

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Komboglyze 2,5 mg/850 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg saxagliptinum (jako hydrochlorid) a 850 mg metformini hydrochloridum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Světle hnědé až hnědé bikonvexní kulaté potahované tablety označené modrým inkoustem „2.5/850“ na jedné straně a „4246“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Komboglyze je indikován u dospělých s diabetem 2. typu spolu s dietními a režimovými opatřeními ke kontrole glykemie:

- u pacientů, kteří nejsou adekvátně kompenzováni maximální tolerovanou dávkou samotného metforminu
- v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě diabetu včetně inzulinu u pacientů u nichž není dosaženo adekvátní kontroly metforminem a těmito léčivými přípravky (viz body 4.4, 4.5 a 5.1 o dostupných údajích k různým kombinacím)
- u pacientů, kteří se léčí kombinací saxagliptinu a metforminu v jednotlivých tabletách.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

*Dospělí s normální funkcí ledvin ( $GFR \geq 90$  ml/min)*

#### Pacienti, kteří nejsou adekvátně kompenzováni maximální tolerovanou dávkou metforminu v monoterapii

Pacientům, kteří nejsou adekvátně kompenzováni samotným metforminem, má být podávána dávka tohoto léčivého přípravku ekvivalentní celkové denní dávce saxagliptinu 5 mg, podávaná jako 2,5 mg dvakrát denně, a dávka metforminu, která je již podávána.

#### Pacienti, kteří jsou převáděni z jednotlivých tablet saxagliptinu a metforminu

Pacientům, kteří jsou převáděni z jednotlivých tablet se saxagliptinem a metforminem, má být podávána dávka saxagliptinu a metforminu, kterou již dostávají.

#### Pacienti, kteří nejsou adekvátně kontrolováni dvojkombinační léčbou inzulinem a metforminem nebo pacienti kontrolováni trojkombinační léčbou inzulinem a metforminem plus saxagliptinem v jednotlivých tabletách.

Dávka tohoto léčivého přípravku má poskytnout saxagliptin 2,5 mg dvakrát denně (celková denní dávka 5 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Pokud je tento léčivý přípravek užíván

v kombinaci s inzulinem, může být potřebná dávka inzulinu nižší, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4).

*Pacienti, kteří nejsou adekvátně kontrolováni dvojkombinační léčbou sulfonylmočovinou a metforminem nebo pacienti převádění z trojkombinační léčby saxagliptinem, metforminem a sulfonylmočovinou v jednotlivých tabletách.*

Dávka tohoto léčivého přípravku má poskytnout saxagliptin 2,5 mg dvakrát denně (celková denní dávka 5 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Pokud je tento léčivý přípravek užíván v kombinaci se sulfonylmočovinou, může být potřebná dávka sulfonylmočoviny nižší, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4).

*Pacienti, kteří nejsou adekvátně kontrolováni dvojkombinační léčbou dapagliflozinem a metforminem nebo pacienti převádění z trojkombinační léčby saxagliptinem, metforminem a dapagliflozinem v jednotlivých tabletách*

Dávka tohoto léčivého přípravku má poskytnout saxagliptin 2,5 mg dvakrát denně (celková denní dávka 5 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané.

*Zvláštní populace*

*Porucha funkce ledvin*

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (GFR 60-89 ml/min).

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců. Maximální denní dávka metforminu má být rozdělena nejlépe do 2-3 denních dávek. Před zvážením léčby metforminem u pacientů s GFR <60 ml/min, mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku Komboglyze, je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky.

**Tabulka 1: Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin**

GFR ml/min	Metformin	Saxagliptin
60-89	Maximální denní dávka je 3000 mg. V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky	Maximální celková denní dávka je 5 mg.
45-59	Maximální denní dávka je 2000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Maximální celková denní dávka je 2,5 mg.
30-44	Maximální denní dávka je 1000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Maximální celková denní dávka je 2,5 mg..
< 30	Metformin je kontraindikován.	Saxagliptin je kontraindikován.

*Porucha funkce jater*

Tento léčivý přípravek se nesmí podávat pacientům s poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 4.5).

*Starší pacienti (≥ 65 let)*

Tento léčivý přípravek se musí podávat opatrně u starších pacientů, neboť metformin a saxagliptin jsou vylučovány ledvinami. K prevenci laktátové acidózy spojené s podáváním metforminu zvláště u starších lidí (viz body 4.3, 4.4 a 5.2), je nutné monitorovat funkci ledvin.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku u dětí a dospívajících od narození až do věku < 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné údaje.

#### Způsob podání

Komboglyze se podává dvakrát denně v průběhu jídla, aby se omezily nežádoucí účinky metforminu na gastrointestinální trakt.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1 nebo anamnéza hypersenzitivní reakce zahrnující anafylaktickou reakci, anafylaktický šok a angioedém na kterýkoliv inhibitor dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4) (viz body 4.4 a 4.8);
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza);
- Diabetický předkomatózní stav;
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min) (viz body 4.2, 4.4 a 5.2);
- Akutní stavy, které mohou potenciálně zhoršit funkci ledvin jako je:
  - dehydratace,
  - závažná infekce,
  - šokový stav,
- Akutní nebo chronické onemocnění, které může vyvolat tkáňovou hypoxii jako je:
  - srdeční nebo respirační selhání,
  - recentní infarkt myokardu,
  - šokový stav;
- Porucha funkce jater (viz body 4.2 a 4.5);
- Akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus (viz bod 4.5);
- V průběhu kojení (viz bod 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Všeobecné

Komboglyze se nesmí podávat pacientům s diabetem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy.

#### Akutní pankreatitida

Použití inhibitorů DPP-4 je spojeno s rizikem vzniku akutní pankreatitidy. Pacienty je třeba informovat o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy; vytrvalá silná bolest břicha. Je-li podezření na pankreatitidu, musí být tento léčivý přípravek vysazen a pokud je pankreatitida potvrzena, nesmí být tento léčivý přípravek znovu nasazen. Opatrnosti je třeba u pacientů s pankreatitidou v anamnéze.

V poregistračním období byly u saxagliptinu spontánně hlášeny případy akutní pankreatitidy.

#### Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiopulmonálním onemocnění či sepsi. Ke kumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahájováno s opatrností. Další rizikové

faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómatem. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

### Funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že metformin se vylučuje ledvinami, je třeba vyšetřit funkce ledvin: před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

- jestliže se hodnota GFR funkce ledvin blíží ke středně těžké poruše funkce ledvin a u starších pacientů, minimálně 2 až 4krát ročně.
- u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, GFR 59 až 30 ml/min, jestliže nejsou přítomny jiné faktory, které mohou zvýšit riziko laktátové acidózy, podává se dávka 2,5 mg/1000 mg nebo 2,5 mg/850 mg jednou denně. U těchto pacientů se nedoporučuje zahajovat léčbu. Léčba může pokračovat u dobře informovaných pacientů, kteří jsou pečlivě sledováni.
- Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

Snížená funkce ledvin u starších pacientů je často asymptomatická. Zvláštní pozornost je třeba věnovat situacím, kdy může být funkce ledvin snížena, např. při zahajování antihypertenzní léčby či léčby diuretiky nebo při zahajování léčby NSAID.

