché les sujets traités par un sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, et non les sujets recevant de l'insuline ou de la metformine en monothérapie à l'inclusion. L'augmentation du risque d'hypoglycémie globale et majeure a été principalement observée chez les sujets présentant à l'inclusion une HbA1c < 7 %.

Une diminution du taux de lymphocytes a été rapportée chez 0,5 % des patients traités par la saxagliptine et chez 0,4 % des patients recevant le placebo.

Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque sont survenues plus fréquemment dans le groupe de la saxagliptine (3,5 %) par rapport au groupe placebo (2,8 %), avec une signification statistique nominale en faveur du placebo (HR = 1,27 ; [IC à 95 % : 1,07 ; 1,51] ; p = 0,007). Voir aussi la rubrique 5.1.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Les EIs, considérés par l'investigateur comme au moins possiblement liés au médicament et rapportés chez au moins deux patients de plus traités avec la saxagliptine 5 mg par rapport au témoin, sont décrits ci-dessous.

En monothérapie : sensation vertigineuse (fréquent) et fatigue (fréquent).

En association à la metformine : dyspepsie (fréquent) et myalgie (fréquent).

En association initiale à la metformine : gastrite (fréquent), arthralgie* (peu fréquent), myalgie (peu fréquent) et dysfonction érectile (peu fréquent).

En association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant : sensation vertigineuse (fréquent), fatigue (fréquent) et flatulence (fréquent).

*Des arthralgies ont aussi été rapportées lors de la surveillance post-commercialisation (voir rubrique 4.4).

Hypoglycémie

Tous les cas d'hypoglycémie rapportés ont été considérés comme des événements indésirables ; il n'a pas été nécessaire de réaliser un dosage de la glycémie. L'incidence des hypoglycémies rapportées avec la saxagliptine 5 mg *versus* placebo en ajout à la metformine a été de 5,8 % *versus* 5 %.

L'incidence des hypoglycémies rapportées a été de 3,4 % chez les patients « naïfs de traitement » recevant la saxagliptine 5 mg plus metformine et de 4,0 % chez les patients recevant la metformine seule. Lorsqu'utilisé en association à l'insuline (avec ou sans metformine), l'incidence globale des cas d'hypoglycémie rapportés était de 18,4 % pour la saxagliptine 5 mg et de 19,9 % pour le placebo.

Lorsqu'utilisé en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence globale des cas d'hypoglycémie rapportés était de 10,1 % pour la saxagliptine 5 mg et de 6,3 % pour le placebo.

Investigations

Dans l'ensemble des études cliniques, l'incidence des EIs biologiques a été similaire chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg et chez les patients traités par placebo. Une légère diminution du nombre absolu de lymphocytes a été observée. Pour un nombre absolu moyen de lymphocytes avant traitement d'environ 2200 cellules/ μ L, une diminution moyenne d'environ 100 cellules/ μ L a été observée comparativement au placebo dans une analyse poolée contrôlée *versus* placebo. Le nombre absolu moyen de lymphocytes est resté stable lors d'une administration quotidienne allant jusqu'à 102 semaines. Les diminutions du nombre de lymphocytes n'ont pas été associées à des effets indésirables cliniquement significatifs. La significativité clinique de cette diminution du nombre de lymphocytes comparativement au placebo n'est pas connue.

Metformine

Données des études cliniques et données de post-commercialisation

Le tableau 4 présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les catégories de fréquence sont basées sur les informations figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine disponible dans l'Union Européenne.

Tableau 4 Fréquence des effets indésirables de la metformine à partir des données des études cliniques et de post-commercialisation

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence |
|--|------------------|
| Effet indésirable | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | |
| Acidose lactique | Très rare |
| Déficience en vitamine B12 ¹ | Très rare |
| Affections du système nerveux | |
| Goût métallique | Fréquent |
| Affections gastro-intestinales | |
| Symptômes gastro-intestinaux ² | Très fréquent |
| Affections hépatobiliaires | |
| Troubles de la fonction hépatique, hépatite | Très rare |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | |
| Urticaire, érythème, prurit | Très rare |

¹ Le traitement à long terme par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 qui peut, dans de très rares cas, entraîner une déficience en vitamine B12 cliniquement significatif (anémie mégalo-blastique par exemple).

² Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit apparaissent le plus souvent en début de traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données disponibles concernant un surdosage par Komboglyze.

Saxagliptine

L'administration de saxagliptine s'est révélée bien tolérée, sans effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc ni sur la fréquence cardiaque pour des doses orales quotidiennes atteignant 400 mg pendant 2 semaines (80 fois la dose recommandée). En cas de surdosage, des mesures appropriées de soutien doivent être mises en œuvre selon l'état clinique du patient. La saxagliptine et son principal métabolite peuvent être éliminés par hémodialyse (23 % de la dose en 4 heures).

Metformine

Un surdosage important de metformine ou l'existence de risques concomitants peuvent provoquer une acidose lactique. L'acidose lactique constitue une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. La méthode la plus efficace pour éliminer les lactates et la metformine est l'hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète. Associations d'agents hypoglycémisants oraux, code ATC : A10BD10

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Komboglyze associe deux médicaments anti-hyperglycémisants ayant des mécanismes d'action complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : la saxagliptine, un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), et le chlorhydrate de metformine, un membre de la classe des biguanides.

Saxagliptine

La saxagliptine est un inhibiteur très puissant (K_i : 1,3 nM), sélectif, réversible et compétitif de la DPP-4. Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'administration de saxagliptine a entraîné l'inhibition de l'activité enzymatique de la DPP-4 pendant une période de 24 heures. Après une charge orale de glucose, cette inhibition de la DPP-4 a entraîné une multiplication par 2 à 3 des concentrations circulantes des hormones incrétines actives, telles que le « glucagon-like peptide-1 » (GLP-1) et le « glucose-dependent insulinotropic polypeptide » (GIP), une diminution des concentrations de glucagon et une augmentation de la capacité de réponse au glucose des cellules bêta, entraînant une élévation des concentrations du peptide-C et de l'insuline. L'élévation de l'insuline sécrétée par les cellules bêta pancréatiques et la diminution du glucagon sécrété par les cellules alpha pancréatiques ont été associées à une diminution de la glycémie à jeun et une diminution des variations de la glycémie après une charge orale de glucose ou un repas. La saxagliptine améliore le contrôle de la glycémie en réduisant les concentrations de glucose à jeun et postprandiales chez les patients atteints de diabète de type 2.

Metformine

La metformine est un biguanide qui a des effets anti-hyperglycémisants, par diminution des glycémies basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque donc pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par trois mécanismes :

- en diminuant la synthèse hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse au niveau des muscles ;
- en augmentant légèrement la sensibilité à l'insuline, ce qui favorise la captation et l'utilisation périphérique du glucose ;
- en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de certains types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets bénéfiques sur le métabolisme des lipides. Cela a été démontré aux doses thérapeutiques dans des études cliniques contrôlées à moyen ou long terme : la metformine diminue les taux de cholestérol total, de LDL-C et de triglycérides.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans les études cliniques contrôlées, randomisées et en double aveugle (incluant les études du programme de développement et la post-commercialisation), plus de 17 000 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités par la saxagliptine.

La saxagliptine en association à la metformine pour le contrôle glycémique

La co-administration de saxagliptine et de metformine a été étudiée chez des patients atteints de diabète de type 2 dont le contrôle de la glycémie n'était pas adéquat sous metformine seule et chez des patients naïfs de traitement insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls. Le traitement par la saxagliptine 5 mg une fois par jour a entraîné des améliorations cliniquement et statistiquement significatives de l'hémoglobine A1c (HbA1c), de la glycémie à jeun (GAJ) et de la glycémie postprandiale (GPP), comparativement au placebo, en association à la metformine (traitement initial ou en ajout). Des diminutions de l'HbA1c ont été observées dans différents sous-groupes en fonction du sexe, de l'âge, de la race et de l'indice de masse corporelle (IMC) avant traitement. La diminution du poids corporel dans les groupes de traitement recevant la saxagliptine en association à la metformine a été similaire à celle observée dans les groupes recevant la metformine seule. La saxagliptine plus metformine n'a pas été associée à des modifications significatives des taux sériques de lipides à jeun par rapport aux valeurs initiales comparativement à la metformine seule.

La saxagliptine en ajout à la metformine

Une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines, en ajout à la metformine, a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine en association à la metformine chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c 7-10 %) sous metformine seule. La saxagliptine (n = 186) a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale par rapport au placebo (n = 175). Les améliorations de l'HbA1c, de la glycémie postprandiale et de la glycémie à jeun sous saxagliptine 5 mg plus metformine ont été maintenues jusqu'à la semaine 102. La variation de l'HbA1c avec saxagliptine 5 mg plus metformine (n = 31), comparativement au placebo plus metformine (n = 15), était de - 0,8 % à la semaine 102.

La saxagliptine deux fois par jour en ajout à la metformine

Une étude contrôlée *versus* placebo de 12 semaines, en ajout à la metformine, a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 2,5 mg deux fois par jour en association à la metformine chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c 7-10 %) sous metformine seule. Après 12 semaines, le groupe saxagliptine (n = 74) présentait une réduction moyenne de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale plus importante que le groupe placebo (n = 86) (respectivement - 0,6 % *versus* - 0,2 %, différence de - 0,34 % pour un taux initial moyen d'HbA1c de 7,9 % dans le groupe saxagliptine et de 8,0 % dans le groupe placebo), et une réduction de la GAJ supérieure (- 13,73 mg/dL *versus* - 4,22 mg/dL) mais sans signification statistique (p=0,12, IC 95 % [- 21,68 ; 2,66]).