### Operace

Podávání přípravku Komboglyze musí být ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

### Podání kontrastních látek s obsahem jodu

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou kumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Přípravek Komboglyze má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní (viz body 4.2 a 4.5).

### Kožní poruchy

U opic byly v předklinických toxikologických studiích se saxagliptinem hlášeny ulcerózní a nekrotické kožní léze na končetinách (viz bod 5.3). Nebyl pozorován zvýšený výskyt kožních lézí v klinických studiích u lidí. V poregistračním období byla hlášena vyrážka ve třídě inhibitorů DPP-4. Vyrážka je uvedena v seznamu nežádoucích účinků pro saxagliptin (viz bod 4.8). Doporučuje se, vedle rutinní péče o diabetické pacienty, monitorovat kožní poruchy, např. tvorbu puchýřů, ulcerací a vyrážky.

### Hypersenzitivní reakce

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek obsahuje saxagliptin, nesmí se podávat pacientům, u kterých se dostavila závažná hypersenzitivní reakce po podání inhibitorů dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4).

V poregistračním období byly spontánně a z klinických hodnocení hlášeny následující nežádoucí účinky saxagliptinu: závažné hypersenzitivní reakce zahrnující anafylaktickou reakci, anafylaktický

šok a angioedém. Pokud existuje podezření na závažnou hypersenzitivní reakci na saxagliptin, je nutné tento léčivý přípravek vysadit, vyhodnotit jiné potenciální příčiny pro tuto příhodu a zahájit alternativní léčbu diabetu (viz body 4.3 a 4.8).

#### Změna klinického stavu u pacientů s dříve kontrolovaným diabetem

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek obsahuje metformin, je třeba u pacientů s diabetem, kteří byli dříve dobře kontrolováni na Komboglyze a u kterých se vyvinou laboratorní abnormality nebo klinicky diagnostikovaná nemoc (zvláště v nejistých případech či špatně diagnostikovatelné nemoci), rychle diagnostikovat možnou ketoacidózu nebo laktátovou acidózu. Pokud je acidóza kteréhokoliv typu potvrzena, je třeba podávání tohoto léčivého přípravku ihned přerušit a zahájit jiná vhodná korektivní opatření.

#### Srdeční selhání

Ve studii SAVOR bylo u pacientů léčených saxagliptinem ve srovnání s placebem pozorováno malé zvýšení frekvence hospitalací v důsledku srdečního selhání, ačkoliv kauzální vztah nebyl potvrzen (viz bod 5.1). Pokud je tento léčivý přípravek podáván pacientům se známými rizikovými faktory pro hospitalizaci v důsledku srdečního selhání, jako je srdeční selhání v anamnéze nebo středně těžká až těžká porucha funkce ledvin, je třeba opatrnosti. Pacienti mají být poučeni ohledně charakteristických symptomů srdečního selhání i o tom, že musí ihned hlásit tyto symptomy.

#### Artralgie

V poregistračním období byla u inhibitorů DPP-4 hlášena bolest kloubů, která může být silná, (viz bod 4.8). Po vysazení léčivého přípravku se u pacientů dostavil ústup symptomů a u některých došlo k opětovnému výskytu symptomů po nasazení stejného nebo jiného inhibitoru DPP-4. Nástup symptomů po zahájení farmakoterapie může být rychlý nebo po delší době léčby. Pokud se u pacienta objeví silná bolest kloubů, pokračování léčby je třeba zhodnotit individuálně.

#### Pacienti s imunodeficitem

V klinickém programu se saxagliptinem nebyli zahrnuti pacienti s imunodeficitem, např. pacienti po transplantaci orgánů nebo pacienti s diagnostikovaným syndromem získané imunodeficience. Z tohoto důvodu nebyl u těchto pacientů stanoven profil účinnosti a bezpečnosti saxagliptinu.

#### Použití s účinnými induktory CYP3A4

Použití induktorů CYP3A4 např. karbamazepinu, dexamethasonu, fenobarbitalu, fenytoinu a rifampicinu může snižovat hypoglykemizující účinek saxagliptinu (viz bod 4.5).

#### Použití s léčivými přípravky známými, že vyvolávají hypoglykémii

Je známo, že inzulin a sulfonylmočoviny vyvolávají hypoglykémii. Z tohoto důvodu může být potřebná dávka inzulinu nebo sulfonylmočoviny nižší, aby se snížilo riziko hypoglykémie, pokud je podáván v kombinaci s Komboglyze.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Souběžné podávání opakovaných dávek saxagliptinu (2,5 mg dvakrát denně) a metforminu (1000 mg dvakrát denně) zásadně neovlivňuje farmakokinetiku saxagliptinu nebo metforminu u pacientů s diabetem.

Neexistují formální interakční studie s přípravkem Komboglyze. Následující ustanovení zohledňují informace dostupné pro jednotlivé léčivé látky.

#### Saxagliptin

Klinické údaje popsané níže předpokládají, že riziko klinicky významných interakcí se souběžně podávanými léčivy je nízké.

Metabolismus saxagliptinu je primárně zprostředkován cytochromem P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Ve studiích *in vitro* saxagliptin a jeho hlavní metabolit neinhibuje CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4 ani neindukuje CYP1A2, 2B6, 2C9 nebo 3A4. Ve studiích u zdravých

dobrovolníků nebyla farmakokinetika saxagliptinu ani jeho hlavního metabolitu významně ovlivněna metforminem, glibenklamidem, pioglitazonem, digoxinem, simvastatinem, omeprazolem, antacidy nebo famotidinem. Saxagliptin dále významně neovlivňuje farmakokinetiku metforminu, glibenklamidu, pioglitazonu, digoxinu, simvastatinu, účinných látek kombinovaných perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a norgestimát), diltiazemu nebo ketokonazolu.

Souběžné podávání saxagliptinu a středně silného inhibitoru CYP3A4/5 diltiazemu zvýšilo  $c_{\max}$  a AUC saxagliptinu o 63 %, resp. 2,1krát a odpovídající hodnoty aktivního metabolitu byly sníženy o 44 %, resp. 34 %.

Souběžné podávání saxagliptinu a účinného inhibitoru CYP3A4/5 ketokonazolu zvýšilo  $c_{\max}$  a AUC saxagliptinu o 62 %, resp. 2,5krát a odpovídající hodnoty aktivního metabolitu byly sníženy o 95 %, resp. 88 %.

Souběžné podávání saxagliptinu a účinného induktoru CYP3A4/5 rifampicinu snížilo  $c_{\max}$  a AUC saxagliptinu o 53 %, resp. 76 %. Expozice aktivnímu metabolitu a inhibice plazmatické DPP4 nebyla v průběhu dávkového intervalu rifampicinem ovlivněna (viz bod 4.4).