La saxagliptine en ajout à la metformine comparée à un sulfamide hypoglycémiant en ajout à la metformine

Une étude de 52 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 5 mg en association à la metformine (428 patients) en comparaison avec un sulfamide hypoglycémiant (glipizide, 5 mg ajusté si nécessaire jusqu'à 20 mg, dose moyenne de 15 mg) en association à la metformine (430 patients) chez 858 patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c 6,5 - 10 %) lorsque traités uniquement par la metformine. La dose moyenne de metformine était approximativement de 1900 mg dans chaque groupe de traitement. Après 52 semaines, les groupes saxagliptine et glipizide présentaient des réductions moyennes d'HbA1c similaires par rapport à la valeur initiale dans l'analyse per protocole (respectivement - 0,7 % *versus* - 0,8 %, HbA1c moyenne de départ de 7,5 % pour les deux groupes). L'analyse en intention de traiter a donné des résultats cohérents. La réduction de la glycémie à jeun était légèrement inférieure dans le groupe saxagliptine et il y a eu plus d'arrêts de traitement (3,5 % *versus* 1,2 %) suite à un manque d'efficacité évaluée sur le critère de la glycémie à jeun pendant les 24 premières semaines de l'étude. Sous saxagliptine, une proportion significativement plus faible de patients ont eu une hypoglycémie, 3 % (19 événements chez 13 sujets) *versus* 36,3 % (750 événements chez 156 patients) pour le glipizide.

Les patients traités par la saxagliptine présentent une diminution de poids significative par rapport à la valeur initiale comparé à une prise de poids chez les patients sous glipizide (- 1,1 *versus* + 1,1 kg).

La saxagliptine en ajout à la metformine comparée à la sitagliptine en ajout à la metformine

Une étude de 18 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 5 mg en association à la metformine (403 patients), en comparaison à la sitagliptine 100 mg en association à la metformine (398 patients) chez 801 patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie sous metformine seule. Après 18 semaines, la saxagliptine était non inférieure à la sitagliptine sur la réduction moyenne de l'HbA1c, à partir de la valeur initiale pour les deux analyses per protocole et sur les échantillons complets d'analyse. Les réductions de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale selon l'analyse per protocole étaient respectivement de - 0,5 % (moyenne et médiane) et - 0,6 % (moyenne et médiane) pour la saxagliptine et la sitagliptine. Dans le cadre des échantillons complets d'analyse, les réductions moyennes étaient respectivement de - 0,4 % et - 0,6 % pour la saxagliptine et la sitagliptine, avec des réductions médianes de - 0,5 % pour les deux groupes.

La saxagliptine en association à la metformine en traitement initial

Une étude de 24 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 5 mg en association à la metformine comme traitement initial chez des patients naïfs de traitement avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c 8-12 %). En traitement initial, l'association de la saxagliptine 5 mg plus metformine (n = 306) a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale en comparaison à la saxagliptine (n = 317) ou à la metformine seule (n = 313) comme traitement initial. Des réductions du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la semaine 24 ont été observées dans tous les sous-groupes évalués définis selon le taux initial d'HbA1c, avec des réductions plus importantes observées chez les patients dont le taux initial d'HbA1c était ≥ 10 % (voir Tableau 5). Les améliorations de l'HbA1c, de la glycémie postprandiale et de la glycémie à jeun chez les patients traités initialement par saxagliptine 5 mg plus metformine ont été maintenues jusqu'à la semaine 76. La variation de l'HbA1c sous saxagliptine 5 mg plus metformine (n = 177) comparativement à la metformine plus placebo (n = 147) était de - 0,5 % à la semaine 76.

La saxagliptine en ajout à un traitement par l'insuline (avec ou sans metformine)

Un total de 455 patients atteints de diabète de type 2 a participé à une étude randomisée de 24 semaines, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine en association à une dose stable d'insuline (valeur de base moyenne : 54,2 unités) chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c $\geq 7,5$ % et ≤ 11 %) sous insuline seule (n=141) ou sous insuline en association à une dose stable de metformine (n=314). La saxagliptine 5 mg en ajout à l'insuline avec ou sans metformine a entraîné des améliorations significatives après 24 semaines de l'HbA1c et de la glycémie post-prandiale comparativement au placebo en ajout à l'insuline avec ou sans metformine. Les réductions d'HbA1c *versus* placebo ont été similaires chez les patients recevant de la saxagliptine 5 mg en ajout à l'insuline, qu'ils utilisent de la metformine ou non (-0,4 % pour les deux sous-groupes). Les améliorations par rapport à la valeur de base d'HbA1c ont été maintenues dans le groupe saxagliptine en ajout à l'insuline comparativement au groupe placebo en ajout à l'insuline avec ou sans metformine à la semaine 52. La modification d'HbA1c dans le groupe saxagliptine (n=244) comparé au placebo (n=124) était de -0,4 % à la semaine 52.

La saxagliptine en ajout à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant

Un total de 257 patients atteints de diabète de type 2 a participé à une étude randomisée de 24 semaines, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine (5 mg une fois par jour) en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant (SU) chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c ≥ 7 % et ≤ 10 %). La saxagliptine (n=127) a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c et de la GPP comparativement au placebo (n=128). La modification d'HbA1c pour la saxagliptine comparée au placebo était de -0,7 % à la semaine 24.

La saxagliptine en ajout à un traitement par la dapagliflozine plus metformine

Une étude randomisée de 24 semaines, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo menée chez des patients atteints de diabète de type 2, a permis de comparer la saxagliptine 5 mg à un placebo comme traitement adjuvant chez les personnes ayant un taux d'HbA1c compris entre 7 et 10,5 % et étant traités avec la dapagliflozine (inhibiteur de SGLT2) et la metformine. Les patients étant parvenus à la fin de la période initiale d'étude de 24 semaines étaient éligibles à la participation à une extension de l'étude contrôlée à long terme sur 28 semaines (52 semaines).

Les personnes traitées avec la saxagliptine en ajout à la dapagliflozine et à la metformine (n = 153) ont présenté des réductions statistiquement significatives (valeur de p < 0,0001) plus importantes de l'HbA1c comparativement au groupe placebo en ajout à la dapagliflozine et à la metformine (n = 162) à 24 semaines (voir tableau 2). L'effet observé sur l'HbA1c à la semaine 24 était maintenu à la semaine 52. Dans cette étude, le profil de sécurité de la saxagliptine en ajout à la dapagliflozine plus metformine pendant la période de traitement à long terme a été comparable à celui observé pendant la période de traitement de 24 semaines, ainsi qu'à celui observé dans l'essai dans lequel la saxagliptine et la dapagliflozine ont été administrées simultanément comme traitement adjuvant aux patients traités par la metformine (décrit ci-dessous).

Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c < 7%

La proportion des patients atteignant un taux d'HbA1c < 7 % à la semaine 24 était plus élevée dans le groupe saxagliptine 5 mg plus dapagliflozine plus metformine, avec 35,3 % des patients (IC à 95 % [28,2 ; 42,4]), que dans le groupe placebo plus dapagliflozine plus metformine, 23,1 % des patients (IC à 95 % [16,9 ; 29,3]). L'effet observé sur l'HbA1c à la semaine 24 était maintenu à la semaine 52.

Tableau 5 Principaux résultats d'efficacité d'études d'association à la saxagliptine et à la metformine contrôlées *versus* placebo

| | Taux initiaux moyens d'HbA1c (%) | Variation moyenne ¹ des taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales (%) | Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport au placebo (%) (IC à 95 %) |
|---|----------------------------------|---|---|
| Etudes en ajout/études en association initiale à la metformine | | | |
| 24 semaines | | | |
| Saxa 5 mg une fois par jour en ajout à la metformine ; Etude CV181014 (n=186) | 8,1 | -0,7 | -0,8 (-1,0 ; -0,6) ² |
| Saxa 5 mg une fois par jour en association initiale à la metformine ; Etude CV181039 ³ | | | |
| Population totale (n=306) | 9,4 | -2,5 | -0,5 (-0,7 ; -0,4) ⁴ |
| Population avec valeur initiale d'HbA1c ≥ 10 % (n=107) | 10,8 | -3,3 | -0,6 (-0,9 ; -0,3) ⁵ |
| 12 semaines | | | |
| Saxa 2,5 mg deux fois par jour en ajout à la metformine ; Etude CV181080 (n=74) | 7,9 | -0,6 | -0,3 (-0,6 ; -0,1) ⁶ |
| Etudes en ajout/études en association à des traitements supplémentaires | | | |
| En association à l'insuline (+/- metformine) | | | |
| Saxa 5 mg une fois par jour, Etude CV181057 : | | | |
| Population générale (n=300) | 8,7 | -0,7 | -0,4 (-0,6 ; -0,2) ² |

24 semaines

Saxa 5 mg une fois par jour en ajout à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant ;

Etude D1680L00006 (n=257) 8,4 -0,7 -0,7 (-0,9 ; -0,5)²

Saxa 5 mg une fois par jour en ajout à la metformine et à la dapagliflozine

Etude CV181168 (n=315) 7,9 -0,5 -0,4 (-0,5 ; -0,2)⁷

n = patients randomisés.

¹ Variation moyenne ajustée par rapport à l'inclusion, ajustée en fonction de la valeur initiale (ANCOVA).

² $p < 0,0001$ par rapport au placebo.

³ Augmentation posologique de la metformine de 500 à 2000 mg par jour en fonction de la tolérance.

⁴ La variation moyenne du taux d'HbA1c est la différence entre les groupes saxagliptine 5 mg + metformine et metformine seule ($p < 0,0001$).

⁵ La variation moyenne du taux d'HbA1c est la différence entre les groupes saxagliptine 5 mg + metformine et metformine seule.

⁶ valeur de $p = 0,0063$ (entre les groupes de comparaison significatif à $\alpha = 0,05$)

⁷ La variation moyenne du taux d'HbA1c est la différence entre les groupes saxagliptine 5 mg + dapagliflozine + metformine et dapagliflozine + metformine ($p < 0,0001$).

La saxagliptine et la dapagliflozine en ajout au traitement à la metformine

Un total de 534 patients adultes atteints de diabète de type 2 présentant un contrôle inadéquat de la glycémie avec la metformine seule (HbA1c 8 % - 12 %) ont participé à cette étude de 24 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée avec comparateur actif dans le but de comparer l'association de la saxagliptine et de la dapagliflozine en ajout simultané à la metformine, par rapport à la saxagliptine ou à la dapagliflozine ajoutée à la metformine. Les patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes de traitement en double aveugle afin de recevoir la saxagliptine 5 mg et la dapagliflozine 10 mg, ajoutées à la metformine, la saxagliptine 5 mg et le placebo ajoutés à la metformine ou la dapagliflozine 10 mg et le placebo, ajoutés à la metformine.

A 24 semaines, le groupe saxagliptine et dapagliflozine a atteint des réductions significativement plus importantes de l'HbA1c que le groupe saxagliptine ou le groupe dapagliflozine (voir tableau 6).

Tableau 6 Taux d'HbA1c à la semaine 24 dans une étude contrôlée avec comparateur actif ayant pour objectif de comparer l'association de saxagliptine et dapagliflozine ajoutée simultanément à la metformine avec la saxagliptine ou la dapagliflozine ajoutée à la metformine

| Paramètre d'efficacité | Saxagliptine 5 mg + dapagliflozine 10 mg + metformine N=179 ² | Saxagliptine 5 mg + metformine N=176 ² | Dapagliflozine 10 mg + metformine N=179 ² |
|---|--|--|---|
| HbA1c (%) à la semaine 24¹ | | | |
| Valeur initiale (moyenne) | 8,93 | 9,03 | 8,87 |
| Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée ³) (Intervalle de confiance [IC] à 95%) | -1,47 (-1,62 ; -1,31) | -0,88 (-1,03 ; -0,72) | -1,20 (-1,35 ; -1,04) |
| Différence par rapport à la saxagliptine + metformine (moyenne ajustée ³) (IC 95%) | -0,59 ⁴ (-0,81 ; -0,37) | - | - |
| Différence par rapport à la dapagliflozine + metformine (moyenne ajustée ³) (IC 95%) | -0,27 ⁵ (-0,48 ; -0,05) | - | - |

¹ LRM = Analyse de mesures répétées en longitudinale (en utilisant les valeurs avant le traitement de secours).

² Patients randomisés et traités avec une valeur initiale et avec au moins une valeur ultérieure de mesure d'efficacité.

³ Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale.

⁴ Valeur de $p < 0,0001$.

⁵ Valeur de $p = 0,0166$.

Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c < 7%

Dans le groupe traité avec l'association saxagliptine et dapagliflozine, 41,4 % (IC à 95 % [34,5 ; 48,2]) des patients ont atteint des taux d'HbA1c inférieurs à 7 % par rapport à 18,3 % (IC à 95 % [13,0 ; 23,5]) des patients dans le groupe saxagliptine et 22,2 % (IC à 95 % [16,1 ; 28,3]) des patients du groupe dapagliflozine.

Étude SAVOR : évaluation des événements vasculaires chez des patients atteints de diabète sous saxagliptine (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus- Thrombolysis in Myocardial Infarction)

L'étude SAVOR était un essai examinant les résultats cardiovasculaires (CV) de 16 492 patients présentant une HbA1c $\geq 6,5$ % et < 12 % (12 959 présentant une maladie cardiovasculaire établie ; 3 533 présentant uniquement des facteurs de risque multiples), ayant été randomisés pour recevoir la saxagliptine (n = 8 280) ou un placebo (n = 8 212), en complément des soins standard en vigueur localement pour l'HbA1c et les facteurs de risque CV. La population de l'étude a inclus des patients ≥ 65 ans (n = 8 561) et ≥ 75 ans (n = 2 330), présentant une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (n = 13 916) ainsi qu'une altération de la fonction rénale modérée (n = 2 240) ou sévère (n = 336).

Le critère principal de sécurité d'emploi (non-infériorité) et d'efficacité (supériorité) a été un paramètre composite regroupant le délai avant la première survenue de l'un des événements indésirables CV majeurs (*major adverse CV events*, MACE) quel qu'il soit parmi les suivants : mortalité CV, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral ischémique non fatal.

Après un suivi moyen de deux ans, l'étude a atteint son critère de sécurité d'emploi principal, démontrant ainsi que la saxagliptine en complément d'un traitement de fond en cours n'augmente pas le risque cardiovasculaire chez des patients atteints de diabète de type 2 par rapport au placebo.

Aucun bénéfice n'a été observé sur les MACE ou sur la mortalité toute cause.

Tableau 7 : Critères d'évaluation clinique principaux et secondaires par groupe de traitement dans l'étude SAVOR *

| Critère d'évaluation | Saxagliptine (N = 8 280) | | Placebo (N = 8 212) | | Risque relatif (IC à 95 %) † |
|---|---|---|---|---|---|
| | Sujets ayant présenté des événements n (%) | Taux d'événements pour 100 années- patients | Sujets ayant présenté des événements n (%) | Taux d'événements pour 100 années- patients | |
| Critère d'évaluation principal composite : MACE | 613 (7,4) | 3,76 | 609 (7,4) | 3,77 | 1,00 (0,89 ; 1,12) [‡] ; §; # |
| Critère d'évaluation secondaire composite : MACE plus | 1 059 (12,8) | 6,72 | 1 034 (12,6) | 6,60 | 1,02 (0,94 ; 1,11) [¶] |
| Mortalité toute cause | 420 (5,1) | 2,50 | 378 (4,6) | 2,26 | 1,11 (0,96 ; 1,27) [¶] |

* Population en intention de traiter

† Risque relatif ajusté selon la fonction rénale initiale et la catégorie initiale de risque de maladie cardiovasculaire.

‡ Valeur de $p < 0,001$ pour la non-infériorité (basée sur un RR $< 1,3$) par rapport au placebo.

§ Valeur de $p = 0,99$ pour la supériorité (basée sur un RR $< 1,0$) par rapport au placebo.

Les événements se sont accumulés de manière constante au cours du temps, et les taux d'événements pour la saxagliptine et pour le placebo n'ont pas montré de divergence notable avec le temps.

¶ La signification n'a pas été testée.

Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, l'un des composants du critère composite secondaire, sont survenues plus fréquemment dans le groupe de la saxagliptine (3,5 %) par rapport au groupe placebo (2,8 %), avec une signification statistique nominale en faveur du placebo (HR = 1,27 ; [IC à 95 % : 1,07 ; 1,51] ; p = 0,007). Aucun facteur clinique pertinent relié à l'augmentation du risque relatif sous saxagliptine n'a pu être identifié de manière certaine. Quel que soit le traitement assigné, les sujets à haut risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque sont ceux présentant les facteurs de risque connus d'insuffisance cardiaque, notamment des antécédents d'insuffisance cardiaque avant inclusion ou des altérations de la fonction rénale. Cependant, il n'y a pas eu d'augmentation du risque relatif concernant les critères composites principaux, secondaires ou la mortalité toute cause entre les patients traités par saxagliptine et ceux traités par placebo, présentant à l'inclusion des antécédents d'insuffisance cardiaque ou des altérations de la fonction rénale.

Un autre critère secondaire, mortalité toute cause, est survenu à une fréquence de 5,1 % dans le groupe saxagliptine et de 4,6 % dans le groupe placebo (voir Tableau 7). La mortalité CV était équilibrée entre les groupes de traitement. Il y avait un déséquilibre numérique pour la mortalité non-CV, avec plus d'événements sous saxagliptine (1,8 %) que sous placebo (1,4 %) [HR = 1,27 ; (IC à 95 % : 1,00 ; 1,62) ; p = 0,051].

Le taux d'HbA1c a été inférieur avec la saxagliptine par rapport au placebo dans une analyse exploratoire.

Metformine

L'étude prospective randomisée (UKPDS) a démontré le bénéfice à long terme d'un contrôle glycémique intensif chez les patients diabétiques de type 2. L'analyse des résultats chez les patients en surpoids traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

- une réduction significative du risque absolu de toutes les complications liées au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1000 années-patients) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1000 années-patients) (p = 0,0023) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémiantes ou insuline (40,1 événements pour 1000 années-patients) (p = 0,0034) ;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine : 7,5 événements pour 1000 années-patients, régime seul : 12,7 événements pour 1000 années-patients (p = 0,017) ;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine : 13,5 événements pour 1000 années-patients, par rapport au régime seul : 20,6 événements pour 1000 années-patients (p = 0,011) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémiantes ou insuline : 18,9 événements pour 1000 années-patients (p = 0,021) ;
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine : 11 événements pour 1000 années-patients, régime seul : 18 événements pour 1000 années-patients (p = 0,01).

Sujets âgés

Dans les sous-groupes de l'étude SAVOR composés de patients de tranches d'âge supérieures à 65 et à 75 ans, l'efficacité et la sécurité d'emploi ont été conformes à celles observées dans la population globale de l'étude.