Souběžné podávání saxagliptinu a CYP3A4/5 induktorů, jiných než rifampicin (např. karbamazepin, dexamethason, fenobarbital a fenytoin), nebylo studováno a může mít za následek snížené plazmatické koncentrace saxagliptinu a zvýšené koncentrace jeho hlavního metabolitu. Pokud je saxagliptin podáván souběžně s účinným induktorem CYP3A4, je třeba pečlivě vyhodnotit glykemickou kontrolu.

Vliv kouření, diety, rostlinných přípravků a alkoholu na farmakokinetiku saxagliptinu nebyl specificky studován.

### Metformin

#### Souběžné použití se nedoporučuje

Kationtové látky, které jsou eliminovány renální tubulární sekrecí (např. cimetidin), mohou interagovat s metforminem kompeticí o obecné renální tubulární transportní systémy. Studie provedená u sedmi zdravých dobrovolníků s cimetidinem, 400 mg dvakrát denně, vedla ke zvýšení systémové expozice metforminu (AUC) o 50 % a  $C_{\max}$  o 81 %. Z tohoto důvodu se doporučuje pečlivé monitorování glykemické kontroly, úprava dávky v rámci doporučeného dávkování a změny léčby diabetu, pokud se souběžně podávají kationtové léčivé přípravky, které se eliminují renální tubulární sekrecí.

### *Alkohol*

Intoxikace alkoholem je spojená se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater v důsledku přítomnosti metforminu jako léčivé látky Komboglyze (viz bod 4.4). Pítí alkoholu a užívání léčivých přípravků s alkoholem má být vyloučeno.

### *Jódové kontrastní látky*

Intravaskulární podání kontrastních látek s obsahem jodu může vést ke kontrastem indukované nefropatii vedoucí ke kumulaci metforminu a ke zvýšenému riziku laktátové acidózy. Přípravek Komboglyze musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

### Kombinace vyžadující opatrnost při použití

Glukokortikoidy (podávané systémově i lokálně), beta-2-agonisté a diuretika mají vnitřní hyperglykemizující aktivitu. Pacienta je třeba informovat a je třeba provádět častější kontroly krevní glukózy, zvláště na počátku léčby s těmito léčivými látkami. Pokud je to nezbytné, je třeba dávku antidiabetika upravit v průběhu souběžné léčby a při přerušování léčby.

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE

inhibitorů, antagonistů receptoru pro angiotenzin II a diuretik, zvláště kličkových. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Podávání Komboglyze nebo saxagliptinu nebylo studováno u těhotných žen. Studie na zvířatech potvrdily reprodukční toxicitu po podávání vysokých dávek saxagliptinu samotného nebo v kombinaci s metforminem (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro lidi není známé. Omezené údaje předpokládají, že použití metforminu u těhotných žen není spojeno se zvýšeným rizikem vrozených malformací. Studie na zvířatech s metforminem neukazují na škodlivý vliv metforminu na těhotenství, embryonální a fetální vývoj, březost nebo poporodní vývoj (viz bod 5.3). Tento léčivý přípravek se nesmí podávat v průběhu těhotenství. Pokud si pacientka přeje otěhotnět, nebo pokud dojde k otěhotnění, léčbu tímto léčivým přípravkem je nutné přerušit a pacientku převést co nejdříve na léčbu inzulinem.

##### Kojení

Studie na zvířatech prokázaly, že se saxagliptin a/nebo jeho metabolit a metformin vylučují do mateřského mléka. Není známo, zda se saxagliptin vylučuje do lidského mateřského mléka, ale metformin se vylučuje v malém množství do mateřského mléka u lidí. Tento léčivý přípravek se proto nesmí podávat kojícím ženám (viz bod 4.3).

##### Fertilita

Vliv saxagliptinu na plodnost u lidí nebyl studován. Vlivy na plodnost byly pozorovány u samců i samic laboratorních potkanů ve vysokých dávkách vyvolávajících zjevné příznaky toxicity (viz bod 5.3). U metforminu neprokázaly studie na zvířatech reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Saxagliptin nebo metformin mají zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení nebo obsluze strojů je třeba mít na paměti, že ve studiích se saxagliptinem byly hlášeny závratě. Pacienti mají být dále upozorněni na riziko hypoglykemie, pokud je přípravek Komboglyze užíván v kombinaci s dalšími antidiabetiky známými tím, že vyvolávají hypoglykémii (např. inzulin, sulfonamochoviny).

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

S Komboglyze tablety nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie, ale byla prokázána bioekvivalence přípravku Komboglyze se saxagliptinem a metforminem podávanými současně (viz bod 5.2).

##### Saxagliptin

##### Souhrn bezpečnostního profilu

V šesti randomizovaných dvojitě zaslepených klinických studiích bezpečnosti a účinnosti bylo zařazeno celkem 4148 pacientů s diabetem 2. typu za účelem zhodnotit vliv saxagliptinu na kontrolu glykemie, včetně 3021 pacienta léčeného saxagliptinem. V randomizovaných kontrolovaných dvojitě zaslepených klinických studiích (včetně zkušeností z vývoje a poregistračního období) bylo saxagliptinem léčeno více než 17000 pacientů s diabetem 2. typu.

V celkové analýze u 1681 pacienta s diabetem 2. typu včetně 882 pacientů léčených saxagliptinem 5 mg randomizovaných v pěti dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích bezpečnosti a účinnosti za účelem zhodnocení účinků saxagliptinu na kontrolu glykemie byl souhrnný výskyt nežádoucích příhod u pacientů léčených saxagliptinem 5 mg podobný jako u placeba. Přerušeni léčby v důsledku nežádoucích příhod bylo vyšší u pacientů, kterým byl podáván saxagliptin 5 mg ve srovnání s placebem (3,3 % vs 1,8 %).

*Tabulkový přehled nežádoucích účinků*



V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly hlášeny u  $\geq 5\%$  pacientů léčených saxagliptinem 5 mg a častěji než u pacientů, kterým bylo podáváno placebo, nebo hlášené  $\geq 2\%$  pacientů léčených saxagliptinem 5 mg a  $\geq 1\%$  hlášené častěji ve srovnání s placebem.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a absolutní frekvence. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ) nebo velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 2 Frekvence nežádoucích účinků podle tříd orgánových systémů**

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence nežádoucích účinků podle léčebného režimu</b>
Nežádoucí účinek	<b>saxagliptin a metformin<sup>1</sup></b>
<b>Infekce a infestace</b>	
Infekce horních dýchacích cest	Časté
Infekce močových cest	Časté
Gastroenteritida	Časté
Sinusitida	Časté
Nazofaryngitida	Časté <sup>2</sup>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Bolest hlavy	Časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Zvracení	Časté

<sup>1</sup> Zahrnuje saxagliptin přidaný k metforminu a úvodní kombinaci s metforminem.

<sup>2</sup> Pouze úvodní kombinační léčba.

Poregistrační zkušenosti z klinických studií a spontánních hlášení

Tabulka 3 uvádí další nežádoucí účinky, které byly hlášeny u saxagliptinu v poregistračním období. Frekvence jsou odvozeny ze zkušeností v klinických studiích.