L'étude de contrôle glycémique sur 52 semaines GENERATION a été menée chez 720 patients âgés, dont la moyenne d'âge était de 72,6 ans ; 433 sujets (60,1 %) étaient âgés de moins de 75 ans et 287 sujets (39,9 %) étaient âgés de \geq 75 ans. Le critère d'évaluation principal a été la proportion de patients atteignant une HbA1c < 7 % sans hypoglycémie confirmée ou sévère. Aucune différence n'est apparue au niveau du pourcentage de sujets répondeurs : 37,9 % des patients recevant la saxagliptine et 38,2 % des patients traités par le glimépiride ont atteint le critère principal. Une proportion inférieure de patients du groupe de la saxagliptine (44,7 %) par rapport au groupe du glimépiride (54,7 %) a atteint la valeur seuil de l'HbA1c de 7,0 %. Une proportion inférieure de patients dans le

groupe de la saxagliptine (1,1 %) a présenté un événement hypoglycémique confirmé ou sévère par rapport au groupe du glimépiride (15,3 %).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Komboglyze dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique souffrant de diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les études de bioéquivalence chez des volontaires sains ont démontré que l'association en comprimés composant Komboglyze est bioéquivalente à la saxagliptine et au chlorhydrate de metformine co-administrés aux doses correspondantes sous forme de comprimés séparés.

Les données ci-dessous présentent les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances actives de Komboglyze.

Saxagliptine

La pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite s'est révélée similaire chez les sujets sains et chez les patients atteints de diabète de type 2.

Absorption

La saxagliptine a été rapidement absorbée après administration orale à jeun, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de saxagliptine et de son principal métabolite ayant été atteintes en respectivement 2 et 4 heures (T_{max}). Les valeurs de C_{max} et d'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite ont augmenté proportionnellement à l'augmentation de la dose de saxagliptine, et cette proportionnalité à la dose était observée à des doses allant jusqu'à 400 mg. Après administration d'une dose orale unique de 5 mg de saxagliptine à des sujets sains, les valeurs d'ASC plasmatique moyenne pour la saxagliptine et son principal métabolite ont été de 78 ng·h/mL et de 214 ng·h/mL, respectivement. Les valeurs de C_{max} plasmatique correspondantes étaient de 24 ng/mL et 47 ng/mL, respectivement. Les coefficients de variation intra-sujets pour la C_{max} et l'ASC de la saxagliptine ont été inférieurs à 12 %.

L'inhibition plasmatique de l'activité de la DPP-4 par la saxagliptine pendant au moins 24 heures après administration orale de saxagliptine est due à une puissance élevée, une affinité élevée et une liaison importante au site actif.

Interaction avec les aliments

L'alimentation a eu des effets relativement modestes sur la pharmacocinétique de la saxagliptine chez les sujets sains. La prise simultanée d'aliments (repas riche en lipides) n'a entraîné aucune modification de la C_{max} de la saxagliptine, et s'est accompagnée d'une augmentation de 27 % de l'ASC, comparativement à l'administration à jeun. Le temps nécessaire pour atteindre la C_{max} (T_{max}) a été allongé d'environ 0,5 heure lorsque la saxagliptine a été administrée avec des aliments comparativement à une administration à jeun. Ces modifications n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

Distribution

In vitro la liaison aux protéines de la saxagliptine et de son principal métabolite dans le sérum humain est négligeable. En conséquence, des modifications des taux sanguins de protéines dans certaines maladies (ex. insuffisance rénale ou hépatique) ne sont pas susceptibles de modifier la distribution de la saxagliptine.

Biotransformation

La biotransformation de la saxagliptine est principalement médiée par le cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Le principal métabolite de la saxagliptine est également un inhibiteur compétitif, sélectif et réversible de la DPP-4, dont la puissance est égale à 50 % de celle de la saxagliptine.

Élimination

Les valeurs moyennes de demi-vie terminale ($t_{1/2}$) plasmatique de la saxagliptine et de son métabolite principal sont respectivement de 2,5 heures et de 3,1 heures et la valeur moyenne de $t_{1/2}$ pour l'inhibition de la DPP-4 plasmatique est de 26,9 heures. La saxagliptine est éliminée par voies rénale et hépatique. Après administration d'une dose unique de 50 mg de saxagliptine marquée au ^{14}C , 24 %, 36 % et 75 % de la dose ont été excrétés dans l'urine sous forme de saxagliptine, de son principal métabolite et de radioactivité totale, respectivement. La clairance rénale moyenne de la saxagliptine (~230 mL/min) a été supérieure au taux moyen de filtration glomérulaire estimé (~120 mL/min), indiquant une excrétion rénale active. Pour le principal métabolite, les valeurs de clairance rénale ont été comparables au taux de filtration glomérulaire estimé. Au total, 22 % de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les fèces, ce qui correspond à la fraction de la dose de saxagliptine excrétée dans la bile et/ou à la part non absorbée du médicament dans l'appareil digestif.

Linéarité

La C_{\max} et l'ASC de la saxagliptine et de son métabolite principal ont augmenté de manière proportionnelle à la dose de saxagliptine. Il n'a pas été observé d'accumulation notable de la saxagliptine ni de son métabolite principal lors d'une administration quotidienne répétée, quel que soit le niveau de dose. Aucune dépendance à la dose ni au temps n'a été constatée en ce qui concerne la clairance de la saxagliptine et de son métabolite principal, sur 14 jours d'administration quotidienne de saxagliptine à des doses comprises entre 2,5 mg et 400 mg.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Une étude ouverte portant sur une seule dose a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique de la saxagliptine (dose orale de 10 mg) chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale chronique, en comparaison avec des sujets ayant une fonction rénale normale. L'étude a inclus des patients ayant une insuffisance rénale classée sur la base de la clairance de la créatinine comme une insuffisance rénale légère (approximativement $\text{DFG} \geq 45$ à < 90 ml/min), modérée (approximativement $\text{DFG} \geq 30$ à < 45 ml/min) ou sévère (approximativement $\text{DFG} < 30$ ml/min). Les expositions à la saxagliptine étaient respectivement 1,2 ; 1,4 et 2,1 fois plus élevées, et les expositions au BMS-510849 étaient respectivement 1,7 ; 2,9 et 4,5 fois plus élevées que celles observées chez les patients avec une fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique

Chez les sujets ayant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh Classe A), modérée (Child-Pugh Classe B) ou sévère (Child-Pugh Classe C), les expositions à la saxagliptine étaient respectivement 1,1, 1,4 et 1,8 fois plus élevées, et les expositions au BMS-510849 étaient respectivement 22 %, 7 % et 33 % inférieures à celles observées chez les sujets sains.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Les patients âgés (65-80 ans) ont une ASC de 60 % supérieure à celle des patients jeunes (18-40 ans). Ceci n'est pas considéré cliniquement significatif. C'est pourquoi aucune adaptation de la dose de ce médicament n'est recommandée en fonction de l'âge uniquement.

Metformine

Absorption

Après administration d'une dose orale de metformine, le T_{\max} est atteint en 2,5 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg de metformine est d'environ 50 % à 60 % chez des sujets sains. Après administration d'une dose orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces est de 20 % à 30 %.

Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. La pharmacocinétique de l'absorption de la metformine semble être non linéaire. Aux doses et schémas posologiques habituels, les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes dans un délai de 24 à 48 heures et elles sont généralement inférieures à 1 $\mu\text{g/mL}$. Dans les études cliniques contrôlées, les concentrations plasmatiques maximales (C_{\max}) de metformine n'ont pas excédé 4 $\mu\text{g/mL}$, même aux posologies maximales.

Interaction avec les aliments

Les aliments diminuent et ralentissent légèrement l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution de 40 % de la concentration plasmatique maximale, une diminution de 25 % de l'ASC et un allongement de 35 minutes du temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale. La pertinence clinique de cette diminution est inconnue.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et se produit à peu près au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (V_d) moyen est compris entre 63 et 276 litres.

Biotransformation

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

Élimination

La clairance rénale de la metformine est > 400 mL/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après administration d'une dose orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est diminuée proportionnellement à celle de la créatinine ; la demi-vie d'élimination est donc prolongée, ce qui entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de metformine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Co-administration de saxagliptine et de metformine

Une étude de 3 mois chez le chien et des études du développement embryonnaire et fœtal chez le rat et le lapin ont été réalisées avec l'association de saxagliptine et de metformine.

La co-administration de saxagliptine et de metformine à des rates et des lapines gravides pendant la période de l'organogenèse n'a été ni embryolétale ni tératogène chez aucune des deux espèces en cas d'administration de doses produisant des expositions systémiques (ASC) de respectivement 100 fois et 10 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (RHD ; 5 mg de saxagliptine et 2000 mg de metformine) chez le rat ; et de respectivement 249 fois et 1,1 fois la RHD chez le lapin. Chez le rat, la toxicité mineure observée sur le développement s'est limitée à une augmentation de l'incidence de retard de l'ossification ("côtes ondulées") ; la toxicité maternelle associée s'est limitée à des diminutions du poids de 5-6 % entre les jours 13 et 18 de la gestation et à des réductions de la prise alimentaire des mères. Chez le lapin, la co-administration a été mal tolérée chez de nombreuses mères, avec des morts, des états moribonds ou des avortements. Toutefois, parmi les mères survivant avec des portées évaluables, la toxicité maternelle s'est limitée à des réductions marginales du poids corporel entre les jours 21 et 29 de la gestation ; et la toxicité sur le développement observée dans ces portées s'est limitée à des diminutions du poids corporel fœtal de 7 % et à une faible incidence de retard de l'ossification au niveau de l'os hyoïde des fœtus.