**Tabulka 3 Frekvence dalších nežádoucích účinků podle tříd orgánových systémů**

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence nežádoucích účinků<sup>1</sup></b>
Nežádoucí účinek	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Nauzea	Časté
Pankreatitida	Méně časté
Zácpa	Není známo
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Hypersenzitivní reakce <sup>2</sup> (viz body 4.3 a 4.4)	Méně časté
Anafylaktické reakce zahrnující anafylaktický šok (viz body 4.3 a 4.4)	Vzácné
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Angioedém (viz body 4.3 a 4.4)	Vzácné
Dermatitida	Méně časté
Svědění	Méně časté
Rash <sup>2</sup>	Časté
Kopřivka	Méně časté

<sup>1</sup> Odhady frekvencí jsou odvozeny od celkové analýzy klinických studií se saxagliptinem v monoterapii, přidání k metforminu a počáteční kombinační léčby s metforminem, přidání k sulfonylmočovině a přidání k thiazolidindionu.

<sup>2</sup> Tyto nežádoucí účinky byly též identifikovány v předregistračních klinických studiích, avšak nebyla splněna kritéria pro zařazení do tabulky č.2.

### *Výsledky studie SAVOR*

Studie SAVOR zahrnula 8240 pacientů léčených saxagliptinem 5 mg nebo 2,5 mg jednou denně a 8173 pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Celkový výskyt nežádoucích účinků u pacientů léčených saxagliptinem v této studii byl podobný jako u placeba (72,5 %, resp. 72,2 %).

Výskyt potvrzených případů pankreatitidy v populaci ITT byl 0,3 % u pacientů léčených saxagliptinem i u pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Výskyt hypersenzitivní reakce byl 1,1 % u pacientů léčených saxagliptinem i u pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Celkový výskyt hlášené hypoglykemie (zaznamenávané v patientských denících) byl 17,1 % u subjektů léčených saxagliptinem a 14,8 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Podíl subjektů s hlášenými příhodami větší hypoglykemie v průběhu léčby (definované jako příhoda, která vyžadovala pomoc jiné osoby) byl vyšší ve skupině se saxagliptinem než v placebové skupině (2,1 %, resp. 1,6 %). Celkově zvýšené riziko hypoglykemie a větší hypoglykemie pozorované ve skupině se saxagliptinem bylo hlavně u subjektů léčených na počátku sledování sulfonylmočovinou a nikoliv u subjektů na inzulínu nebo metforminu v monoterapii na počátku sledování. Celkově zvýšené riziko hypoglykemie a větší hypoglykemie bylo pozorováno především u subjektů s výchozí hodnotou A1C < 7 %.

Snížený počet lymfocytů byl hlášen u 0,5 % pacientů léčených saxagliptinem a u 0,4 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Hospitalizace v důsledku srdečního selhání se vyskytovala ve vyšší míře ve skupině se saxagliptinem (3,5 %) ve srovnání s placebovou skupinou (2,8 %) s nominální statistickou významností ve prospěch placeba [HR = 1,27; 95% CI 1,07; 1,51]; P = 0,007]. Viz též bod 5.1.

### *Popis vybraných nežádoucích účinků*

Nežádoucí příhody, u kterých byla podle řešitele alespoň možná závislost na podávaném léčivu a hlášené navíc u alespoň 2 pacientů léčených saxagliptinem 5 mg ve srovnání s kontrolou, jsou uvedeny níže podle léčebného režimu.

Jako monoterapie: závratě (časté) a únava (časté).

Jako přídatná léčba k metforminu: dyspepsie (časté) a svalová bolest (časté).

Jako úvodní kombinační léčba s metforminem: gastritida (časté), bolest kloubů\* (méně časté), bolest svalů (méně časté) a erektilní dysfunkce (méně časté).

Jako přídatná léčba k metforminu a sulfonylmočovině: závratě (časté), únava (časté) a plynatost (časté).

\* Bolest kloubů byla hlášena též v průběhu poregistračního sledování (viz bod 4.4).

### *Hypoglykemie*

Nežádoucí účinek hypoglykemie je založen na všech hlášeních hypoglykemie, souběžné měření glykemie nebylo požadováno. Výskyt hlášené hypoglykemie u saxagliptinu 5 mg oproti placebu, který byl podáván jako přídatná léčba k metforminu, byl 5,8 % vs 5 %. Výskyt hlášené hypoglykemie byl u pacientů dosud neléčených a nyní léčených saxagliptinem 5 mg plus metformin 3,4 % a u pacientů, kterým byl podáván samotný metformin, 4,0 %. Pokud byl používán jako přídatná léčba k inzulínu (v kombinaci s metforminem nebo bez metforminu), byl celkový výskyt hlášené hypoglykemie 18,4 % pro saxagliptin 5 mg a 19,9 % pro placebo.

Pokud byl přidán k metforminu plus sulfonylmočovina, byl celkový výskyt hlášení hypoglykemie 10,1 % u saxagliptinu 5 mg a 6,3 % u placeba.

### Vyšetření

Ve všech klinických studiích byl výskyt nežádoucích příhod při vyšetření podobný u pacientů léčených saxagliptinem 5 mg ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Byl pozorován malý absolutní pokles počtu lymfocytů. Bazální průměrný absolutní počet lymfocytů přibližně 2 200 buněk/ $\mu$ l poklesl průměrně o přibližně 100 buněk/ $\mu$ l ve srovnání s placebem v celkové placebem kontrolované analýze. Průměrný absolutní počet lymfocytů byl stabilní při každodenním podávání po dobu až 102 týdnů. Snížení počtu lymfocytů nebylo spojeno s klinicky relevantními nežádoucími účinky. Klinický význam tohoto poklesu počtu lymfocytů ve srovnání s placebem není znám.

### Metformin

#### Údaje z klinických studií a poregistrační údaje

Tabulka 4 uvádí nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence jsou odvozeny od informací dostupných v Souhrnu údajů o přípravku pro metformin v Evropské unii.

**Tabulka 4 Frekvence nežádoucích účinků pro metformin identifikované v klinických studiích a poregistrační údaje**

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>
Nežádoucí účinek	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Laktátová acidóza	Velmi vzácné
Nedostatek vitamínu B12 <sup>1</sup>	Velmi vzácné
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Kovová chuť	Časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Gastrointestinální příznaky <sup>2</sup>	Velmi časté
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Poruchy funkce jater, zánět jater	Velmi vzácné
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Kopřivka, erytém, svědění	Velmi vzácné

<sup>1</sup> Dlouhodobá léčba metforminem je spojena s poklesem absorpce vitamínu B12, která má velmi vzácně za následek klinicky významný nedostatek vitamínu B12 (např. megaloblastickou anemii).

<sup>2</sup> Gastrointestinální příznaky jako nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu se objevují častěji při zahájení léčby a ve většině případů spontánně vymizí.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Nejsou k dispozici údaje o předávkování přípravkem Komboglyze.