Une étude de 3 mois chez le chien a été réalisée avec l'association de saxagliptine et de metformine. Aucune toxicité de l'association n'a été observée à des valeurs de l'ASC correspondant à 68 fois et 1,5 fois la RHD respectivement pour la saxagliptine et pour la metformine.

Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal avec l'association des produits contenus dans Komboglyze pour évaluer la cancérogenèse, la mutagenèse ou l'altération de la fertilité. Les données ci-dessous ont été observées dans les études menées avec la saxagliptine et la metformine séparément.

Saxagliptine

Chez des singes cynomolgus, la saxagliptine a produit des lésions cutanées réversibles (croûtes, ulcérations et nécrose) au niveau des extrémités (queue, doigts, scrotum et/ou nez) à des doses ≥ 3 mg/kg/jour. La dose associée à l'absence d'effet (NOEL) pour les lésions est de 1 à 2 fois

supérieure à l'exposition humaine de saxagliptine et de son métabolite principal respectivement, à la dose recommandée chez l'homme (RHD) de 5 mg/jour.

La pertinence clinique des lésions cutanées n'est pas connue, cependant, il n'a pas été observé de corrélations cliniques aux lésions cutanées chez le singe lors des essais cliniques conduits avec la saxagliptine chez l'homme.

Des cas, liés à l'immunité, d'hyperplasie lymphoïde non progressive minimale au niveau de la rate, des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse sans aucune séquelle ont été rapportés chez toutes les espèces testées à des expositions commençant à partir de 7 fois la dose recommandée chez l'homme.

Chez le chien, la saxagliptine a entraîné une toxicité gastro-intestinale incluant des selles sanglantes/mucoïdes et une entéropathie aux doses élevées avec une absence d'effet pour une exposition correspondant à 4 fois et 2 fois la dose recommandée pour l'homme de saxagliptine et de son métabolite principal respectivement.

La saxagliptine n'est pas génotoxique selon la série de tests conventionnels de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. Aucun potentiel carcinogène n'a été observé dans les essais de carcinogénèse sur 2 ans chez les rats et les souris.

Des effets sur la fertilité ont été observés chez des rats mâles et des rats femelles à des doses élevées produisant d'autres signes de toxicité. La saxagliptine n'a pas montré d'effet tératogène aux doses auxquelles elle a été évaluée chez le rat et le lapin. A des doses élevées chez le rat, la saxagliptine a entraîné un retard de l'ossification (retard de développement) du pelvis fœtal et une diminution du poids corporel du fœtus (en présence d'une toxicité maternelle) avec l'absence d'effet (NOEL) de 303 fois et 30 fois supérieure à l'exposition humaine de la saxagliptine et de son métabolite principal, respectivement pour la dose recommandée chez l'homme. Chez le lapin, les effets de la saxagliptine se sont limités à des variations mineures du squelette observées uniquement à des doses toxiques pour la mère (avec une dose associée à l'absence d'effet (NOEL) de 158 et 224 fois la dose recommandée pour l'homme pour la saxagliptine et son métabolite principal). Lors d'une étude de développement pré et postnatal chez le rat, la saxagliptine a causé des diminutions du poids de la progéniture à des doses toxiques maternelles avec une dose associée à l'absence d'effet (NOEL) de 488 fois et 45 fois la dose recommandée chez l'homme de saxagliptine et de son métabolite principal, respectivement. Les effets sur le poids corporel de la progéniture ont été observés respectivement jusqu'au jour 92 après la naissance chez les femelles et jusqu'au jour 120 après la naissance chez les mâles.

Metformine

Les données pré-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et toxicité sur la reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Povidone K30

Stéarate de magnésium

Pelliculage

Komboglyze 2,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés

Alcool polyvinylique

Macrogol 3350

Dioxyde de titane (E171)

Talc (E553b)

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer jaune (E172)

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés

Alcool polyvinylique

Macrogol 3350

Dioxyde de titane (E171)

Talc (E553b)

Oxyde de fer jaune (E172)

Encre d'impression

Shellac

Laque aluminium indigo carmin (E132).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette alu/alu.

Boîtes de 14, 28, 56 et 60 comprimés pelliculés dans des plaquettes non pré-découpées.

Multipacks contenant 112 (2 conditionnements de 56) et 196 (7 conditionnements de 28) comprimés pelliculés dans des plaquettes non pré-découpées.

Boîtes de 60x1 comprimés pelliculés dans des plaquettes pré-découpées unidoses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Suède

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Komboglyze 2,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés

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/1000 mg, comprimés pelliculés
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. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 Novembre 2011
Date du dernier renouvellement : 15 Juillet 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Allemagne

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK 10 2NA
Royaume-Uni

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI Komboglyze 2,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimés pelliculés
saxagliptine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2,5 mg de saxagliptine (sous forme de chlorhydrate) et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
Multipack : 112 (2 conditionnements de 56) comprimés pelliculés
Multipack : 196 (7 conditionnements de 28) comprimés pelliculés
60x1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/731/001 28 comprimés pelliculés
EU/1/11/731/002 56 comprimés pelliculés
EU/1/11/731/003 60 comprimés pelliculés
EU/1/11/731/004 112 (2 conditionnements de 56) comprimés pelliculés
EU/1/11/731/005 196 (7 conditionnements de 28) comprimés pelliculés
EU/1/11/731/006 60x1 comprimés pelliculés
EU/1/11/731/013 14 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE PACKAGING INTERMEDIAIRE

ETUI Komboglyze 2,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimés pelliculés
saxagliptine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2,5 mg de saxagliptine (sous forme de chlorhydrate) et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

56 comprimés pelliculés. Composant d'un multipack, ne peut être vendu séparément.
28 comprimés pelliculés. Composant d'un multipack, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI Komboglyze 2,5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg comprimés pelliculés
saxagliptine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2,5 mg de saxagliptine (sous forme de chlorhydrate) et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
Multipack : 112 (2 conditionnements de 56) comprimés pelliculés
Multipack : 196 (7 conditionnements de 28) comprimés pelliculés
60x1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/731/007 28 comprimés pelliculés
EU/1/11/731/008 56 comprimés pelliculés
EU/1/11/731/009 60 comprimés pelliculés
EU/1/11/731/010 112 (2 conditionnements de 56) comprimés pelliculés
EU/1/11/731/011 196 (7 conditionnements de 28) comprimés pelliculés
EU/1/11/731/012 60x1 comprimés pelliculés
EU/1/11/731/014 14 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE PACKAGING INTERMEDIAIRE

ETUI Komboglyze 2,5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg comprimés pelliculés
saxagliptine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2,5 mg de saxagliptine (sous forme de chlorhydrate) et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

56 comprimés pelliculés. Composant d'un multipack, ne peut être vendu séparément.
28 comprimés pelliculés. Composant d'un multipack, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEES (PRE-DECOUPEES/NON PRE-DECOUPEES) pour
Komboglyze 2,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimés
saxagliptine/metformine HCl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEES (PRE-DECOUPEES/NON PRE-DECOUPEES)
pour Komboglyze 2,5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg comprimés
saxagliptine/metformine HCl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information du patient

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimés pelliculés saxagliptine/metformine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Komboglyze et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Komboglyze
3. Comment prendre Komboglyze
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Komboglyze
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Komboglyze et dans quel cas est-il utilisé

Ce médicament contient deux substances actives différentes :

la saxagliptine, fait partie de la classe des médicaments appelés inhibiteurs DPP-4 (inhibiteurs dipeptidyl peptidase-4),

et

la metformine, fait partie de la classe des médicaments appelés biguanides.

Ces deux substances appartiennent à une même classe de médicaments appelés antidiabétiques oraux.

Dans quels cas est utilisé Komboglyze

Ce médicament est utilisé pour traiter un type de diabète appelé « diabète de type 2 ».

Comment fonctionne Komboglyze

La saxagliptine et la metformine agissent ensemble pour contrôler votre taux de sucre dans le sang. Elles améliorent les taux d'insuline après le repas et diminuent également la quantité de sucre produite par votre corps. Associée à un régime alimentaire et à de l'exercice physique, elles contribuent à la diminution de votre taux de sucre dans le sang. Ce médicament peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments antidiabétiques y compris l'insuline.

Afin de contrôler votre diabète, vous devez toujours suivre un régime alimentaire et faire de l'exercice physique, même si vous prenez ce médicament. Il est donc important de suivre les conseils de votre médecin ou de votre infirmier/ère en ce qui concerne le régime alimentaire et l'exercice physique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Komboglyze

Ne prenez jamais Komboglyze

- si vous êtes allergique à la saxagliptine, à la metformine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous avez eu une réaction allergique sévère (hypersensibilité) à un médicament similaire à celui que vous prenez pour contrôler votre taux de sucre sanguin.