### Saxagliptin

Saxagliptin je dobře tolerován bez klinicky významného vlivu na QTc interval nebo srdeční akci v perorálních dávkách až 400 mg denně po dobu 2 týdnů (80násobek doporučené dávky). V případě předávkování je třeba podle klinického stavu pacienta zahájit vhodnou podpurnou léčbu. Saxagliptin a jeho hlavní metabolit lze odstranit hemodialýzou (23 % dávky v průběhu 4 hodin).

### Metformin

Značné předávkování metforminem nebo souběžná rizika mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza je urgentní lékařskou záležitostí a musí se léčit v nemocnici. Nejúčinnější metodou k odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k léčbě diabetu, kombinace perorálních léčiv snižujících krevní glukózu, ATC kód: A10BD10

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Komboglyze kombinuje dvě antihyperglykemicky účinné léčivé látky s komplementárním mechanismem účinku ke zlepšení glykemické kontroly u pacientů s diabetem 2. typu: saxagliptin, inhibitor dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4), a metformin-hydrochlorid, látka ze skupiny biguanidů.

#### Saxagliptin

Saxagliptin je vysoce účinný (K<sub>i</sub>: 1,3 nM) selektivní reverzibilní kompetitivní inhibitor DPP-4. Podání saxagliptinu u pacientů s diabetem 2. typu vede k inhibici enzymové aktivity DPP-4 po dobu 24 hodin. Po perorálním podání glukózy vede inhibice DPP-4 k 2 až 3násobnému zvýšení hladin cirkulujících aktivních inkretinových hormonů včetně peptidu 1 podobnému glukagonu (GLP-1) a na glukózezávíslel inzulintropním polypeptidu (GIP), snížení koncentrací glukagonu a zvýšení odpovědi na glukózezávíslelých beta buněk, které mají za následek vyšší koncentrace inzulínu a C-peptidu. Vzestup sekrece inzulínu z beta buněk pankreatu a snížení sekrece glukagonu z alfa buněk pankreatu je spojen se snížením koncentrace glukózy nalačno a snížením kolísání koncentrace glukózy po perorálním podání glukózy nebo jídla. Saxagliptin zlepšuje kontrolu glykemie snížením koncentrací glukózy nalačno i po jídle u pacientů s diabetem 2. typu.

#### Metformin

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky, snižuje jak bazální, tak postprandiální plazmatickou hladinu glukózy. Metformin nestimuluje sekreci inzulínu, a tak nedochází k hypoglykemii.

Metformin může působit třemi mechanismy:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy;
- ve svalech zlepšením periferního příjmu glukózy a utilizací glukózy mírným zvýšením citlivosti na inzulín;
- oddálením absorpce glukózy v tenkém střevě.

Metformin stimuluje intracelulární syntézu glykogenu aktivací glykogensyntetázy. Metformin zvyšuje transportní kapacitu specifických typů membránových transportérů pro glukózu (GLUT-1 a GLUT-4).

Metformin má příznivý vliv na lipidový metabolismus u lidí nezávisle na svém účinku na glykemii. To bylo prokázáno v terapeutických dávkách v kontrolovaných střednědobých nebo dlouhodobých klinických studiích: metformin snižuje hladiny celkového cholesterolu, LDLc a triglyceridů.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

V randomizovaných kontrolovaných dvojité zaslepených klinických studiích (zahrnujících vývojové a poregistrační zkušenosti) bylo léčeno saxagliptinem více než 17000 pacientů s diabetem 2. typu.

#### Saxagliptin v kombinaci s metforminem pro kontrolu glykemie

Souběžné podávání saxagliptinu a metforminu bylo studováno u pacientů s diabetem 2. typu s nedostatečnou kontrolou glykemie na samotném metforminu a u dosud neléčených pacientů neadekvátně kontrolovaných dietou a režimovými opatřeními. Léčba saxagliptinem 5 mg jednou denně v kombinaci s metforminem vedla ke klinicky relevantnímu a statisticky významnému zlepšení hemoglobinu A1c (HbA1c), plazmatické koncentrace glukózy nalačno (FPG) a postprandiální hladiny glukózy (PPG) ve srovnání s placebem (úvodní nebo přídatná léčba). Snížení A1c bylo pozorováno ve všech podskupinách včetně pohlaví, věku, rasy a bazální hodnoty BMI. Snížení tělesné hmotnosti v léčebných skupinách, kterým byl podáván saxagliptin v kombinaci s metforminem, bylo podobné snížení ve skupině léčené samotným metforminem. Saxagliptin a metformin nebyl spojen

s významnými změnami sérových lipidů nalačno od bazálních hodnot ve srovnání se samotným metforminem.

#### *Přidání saxagliptinu k léčbě metforminem*

Ve 24týdenní placebem kontrolované studii byl u pacientů s neadekvátní kontrolou glykemie (HbA1c 7-10 %) na samotném metforminu přidán saxagliptin za účelem zhodnocení účinnosti a bezpečnosti. Podání saxagliptinu (n = 186) vedlo k významnému zlepšení HbA1c, FPG a PPOG ve srovnání s placebem (n = 175). Zlepšení hodnot HbA1c, PPG a FPG po léčbě saxagliptinem 5 mg plus metformin bylo trvalé po dobu až 102 týdnů. Změna HbA1c pro saxagliptin 5 mg plus metformin (n = 31) ve srovnání s placebem plus metformin (n = 15) byla 102. týden -0,8 %.

#### *Přidání saxagliptinu dvakrát denně k léčbě metforminem*

Ve 12týdenní placebem kontrolované studii byl u pacientů s neadekvátní kontrolou glykemie (HbA1c 7-10 %) na samotném metforminu podáván saxagliptin 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s metforminem za účelem zhodnocení účinnosti a bezpečnosti. Po 12 týdnech došlo ve skupině se saxagliptinem (n = 74) k většímu průměrnému snížení výchozí hodnoty HbA1c než ve skupině (n = 86), které bylo podáváno placebo (-0,6 % vs -0,2 %, rozdíl -0,34 % pro průměrnou výchozí hodnotu HbA1c 7,9 % ve skupině se saxagliptinem a 8,0 % ve skupině s placebem), větší snížení FPG (-13,73 mg/dl vs -4,22 mg/dl, ale bez statistické významnosti (p = 0,12; 95% CI [-21,68; 2,66]).