Les symptômes d'une réaction allergique sévère peuvent inclure :

- Rash
- Apparition de plaques rouges sur la peau (urticaire)
- Gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge qui peuvent entraîner une difficulté à respirer ou à avaler

Si vous avez ces symptômes, arrêtez de prendre ce médicament et appelez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère ;

- si vous avez déjà fait un coma diabétique ;
- si vous avez un diabète non contrôlé avec, par exemple, une hyperglycémie sévère (taux élevé de glucose dans le sang), des nausées, des vomissements, une diarrhée, une perte de poids rapide, une acidose lactique (voir « Risque d'acidose lactique » ci-dessous) ou une acidocétose. En cas d'acidocétose, les substances appelées « corps cétoniques » s'accumulent dans le sang ce qui peut conduire à un pré-coma diabétique. Les symptômes comprennent des douleurs à l'estomac, une respiration rapide et profonde, une somnolence ou si votre haleine présente une odeur fruitée inhabituelle ;
- si vous souffrez d'une détérioration sévère de la fonction rénale ou si vous avez des problèmes hépatiques ;
- si vous avez récemment eu une attaque cardiaque ou si vous souffrez d'insuffisance cardiaque ou si vous avez des problèmes circulatoires graves, ou si vous avez des difficultés respiratoires qui pourraient être en relation avec un problème cardiaque ;
- si vous avez une infection grave ou si vous êtes déshydraté (vous avez perdu beaucoup d'eau de votre corps) ;
- si vous allaitez (voir aussi rubrique « Grossesse et allaitement ») ;
- si vous consommez de grandes quantités d'alcool (tous les jours ou seulement de temps en temps) (voir rubrique « Komboglyze avec de l'alcool »).

Ne prenez pas ce médicament si l'une de ces situations vous concerne. Si vous n'en êtes pas certain(e), parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Avertissements et précautions

Risque d'acidose lactique

Komboglyze peut provoquer un effet indésirable très rare, mais très grave, appelé « acidose lactique », en particulier si vos reins ne fonctionnent pas correctement. Le risque de développer une acidose lactique augmente également en cas de diabète mal contrôlé, d'infections graves, de jeûne prolongé ou de consommation d'alcool, de déshydratation (voir informations complémentaires ci-dessous), de problèmes au foie et toutes autres affections médicales pour lesquelles une partie du corps reçoit un apport réduit en oxygène (les maladies cardiaques aiguës sévères, par exemple).

Si l'une de ces situations s'applique à vous, adressez-vous à votre médecin pour recevoir des instructions supplémentaires.

Arrêtez de prendre Komboglyze pendant une courte période si vous souffrez d'une affection susceptible d'être associée à une déshydratation (perte importante de liquides corporels) tels des vomissements sévères, de la diarrhée, de la fièvre, une exposition à la chaleur ou si vous buvez moins de liquides que d'habitude. Adressez-vous à votre médecin pour obtenir des instructions supplémentaires.

Arrêtez de prendre Komboglyze et contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche si vous présentez les symptômes d'une acidose lactique, car cette affection peut entraîner un coma.

Les symptômes de l'acidose lactique comprennent :

- vomissements

- maux d'estomac (douleurs abdominales)
- crampes musculaires
- sensation générale de malaise associée à une grande fatigue
- difficultés à respirer
- diminution de la température corporelle et du rythme cardiaque

L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée à l'hôpital.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Komboglyze :

- si vous souffrez de diabète de type 1 (votre corps ne produit pas assez d'insuline). Ce médicament ne doit pas être utilisé dans ce cas
- si vous avez ou avez eu une maladie au niveau du pancréas
- si vous prenez de l'insuline ou un médicament antidiabétique connu comme « sulfamide hypoglycémiant », votre médecin pourra vouloir réduire la dose de l'insuline ou du sulfamide hypoglycémiant lorsque l'un des deux est pris avec ce médicament afin d'éviter de faibles taux de sucre dans le sang
- si vous avez eu des réactions allergiques à tout autre médicament pris pour le contrôle du taux de sucre dans le sang
- si vous avez une maladie ou vous prenez un médicament qui peut réduire votre défense contre les infections
- si vous avez déjà eu une insuffisance cardiaque ou si vous avez d'autres facteurs de risque pouvant entraîner une insuffisance cardiaque tels que des problèmes avec vos reins. Votre médecin vous signalera les signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque. Vous devrez appeler votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère immédiatement si vous ressentez l'un de ces symptômes. Les symptômes peuvent inclure, mais ne sont pas limités à, une augmentation de l'essoufflement, une prise de poids rapide et un gonflement des pieds (œdème des pieds).

Si vous devez subir une opération chirurgicale importante, arrêtez de prendre Komboglyze au moment de l'opération et pendant un certain temps après l'intervention. Votre médecin décidera du moment où vous devrez arrêter et reprendre votre traitement par Komboglyze.

Les lésions cutanées sont une complication fréquente chez les patients diabétiques. Des éruptions cutanées ont été observées avec la saxagliptine et avec certains médicaments antidiabétiques de la même classe que la saxagliptine. Suivez les recommandations pour les soins de la peau et des pieds que votre médecin ou votre infirmier/ère vous donnent.

Si l'une de ces situations vous concerne ou si vous n'en êtes pas certain(e), parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Tests et suivi de la fonction rénale

Pendant votre traitement par ce médicament, votre médecin contrôlera votre fonction rénale au moins une fois par an ou plus fréquemment si vous êtes âgé(e) et/ou si votre fonction rénale s'est détériorée.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Komboglyze n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. L'efficacité et la sécurité d'emploi de ce médicament chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans ne sont pas connues.

Autres médicaments et Komboglyze

Si vous devez recevoir une injection d'un produit de contraste contenant de l'iode, par exemple, pour une radiographie ou un scanner, vous devez arrêter de prendre Komboglyze avant ou au moment de l'injection. Votre médecin décidera du moment où vous devrez arrêter et reprendre la prise de votre traitement par Komboglyze.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous devrez peut-être passer plus fréquemment des tests de la glycémie ou de

la fonction rénale ou votre médecin devra peut-être ajuster la posologie de Komboglyze. Il est particulièrement important de signaler les médicaments suivants :

- cimétidine, un médicament utilisé pour traiter les problèmes d'estomac
- kétoconazole qui est utilisé pour traiter les infections fongiques
- bronchodilatateurs (bêta-2 agonistes) qui sont utilisés pour traiter l'asthme
- diltiazem qui est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle
- rifampicine, un antibiotique utilisé pour traiter des infections comme la tuberculose
- corticostéroïdes qui sont utilisés pour traiter l'inflammation dans des maladies telles que l'asthme et l'arthrite
- carbamazépine, phénobarbital ou phénytoïne qui sont utilisés pour contrôler les convulsions (crises d'épilepsie) ou la douleur chronique
- les médicaments qui augmentent la production d'urine (diurétiques)
- des médicaments utilisés pour traiter la douleur et l'inflammation (AINS ou inhibiteurs de la COX-2, tels que l'ibuprofène et le célécoxib)
- certains médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (inhibiteurs de l'ECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).

Si l'une de ces situations vous concerne ou si vous n'en êtes pas certain(e), parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Komboglyze avec de l'alcool

Eviter une consommation excessive d'alcool pendant la prise de Komboglyze car cela peut augmenter le risque d'acidose lactique (voir rubrique « Avertissements et précautions »).

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de l'être, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant.

Ne prenez pas ce médicament si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, car la metformine passe dans le lait maternel humain en petites quantités.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La saxagliptine et la metformine ont une influence négligeable sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'hypoglycémie peut affecter votre aptitude à la conduite de véhicules et à l'utilisation de machines ou à travailler en toute sécurité. Il existe un risque d'hypoglycémie lors de la prise de ce médicament en association à des médicaments connus pour provoquer une hypoglycémie tels que l'insuline et les sulfamides hypoglycémifiants.

3. Comment prendre Komboglyze

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Si votre médecin vous a prescrit ce médicament en association à un sulfamide hypoglycémifiant ou à l'insuline, rappelez-vous de prendre cet autre médicament selon les instructions de votre médecin afin d'obtenir les meilleurs résultats pour votre santé.

Combien en prendre

- La dose de ce médicament que vous allez prendre dépend de votre état de santé et de la dose que vous prenez actuellement de metformine et/ou de comprimés individuels de saxagliptine et de metformine. Votre médecin vous dira exactement la dose de ce médicament à prendre.
- La dose recommandée est de un comprimé deux fois par jour.

Si votre fonction rénale est réduite, votre médecin pourra vous prescrire une dose plus faible.

Prise du médicament

- Prenez votre médicament par voie orale.
- Prenez-le au cours du repas pour diminuer le risque de maux d'estomac.

Régime alimentaire et exercice physique

Pour contrôler votre diabète, vous devez suivre un régime alimentaire et faire de l'exercice physique, même si vous prenez ce médicament. Il est donc important de suivre les conseils de votre médecin ou de votre infirmier/ère à ce sujet. En particulier, si vous suivez un régime hypocalorique dû au diabète, vous devez le poursuivre pendant le traitement par ce médicament.

Si vous avez pris plus de Komboglyze que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Komboglyze que vous n'auriez dû, contactez immédiatement un médecin ou rendez-vous directement à l'hôpital. Prenez la boîte de ce médicament avec vous.

Si vous oubliez de prendre Komboglyze

- Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Néanmoins, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double de ce médicament pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Komboglyze

Continuez à prendre ce médicament jusqu'à ce que votre médecin ne vous dise d'arrêter. Cela aidera à garder votre taux de sucre dans le sang sous contrôle.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez de prendre ce médicament et contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables sévères suivants :

- **Acidose lactique**, Komboglyze peut provoquer un effet indésirable très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000), mais très grave appelé acidose lactique (voir rubrique « Avertissements et précautions »). Si cela arrive, **arrêtez de prendre Komboglyze et contactez immédiatement un médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche**, car l'acidose lactique peut entraîner un coma.
- **Douleur abdominale sévère et persistante** (au niveau de l'estomac) qui peut irradier au niveau de votre dos, ainsi que des nausées et des vomissements, car ceci peut être un signe d'une inflammation du pancréas (pancréatite).

Vous devez appeler votre médecin si vous ressentez l'effet indésirable suivant :

- douleurs articulaires sévères.

Autres effets indésirables possibles de Komboglyze :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à un patient sur 10)

- maux de tête
- douleurs musculaires (myalgie)
- vomissements ou indigestion (dyspepsie)
- infections des voies urinaires (infection urinaire)
- infections des voies aériennes supérieures
- inflammation du nez ou de la gorge comme lors d'un rhume ou d'un mal de gorge

- inflammation de l'estomac (gastrite) ou de l'intestin, parfois due à une infection (gastroentérite)
- infection des sinus, avec parfois une sensation de douleur et sécrétions derrière vos joues et yeux (sinusite)
- flatulence
- sensation vertigineuse
- fatigue.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à un patient sur 100)

- douleurs des articulations (arthralgies)
- difficultés à obtenir ou maintenir une érection (dysfonction érectile).

Effets indésirables observés lors de la prise de saxagliptine seule :

Fréquents

- sensation vertigineuse
- fatigue.

Certains patients ont présenté une constipation avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) lorsque la saxagliptine a été prise seule ou en association.

Certains patients ont présenté une légère diminution du nombre d'un type de globules blancs sanguins (lymphocytes) observée lors d'un test sanguin lorsque la saxagliptine a été prise seule ou en association. Des cas d'éruption cutanée et des réactions cutanées (hypersensibilité) ont été également rapportées chez certains patients pendant leur traitement avec la saxagliptine.

Pendant l'utilisation après autorisation de la saxagliptine, des effets indésirables additionnels ont été rapportés qui incluent des réactions allergiques graves (anaphylaxie) et un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge qui peuvent entraîner une difficulté à respirer ou à avaler. Si vous avez une réaction allergique, arrêtez de prendre ce médicament et appelez votre médecin immédiatement. Votre médecin pourra prescrire un médicament pour traiter votre réaction allergique et un médicament différent pour votre diabète.

Effets indésirables observés lors de la prise de metformine seule :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'un patient sur 10)

- nausées, vomissements
- diarrhée ou douleurs abdominales
- perte d'appétit.

Fréquents

- goût métallique dans la bouche.

Très rares

- diminution du taux de vitamine B12
- problèmes hépatiques (hépatite)
- rougeur de la peau (éruption) ou démangeaisons.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Komboglyze

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et l'emballage après {EXP}. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

N'utilisez pas ce médicament si l'emballage est endommagé ou montre des signes de manipulation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Komboglyze

Les substances actives sont la saxagliptine et le chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de saxagliptine sous forme hydrochloride et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Les autres composants (excipients) sont :

- Noyau du comprimé : povidone K30, stéarate de magnésium.
- Pelliculage : alcool polyvinylique, macrogol 3350, dioxyde de titane (E171), talc (E553b), oxyde de fer rouge (E172) et oxyde de fer jaune (E172).
- Encre d'impression : shellac et laque aluminium indigo carmin (E132).

Qu'est-ce que Komboglyze et contenu de l'emballage extérieur

- Les comprimés pelliculés (« comprimés ») de Komboglyze 2,5 mg/850 mg sont des comprimés marron clair à marron, ronds, portant l'impression à l'encre bleue "2.5/850" d'un côté et "4246" de l'autre côté.
- Komboglyze est disponible en plaquettes en aluminium. La taille des boîtes est de 14, 28, 56 et 60 comprimés pelliculés en plaquettes non pré-découpées, multipacks contenant 112 (2 conditionnements de 56) et 196 (7 conditionnements de 28) comprimés pelliculés dans des plaquettes non pré-découpées et 60 x1 comprimés pelliculés en plaquettes pré-découpées unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Allemagne

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK 10 2NA
Royaume-Uni

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : information du patient

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg comprimés pelliculés saxagliptine/metformine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Komboglyze et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Komboglyze
3. Comment prendre Komboglyze
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Komboglyze
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Komboglyze et dans quel cas est-il utilisé

Ce médicament contient deux substances actives différentes :

la saxagliptine, fait partie de la classe des médicaments appelés inhibiteurs DPP-4 (inhibiteurs dipeptidyl peptidase-4),

et

la metformine, fait partie de la classe des médicaments appelés biguanides.

Ces deux substances appartiennent à une même classe de médicaments appelés antidiabétiques oraux.

Dans quels cas est utilisé Komboglyze

Ce médicament est utilisé pour traiter un type de diabète appelé « diabète de type 2 ».

Comment fonctionne Komboglyze

La saxagliptine et la metformine agissent ensemble pour contrôler votre taux de sucre dans le sang. Elles améliorent les taux d'insuline après le repas et diminuent également la quantité de sucre produite par votre corps. Associée à un régime alimentaire et à de l'exercice physique, elles contribuent à la diminution de votre taux de sucre dans le sang. Ce médicament peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments antidiabétiques y compris l'insuline.

Afin de contrôler votre diabète, vous devez toujours suivre un régime alimentaire et faire de l'exercice physique, même si vous prenez ce médicament. Il est donc important de suivre les conseils de votre médecin ou de votre infirmier/ère en ce qui concerne le régime alimentaire et l'exercice physique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Komboglyze

Ne prenez jamais Komboglyze

- si vous êtes allergique à la saxagliptine, à la metformine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous avez eu une réaction allergique sévère (hypersensibilité) à un médicament similaire à celui que vous prenez pour contrôler votre taux de sucre sanguin.
Les symptômes d'une réaction allergique sévère peuvent inclure :
 - Rash
 - Apparition de plaques rouges sur la peau (urticaire)
 - Gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge qui peuvent entraîner une difficulté à respirer ou à avaler
 Si vous avez ces symptômes, arrêtez de prendre ce médicament et appelez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère ;
- si vous avez déjà fait un coma diabétique ;
- si vous avez un diabète non contrôlé avec, par exemple, une hyperglycémie sévère (taux élevé de glucose dans le sang), des nausées, des vomissements, une diarrhée, une perte de poids rapide, une acidose lactique (voir « Risque d'acidose lactique » ci-dessous) ou une acidocétose. En cas d'acidocétose, les substances appelées « corps cétoniques » s'accumulent dans le sang ce qui peut conduire à un pré-coma diabétique. Les symptômes comprennent des douleurs à l'estomac, une respiration rapide et profonde, une somnolence ou si votre haleine présente une odeur fruitée inhabituelle ;
- si vous souffrez d'une détérioration sévère de la fonction rénale ou si vous avez des problèmes hépatiques ;
- si vous avez récemment eu une attaque cardiaque ou si vous souffrez d'insuffisance cardiaque ou si vous avez des problèmes circulatoires graves, ou si vous avez des difficultés respiratoires qui pourraient être en relation avec un problème cardiaque ;
- si vous avez une infection grave ou si vous êtes déshydraté (vous avez perdu beaucoup d'eau de votre corps) ;
- si vous allaitez (voir aussi rubrique « Grossesse et allaitement ») ;
- si vous consommez de grandes quantités d'alcool (tous les jours ou seulement de temps en temps) (voir rubrique « Komboglyze avec de l'alcool »).

Ne prenez pas ce médicament si l'une de ces situations vous concerne. Si vous n'en êtes pas certain(e), parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Avertissements et précautions

Risque d'acidose lactique

Komboglyze peut provoquer un effet indésirable très rare, mais très grave, appelé « acidose lactique », en particulier si vos reins ne fonctionnent pas correctement. Le risque de développer une acidose lactique augmente également en cas de diabète mal contrôlé, d'infections graves, de jeûne prolongé ou de consommation d'alcool, de déshydratation (voir informations complémentaires ci-dessous), de problèmes au foie et toutes autres affections médicales pour lesquelles une partie du corps reçoit un apport réduit en oxygène (les maladies cardiaques aiguës sévères, par exemple).

Si l'une de ces situations s'applique à vous, adressez-vous à votre médecin pour recevoir des instructions supplémentaires.

Arrêtez de prendre Komboglyze pendant une courte période si vous souffrez d'une affection susceptible d'être associée à une déshydratation (perte importante de liquides corporels) tels des vomissements sévères, de la diarrhée, de la fièvre, une exposition à la chaleur ou si vous buvez moins de liquides que d'habitude. Adressez-vous à votre médecin pour obtenir des instructions supplémentaires.

Arrêtez de prendre Komboglyze et contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche si vous présentez les symptômes d'une acidose lactique, car cette affection peut entraîner un coma.

Les symptômes de l'acidose lactique comprennent :

- vomissements

- maux d'estomac (douleurs abdominales)
- crampes musculaires
- sensation générale de malaise associée à une grande fatigue
- difficultés à respirer
- diminution de la température corporelle et du rythme cardiaque

L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée à l'hôpital.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Komboglyze

- si vous souffrez de diabète de type 1 (votre corps ne produit pas assez d'insuline). Ce médicament ne doit pas être utilisé dans ce cas
- si vous avez ou avez eu une maladie au niveau du pancréas
- si vous prenez de l'insuline ou un médicament antidiabétique connu comme « sulfamide hypoglycémiant », votre médecin pourra vouloir réduire la dose de l'insuline ou du sulfamide hypoglycémiant lorsque l'un des deux est pris avec ce médicament afin d'éviter de faibles taux de sucre dans le sang
- si vous avez eu des réactions allergiques à tout autre médicament pris pour le contrôle du taux de sucre dans le sang
- si vous avez une maladie ou vous prenez un médicament qui peut réduire votre défense contre les infections
- si vous avez déjà eu une insuffisance cardiaque ou si vous avez d'autres facteurs de risque pouvant entraîner une insuffisance cardiaque tels que des problèmes avec vos reins. Votre médecin vous signalera les signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque. Vous devrez appeler votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère immédiatement si vous ressentez l'un de ces symptômes. Les symptômes peuvent inclure, mais ne sont pas limités à, une augmentation de l'essoufflement, une prise de poids rapide et un gonflement des pieds (œdème des pieds).