#### *Přídavná léčba saxagliptinem k metforminu ve srovnání s přídavnou léčbou sulfonylmočoviny k metforminu*

V 52týdenní studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost saxagliptinu 5 mg v kombinaci s metforminem (428 pacientů) ve srovnání se sulfonylmočovinou (glipizid, 5 mg titrovaný podle potřeby až na 20 mg, průměrná dávka 15 mg) v kombinaci s metforminem (430 pacientů) u 858 pacientů s neadekvátní kontrolou glykemie (HbA1c 6,5-10 %) na samotném metforminu. Průměrná dávka metforminu v každé léčebné skupině byla přibližně 1900 mg. Po 52 týdnech došlo ve skupině se saxagliptinem i glipizidem k podobnému průměrnému snížení výchozí hodnoty HbA1c v analýze podle protokolu (-0,7 % vs -0,8 %, průměrná výchozí hodnota HbA1c v obou skupinách byla 7,5 %). Analýza ITT ukázala konzistentní výsledky. Snížení FPG bylo mírně nižší ve skupině se saxagliptinem a v této skupině bylo i více přerušení léčby (3,5 % vs 1,2 %) v důsledku neúčinnosti na základě kritéria FPG v průběhu prvních 24 týdnů léčby. Ve skupině se saxagliptinem byl významně nižší podíl pacientů s hypoglykemií, 3 % (19 příhod u 13 jedinců) vs 36,3 % (750 příhod u 156 pacientů) ve skupině s glipizidem. U pacientů ve skupině se saxagliptinem byl pozorován významný pokles tělesné hmotnosti ve srovnání s výchozí tělesnou hmotností a ve srovnání s nárůstem tělesné hmotnosti u pacientů léčených glipizidem (-1,1 vs +1,1 kg).

#### *Přídavná léčba saxagliptinem k metforminu ve srovnání s přídavnou léčbou sitagliptinem k metforminu*

V 18týdenní studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost saxagliptinu 5 mg v kombinaci s metforminem (403 pacientů) ve srovnání se sitagliptinem 100 mg v kombinaci s metforminem (398 pacientů) u 801 pacienta s neadekvátní kontrolou glykemie na samotném metforminu. Po 18 týdnech nebyl saxagliptin horší než sitagliptin v průměrné hodnotě snížení výchozí hodnoty HbA1c při analýze podle protokolu i celkové analýze. Snížení hodnoty HbA1c pro saxagliptin, resp. sitagliptin v primární analýze podle protokolu bylo -0,5 % (průměr a medián), resp. -0,6 % (průměr a medián). V konfirmační celkové analýze byla průměrná snížení pro saxagliptin, resp. sitagliptin - 0,4 %, resp. -0,6 % s průměrným snížením o -0,5 % v obou skupinách.

#### *Saxagliptin v kombinaci s metforminem jako úvodní léčba*

Ve 24týdenní studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost saxagliptinu 5 mg v kombinaci s metforminem jako úvodní kombinační léčba u dosud neléčených pacientů s neadekvátní kontrolou glykemie (HbA1c 8-12 %). Úvodní kombinační léčba saxagliptinem 5 mg plus metformin (n = 306) vedla k významnému zlepšení HbA1c, FPG a PPG ve srovnání se samotným saxagliptinem (n = 317) nebo metforminem (n = 313) jako úvodní léčbou. Snížení hodnot HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou bylo pozorováno ve všech hodnocených skupinách definovaných výchozí hodnotou HbA1c s větším snížením pozorovaným u pacientů s výchozí hodnotou HbA1c  $\geq 10$  % (viz tabulka 5). Zlepšení HbA1c, PPG a FPG bylo ve skupině s úvodní léčbou saxagliptinem 5 mg plus metformin

trvalé po dobu až 76 týdnů. Změna HbA1c pro saxagliptin 5 mg plus metformin (n = 177) ve srovnání s metforminem plus placebo (n = 147) v 76. týdnu byla -0,5 %.

*Přídavná léčba saxagliptinem v kombinaci s inzulinem (s metforminem nebo bez metforminu)*

Ve 24týdenní randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické studii hodnotící účinnost a bezpečnost saxagliptinu v kombinaci se stabilní dávkou inzulinu (výchozí průměr: 54,2 jednotek) u pacientů s neadekvátní kontrolou glykemie (HbA1c  $\geq 7,5$  % a  $\leq 11$  %) na samotném inzulinu (n = 141) nebo na inzulinu v kombinaci se stabilní dávkou metforminu (n = 314) bylo celkem randomizováno 455 pacientů s diabetem 2. typu. Podávání saxagliptinu 5 mg jako přídavné léčby k inzulinu s metforminem nebo bez metforminu vedlo po 24 týdnech k významnému zlepšení HbA1c a PPG ve srovnání s placebem a inzulinem s metforminem nebo bez metforminu. Ve srovnání s placebem došlo u pacientů užívajících saxagliptin 5 mg přidaný k inzulinu bez ohledu na to, zda pacient užíval metformin, k podobnému snížení HbA1c (-0,4 % pro obě podskupiny). Zlepšení hodnoty HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou bylo ve skupině se saxagliptinem přidaným k inzulinu zachováno v 52. týdnu ve srovnání s placebem přidaným k inzulinu s metforminem nebo bez metforminu. V 52. týdnu byla změna HbA1c ve skupině léčené saxagliptinem (n = 244) ve srovnání s placebem (n = 124) -0,4 %.

*Přídavná léčba saxagliptinem ke kombinaci léčby metformin a sulfonylmočovina*

Ve 24týdenní randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické studii hodnotící účinnost a bezpečnost saxagliptinu (5 mg jednou denně) v kombinaci s metforminem a sulfonylmočovinou (SU) bylo sledováno celkem 257 pacientů s diabetem 2. typu a neadekvátní kontrolou glykemie (HbA1c  $\geq 7$  % a  $\leq 10$  %). Podávání saxagliptinu (n = 127) vedlo k významnému zlepšení HbA1c a PPG ve srovnání s placebem (n = 128). V týdnu 24 byla změna HbA1c pro saxagliptin ve srovnání s placebem -0,7 %.

*Přídavná léčba saxagliptinem k léčbě dapagliflozinem a metforminem*

24týdenní randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie provedená u pacientů s diabetes mellitus 2. typu porovnávala saxagliptin 5 mg s placebem jako přídavnou léčbu u jedinců s HbA1c 7-10,5 % léčených dapagliflozinem (inhibitorem SGLT2) a metforminem. Pacienti, kteří ukončili počáteční 24týdenní studijní období, byli vhodní ke vstupu do kontrolované 28týdenní prodloužené fáze studie (52 týdnů).

Jedinci léčení saxagliptinem přidaným k dapagliflozinu a metforminu (n = 153) dosáhli statisticky významně (hodnota  $p < 0,0001$ ) většího snížení HbA1c oproti skupině léčené placebem přidaným k dapagliflozinu a metforminu (n = 162) po 24 týdnech (viz tabulka 2). Vliv na hodnotu HbA1c pozorovaný ve 24. týdnu léčby přetrvával i v 52. týdnu léčby. Bezpečnostní profil saxagliptinu přidaného k dapagliflozinu a metforminu v dlouhodobém léčebném období byl konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným ve 24. týdnu léčby této studie a ve studii, ve které byl saxagliptin a dapagliflozin podáván souběžně jako přídavná léčba pacientům léčených metforminem (viz níže).

*Podíl pacientů dosahujících hodnoty HbA1c < 7 %*

Podíl pacientů, kteří dosáhli HbA1c < 7 % ve 24. týdnu léčby, byl vyšší ve skupině se saxagliptinem 5 mg a dapagliflozinem a metforminem 35,3 % (95 % CI [28,2; 42,4]) ve srovnání se skupinou placebo, dapagliflozin a metformin 23,1 % (95 % CI [16,9; 29,3]). Vliv na hodnotu HbA1c pozorovaný ve 24. týdnu přetrvával i v 52. týdnu léčby.