Si vous devez subir une opération chirurgicale importante, arrêtez de prendre Komboglyze au moment de l'opération et pendant un certain temps après l'intervention. Votre médecin décidera du moment où vous devrez arrêter et reprendre votre traitement par Komboglyze.

Les lésions cutanées sont une complication fréquente chez les patients diabétiques. Des éruptions cutanées ont été observées avec la saxagliptine et avec certains médicaments antidiabétiques de la même classe que la saxagliptine. Suivez les recommandations pour les soins de la peau et des pieds que votre médecin ou votre infirmier/ère vous donnent.

Si l'une de ces situations vous concerne ou si vous n'en êtes pas certain(e), parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Tests et suivi de la fonction rénale

Pendant votre traitement par Komboglyze, votre médecin contrôlera votre fonction rénale au moins une fois par an ou plus fréquemment si vous êtes âgé(e) et/ou si votre fonction rénale s'est détériorée .

Enfants et adolescents

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. L'efficacité et la sécurité d'emploi de ce médicament chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans ne sont pas connues.

Autres médicaments et Komboglyze

Si vous devez recevoir une injection d'un produit de contraste contenant de l'iode, par exemple, pour une radiographie ou un scanner, vous devez arrêter de prendre Komboglyze avant ou au moment de l'injection. Votre médecin décidera du moment où vous devrez arrêter et reprendre la prise de votre traitement par Komboglyze.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous devrez peut-être passer plus fréquemment des tests de la glycémie ou de

la fonction rénale ou votre médecin devra peut-être ajuster la posologie de Komboglyze. Il est particulièrement important de signaler les médicaments suivants :

- cimétidine, un médicament utilisé pour traiter les problèmes d'estomac
- kétoconazole qui est utilisé pour traiter les infections fongiques
- bronchodilatateurs (bêta-2 agonistes) qui sont utilisés pour traiter l'asthme
- diltiazem qui est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle
- rifampicine, un antibiotique utilisé pour traiter des infections comme la tuberculose
- corticostéroïdes qui sont utilisés pour traiter l'inflammation dans des maladies telles que l'asthme et l'arthrite
- carbamazépine, phénobarbital ou phénytoïne qui sont utilisés pour contrôler les convulsions (crises d'épilepsie) ou la douleur chronique
- les médicaments qui augmentent la production d'urine (diurétiques)
- des médicaments utilisés pour traiter la douleur et l'inflammation (AINS ou inhibiteurs de la COX-2, tels que l'ibuprofène et le célécoxib)
- certains médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (inhibiteurs de l'ECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).

Si l'une de ces situations vous concerne ou si vous n'en êtes pas certain(e), parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Komboglyze avec de l'alcool

Eviter la consommation excessive d'alcool pendant la prise de Komboglyze car cela peut augmenter le risque d'acidose lactique (voir rubrique « Avertissements et précautions »).

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de l'être, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant.

Ne prenez pas ce médicament si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, car la metformine passe dans le lait maternel humain en petites quantités.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La saxagliptine et la metformine ont une influence négligeable sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'hypoglycémie peut affecter votre aptitude à la conduite de véhicules et à l'utilisation de machines ou à travailler en toute sécurité. Il existe un risque d'hypoglycémie lors de la prise de ce médicament en association à des médicaments connus pour provoquer une hypoglycémie tels que l'insuline et les sulfamides hypoglycémifiants.

3. Comment prendre Komboglyze

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Si votre médecin vous a prescrit ce médicament en association à un sulfamide hypoglycémifiant ou à l'insuline, rappelez-vous de prendre cet autre médicament selon les instructions de votre médecin afin d'obtenir les meilleurs résultats pour votre santé.

Combien en prendre

- La dose de ce médicament que vous allez prendre dépend de votre état de santé et de la dose que vous prenez actuellement de metformine et/ou de comprimés individuels de saxagliptine et de metformine. Votre médecin vous dira exactement la dose de ce médicament à prendre.
- La dose recommandée est de un comprimé deux fois par jour.

Si votre fonction rénale est réduite, votre médecin pourra vous prescrire une dose plus faible

Prise du médicament

- Prenez votre médicament par voie orale.
- Prenez-le au cours du repas pour diminuer le risque de maux d'estomac.

Régime alimentaire et exercice physique

Pour contrôler votre diabète, vous devez suivre un régime alimentaire et faire de l'exercice physique, même si vous prenez ce médicament. Il est donc important de suivre les conseils de votre médecin ou de votre infirmier/ère à ce sujet. En particulier, si vous suivez un régime hypocalorique dû au diabète, vous devez le poursuivre pendant le traitement par ce médicament.

Si vous avez pris plus de Komboglyze que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Komboglyze que vous n'auriez dû, contactez immédiatement un médecin ou rendez-vous directement à l'hôpital. Prenez la boîte de ce médicament avec vous.

Si vous oubliez de prendre Komboglyze

- Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Néanmoins, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double de ce médicament pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Komboglyze

Continuez à prendre ce médicament jusqu'à ce que votre médecin ne vous dise d'arrêter. Cela aidera à garder votre taux de sucre dans le sang sous contrôle.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez de prendre ce médicament et contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables sévères suivants :

- **Acidose lactique**, Komboglyze peut provoquer un effet indésirable très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000), mais très grave appelé acidose lactique (voir rubrique « Avertissements et précautions »). Si cela arrive, **arrêtez de prendre Komboglyze et contactez immédiatement un médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche**, car l'acidose lactique peut entraîner un coma.
- **Douleur abdominale sévère et persistante** (au niveau de l'estomac) qui peut irradier au niveau de votre dos, ainsi que des nausées et des vomissements, car ceci peut être un signe d'une inflammation du pancréas (pancréatite).

Vous devez appeler votre médecin si vous ressentez l'effet indésirable suivant :

- douleurs articulaires sévères.

Autres effets indésirables possibles de Komboglyze :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à un patient sur 10)

- maux de tête
- douleurs musculaires (myalgie)
- vomissements ou indigestion (dyspepsie)
- infections des voies urinaires (infection urinaire)
- infections des voies aériennes supérieures

- inflammation du nez ou de la gorge comme lors d'un rhume ou d'un mal de gorge
- inflammation de l'estomac (gastrite) ou de l'intestin, parfois due à une infection (gastroentérite)
- infection des sinus, avec parfois une sensation de douleur et sécrétions derrière vos joues et yeux (sinusite)
- flatulence
- sensation vertigineuse
- fatigue.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à un patient sur 100)

- douleurs des articulations (arthralgies)
- difficultés à obtenir ou maintenir une érection (dysfonction érectile).

Effets indésirables observés lors de la prise de saxagliptine seule :

Fréquents

- sensation vertigineuse
- fatigue.

Certains patients ont présenté une constipation avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) lorsque la saxagliptine a été prise seule ou en association.

Certains patients ont présenté une légère diminution du nombre d'un type de globules blancs sanguins (lymphocytes) observée lors d'un test sanguin lorsque la saxagliptine a été prise seule ou en association. Des cas d'éruption cutanée et des réactions cutanées (hypersensibilité) ont été également rapportées chez certains patients pendant leur traitement avec la saxagliptine.

Pendant l'utilisation après autorisation de la saxagliptine, des effets indésirables additionnels ont été rapportés qui incluent des réactions allergiques graves (anaphylaxie) et un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge qui peuvent entraîner une difficulté à respirer ou à avaler. Si vous avez une réaction allergique, arrêtez de prendre ce médicament et appelez votre médecin immédiatement. Votre médecin pourra prescrire un médicament pour traiter votre réaction allergique et un médicament différent pour votre diabète.

Effets indésirables observés lors de la prise de metformine seule :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'un patient sur 10)

- nausées, vomissements
- diarrhée ou douleurs abdominales
- perte d'appétit.

Fréquents

- goût métallique dans la bouche.

Très rares

- diminution du taux de vitamine B12
- problèmes hépatiques (hépatite)
- rougeur de la peau (éruption) ou démangeaisons.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Komboglyze

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et l'emballage après {EXP}. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

N'utilisez pas ce médicament si l'emballage est endommagé ou montre des signes de manipulation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Komboglyze

Les substances actives sont la saxagliptine et le chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de saxagliptine sous forme hydrochloride et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

Les autres composants (excipients) sont :

- Noyau du comprimé : povidone K30, stéarate de magnésium.
- Pelliculage : alcool polyvinylique, macrogol 3350, dioxyde de titane (E171), talc (E553b) et oxyde de fer jaune (E172).
- Encre d'impression : shellac et laque aluminium indigo carmin (E132).

Qu'est-ce que Komboglyze et contenu de l'emballage extérieur

- Les comprimés pelliculés (« comprimés ») de Komboglyze 2,5 mg/1000 mg sont des comprimés jaune pâle à jaune clair, ovales, portant l'impression à l'encre bleue "2.5/1000" d'un côté et "4247" de l'autre côté.
- Komboglyze est disponible en plaquettes en aluminium. La taille des boîtes est de 14, 28, 56 et 60 comprimés pelliculés en plaquettes non pré-découpées, multipacks contenant 112 (2 conditionnements de 56) et 196 (7 conditionnements de 28) comprimés pelliculés dans des plaquettes non pré-découpées et 60 x1 comprimés pelliculés en plaquettes pré-découpées unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Allemagne

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK 10 2NA

Royaume-Uni

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.