**Tabulka 5 Hlavní výsledky účinnosti v placebem kontrolovaných studiích s kombinací saxagliptin a metformin**

	Průměrná výchozí HbA1c (%)	Průměrná změna <sup>1</sup> od výchozí HbA1c (%)	Průměrná změna HbA1c (%) korigovaná na placebo (95% CI)
<b>Studie přidání/úvodní kombinací léčba s metforminem</b>			

<b>24týdenní</b>			
Saxa 5 mg denně přidáný k metforminu; Studie CV181014 (n = 186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) <sup>2</sup>
Saxa 5 mg denně úvodní kombinační léčba s metforminem; Studie CV181039 <sup>3</sup>			
Celková populace (n = 306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) <sup>4</sup>
Ve skupině s výchozí HbA1c ≥ 10 % (n = 107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) <sup>5</sup>
<b>12týdenní</b>			
Saxa 2,5 mg dvakrát denně přidáný k metforminu; Studie CV181080 (n = 74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6; -0,1) <sup>6</sup>
<b>Studie přidání/kombinace s dalšími léčbami</b>			
<b>Přidání k inzulinu (+/- metformin)</b>			
Saxa 5 mg denně, studie CV181057: celková populace (n = 300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) <sup>2</sup>
<b>24týdenní</b>			
Saxa 5 mg denně přidáná k metforminu plus sulfonylmočovina; studie D1680L00006 (n = 257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9; -0,5) <sup>2</sup>
Saxa 5 mg denně přidáná k metforminu plus dapagliflozinu Studie CV181168 (n = 315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5; -0,2) <sup>7</sup>

<sup>1</sup> n = randomizovaní pacienti.

<sup>2</sup> Upravená průměrná změna od výchozí hodnoty upravená na výchozí hodnotu (ANCOVA).

<sup>3</sup> p < 0,0001 ve srovnání s placebem.

<sup>4</sup> Metformin byl titrován směrem nahoru z 500 na 2000 mg denně podle tolerance.

<sup>5</sup> Průměrná změna HbA1c je rozdíl mezi skupinami saxagliptin 5 mg + metformin a samotný metformin (p < 0,0001).

<sup>6</sup> Průměrná změna HbA1c je rozdíl mezi skupinami saxagliptin 5 mg + metformin a samotný metformin.

<sup>7</sup> hodnota p = 0,0063 (významný rozdíl mezi srovnávanými skupinami při α = 0,05).

<sup>8</sup> Průměrná změna HbA1c je rozdílem mezi skupinami saxagliptin 5 mg + dapagliflozin + metformin a skupinou s dapagliflozinem (p < 0,0001)

#### Přidavná léčba saxagliptinem a dapagliflozinem k léčbě metforminem

Celkem 534 dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu a nedostatečnou kontrolou glykemie na samotném metforminu (HbA1c 8 % - 12 %) se účastnilo 24týdenní randomizované dvojité zaslepené studie s aktivní kontrolou s cílem porovnat kombinaci saxagliptinu a dapagliflozinu současně přidáných k metforminu se srovnání se saxagliptinem nebo dapagliflozinem přidáných k metforminu. Pacienti byli randomizováni do jedné ze tří dvojité zaslepených léčebných skupin, které dostávaly saxagliptin 5 mg a dapagliflozin 10 mg přidáné k metforminu, saxagliptin 5 mg a placebo přidáné k metforminu nebo dapagliflozin 10 mg a placebo přidáné k metforminu.

Skupina se saxagliptinem a dapagliflozinem dosáhla významně většího snížení hodnoty HbA1c ve srovnání se skupinou se saxagliptinem nebo dapagliflozinem po 24 týdnech léčby (viz tabulka 3).

**Tabulka 6 Hodnota HbA1c v týdnu 24 ve studii s aktivní kontrolou srovnávající kombinaci saxagliptinu a dapagliflozinu souběžně přidáných k metforminu se saxagliptinem nebo dapagliflozinem přidáným k metforminu**

Parametr účinnosti	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N = 179 <sup>2</sup>	Saxagliptin 5 mg + metformin N = 176 <sup>2</sup>	Dapagliflozin 10 mg + metfor min N = 179 <sup>2</sup>
<b>HbA1c (%) v týdnu 24<sup>1</sup></b>			
Výchozí hodnota (průměr)	8,93	9,03	8,87

Změna ve srovnání s výchozí hodnotou (upravený průměr <sup>3</sup> ) (95 % interval spolehlivosti [CI])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Rozdíl ve srovnání se saxagliptin + metformin (upravený průměr <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81; -0,37)	-	-
Rozdíl ve srovnání s dapagliflozin + metformin (upravený průměr <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48; -0,05)	-	-

<sup>1</sup> LRM = Opakované longitudinální měření (s použitím hodnot před „rescue“).

<sup>2</sup> Randomizovaní a léčeni pacienti s výchozí hodnotou a nejméně 1 měřením účinnosti po výchozí hodnotě.

<sup>3</sup> Průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu.

<sup>4</sup> Hodnota  $p < 0,0001$ .

<sup>5</sup> Hodnota  $p = 0,0166$ .

#### Podíl pacientů dosahujících hodnoty HbA1c < 7%

Ve skupině s kombinací saxagliptin a dapagliflozin dosáhlo 41,4 % (95 % CI [34,5; 48,2]) pacientů hladiny HbA1c méně než 7 % ve srovnání s 18,3 % (95 % CI [13,0; 23,5]) ve skupině se saxagliptinem, resp. 22,2 % (95 % CI [16,1; 28,3]) pacientů ve skupině s dapagliflozinem.

#### *Vliv saxagliptinu na cévní výsledky sledované ve studii u pacientů s diabetem -trombolýzou po infarktu myokardu (SAVOR)*

Studie SAVOR je kardiovaskulární studie výsledků/dopadů provedená u 16492 pacientů s HbA1c > 6,5 % a < 12 % (12959 s potvrzeným kardiovaskulárním onemocněním; 3533 pouze s mnohočetnými rizikovými faktory), kteří byli randomizováni do větve se saxagliptinem (n = 8280) nebo větve s placebem (n = 8212) přidanými k regionálním standardům péče týkající se HbA1c a kardiovaskulárních rizikových faktorů. Studijní populace zahrnovala subjekty  $\geq 65$  let (n = 8561) a  $\geq 75$  let (n = 2330) s normální nebo mírně sníženou funkcí ledvin (n = 13916), středně těžkou (n = 2240) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (n = 336).

Primárním cílovým parametrem bezpečnosti (noninferiorita) a účinnosti (superiorita) byl složený cílový parametr sestávající z doby do prvního výskytu kterékoli z následujících závažných kardiovaskulárních nežádoucích příhod (MACE): kardiovaskulární smrt, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální ischemická cévní mozková příhoda.

Studie splnila primární cílový parametr bezpečnosti při střední době sledování až 2 roky a tím prokázala, že saxagliptin nezvyšuje kardiovaskulární riziko u pacientů s diabetem 2. typu ve srovnání s placebem, pokud je podáván souběžně se základní léčbou.

Nebyl pozorován prospěch pro MACE pro nebo snížení úmrtí ze všech příčin.

**Tabulka 7: Primární a sekundární klinické cílové parametry podle léčebných skupin ve studii SAVOR\***

Cílový parametr	Saxagliptin (N = 8280)		Placebo (N = 8212)		Poměr rizik (95% CI) <sup>†</sup>
	Subjekty s příhodami n (%)	Míra příhod na 100 pacientoroků	Subjekty s příhodami n (%)	Míra příhod na 100 pacientoroků	
Primární složený cílový parametr: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89; 1,12) <sup>‡,§,#</sup>



Sekundární složený cílový parametr: MACE plus	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11) <sup>¶</sup>
Úmrtí ze všech příčin	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27) <sup>¶</sup>

\* Populace "Intent-to-treat".

† Poměr rizik upravený na kategorii výchozí funkce ledvin a výchozí kategorii kardiovaskulárního rizika.

‡ Hodnota  $p < 0,001$  pro noninferioritu (na podkladě  $HR < 1,3$ ) ve srovnání s placebem.

§ Hodnota  $p = 0,99$  pro superioritu (na podkladě  $HR < 1,0$ ) ve srovnání s placebem.

# Příhody se vyskytovaly rovnoměrně v průběhu času a míra výskytu příhod pro přípravek Onglyza a placebo se v průběhu času zásadně nelišila.

¶ Významnost nebyla testována.

Jedna komponenta sekundárního složeného cílového parametru, hospitalizace v důsledku srdečního selhání, se vyskytovala ve vyšší míře ve větvi se saxagliptinem (3,5 %) ve srovnání s větvi s placebem (2,8 %) s nominální statistickou významností ve prospěch placeba [ $HR = 1,27$ ; (95% CI 1,07; 1,51);  $p = 0,007$ ]. Klinicky relevantní faktory, které určují relativně vyšší riziko spojené s léčbou saxagliptinem nebyly definitivně identifikovány. Subjekty s vyšším rizikem pro hospitalizaci v důsledku srdečního selhání, bez ohledu na přidruženou léčbu, je možné identifikovat podle známých rizikových faktorů pro srdeční selhání jako je výchozí anamnéza srdečního selhání nebo porucha funkce ledvin. Subjekty ve větvi se saxagliptinem s anamnézou srdečního selhání nebo poruchou funkce ledvin na počátku léčby neměly zvýšené relativní riziko ve srovnání s placebem s ohledem na primární nebo sekundární složený cílový parametr nebo úmrtí ze všech příčin.

Další komponenta složeného sekundárního cílového parametru, úmrtí ze všech příčin, se vyskytovala s frekvencí 5,1 % ve skupině se saxagliptinem, resp. 4,6 % ve skupině s placebem (viz tabulka 7). Úmrtí z kardiovaskulárních příčin byla rozložena rovnoměrně ve všech léčebných skupinách. Úmrtí z jiných než kardiovaskulárních příčin byla numericky nerovnoměrně rozložená, více příhod se vyskytovalo ve skupině se saxagliptinem (1,8 %) než s placebem (1,4 %) [ $HR = 1,27$ ; (95 % CI 1,00, 1,62);  $p = 0,051$ ].

A1C byl v explorativní analýze nižší pro saxagliptin ve srovnání s placebem.

### Metformin

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) stanovila dlouhodobý prospěch z intenzivní kontroly krevní glukózy u pacientů s diabetem 2. typu. Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání samotné diety ukázala:

- významné snížení absolutního rizika komplikací závislých na diabetu ve skupině s metforminem (29,8 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok) ve srovnání se samotnou dietou (43,3 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok),  $p = 0,0023$  a ve srovnání se spojenými skupinami monoterapie sulfonylmočovinou a inzulinem (40,1 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok),  $p = 0,0034$ ;
- významné snížení absolutního rizika úmrtí z jakékoliv příčiny závislé na diabetu: metformin 7,5 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok, samotná dieta 12,7 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok,  $p = 0,017$ ;
- významné snížení absolutního rizika celkové mortality: metformin 13,5 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok vs samotná dieta 20,6 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok, ( $p = 0,011$ ) a ve srovnání se spojenými skupinami monoterapie sulfonylmočovinou a inzulinem (18,9 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok),  $p = 0,021$ ;
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok, samotná dieta 18 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok, ( $p = 0,01$ ).

### Starší populace

Bezpečnost a účinnost v subpopulacích nad 65 let a nad 75 let ve studii SAVOR byla konzistentní s celkovou studijní populací.

GENERATION byla 52týdenní studie na kontrolu glykemie u 720 starších pacientů, průměrný věk byl 72,6 let; 433 subjektů (60,1 %) bylo < 75 let a 287 subjektů (39,9 %) bylo ≥ 75 let. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhnou HbA1c < 7 % bez potvrzené nebo závažné hypoglykemie. Zdá se, že podíl subjektů odpovídajících na léčbu se neliší: primárního cílového parametru bylo dosaženo u saxagliptinu v 37,9 % a v 38,2 % u glimepiridu. Nižší podíl pacientů ve skupině se saxagliptinem (44,7 %) ve srovnání se skupinou s glimepiridem (54,7 %) dosáhl cílovou hodnotu pro HbA1c < 7 %. Nižší podíl pacientů ve skupině se saxagliptinem (1,1 %) ve srovnání s glimepiridem (15,3 %) zaznamenal potvrzenou nebo závažnou hypoglykemickou příhodu.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Komboglyze u všech podskupin pediatrické populace u diabetu 2. typu (viz bod 4.2 o použití u pediatrické populace).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Výsledky bioekvivalenčních studií u zdravých dobrovolníků prokázaly, že přípravek Komboglyze tablety je bioekvivalentní jako souběžné podávání odpovídajících dávek saxagliptinu a metformin-hydrochloridu v jednotlivých tabletách.

Následující ustanovení zohledňují farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek přípravku Komboglyze.

#### Saxagliptin

Farmakokinetika saxagliptinu a hlavního metabolitu saxagliptinu je podobná u zdravých dobrovolníků a pacientů s diabetem 2. typu.

#### Absorpce

Saxagliptin je po perorálním podání na lačno rychle absorbován. Maximální sérové koncentrace ( $c_{\max}$ ) saxagliptinu a jeho hlavního metabolitu jsou dosaženy za 2 resp. 4 hodiny ( $t_{\max}$ ) po podání. Hodnoty  $c_{\max}$  a AUC pro saxagliptin a hlavní metabolit se proporcionálně zvyšují s dávkou saxagliptinu a tato závislost byla pozorována v dávkách až 400 mg. Po podání jednotlivé perorální dávky saxagliptinu 5 mg zdravým dobrovolníkům byla průměrná hodnota AUC v plazmě 78 ng.h/ml, resp. 214 ng.h/ml pro saxagliptin, resp. hlavní metabolit. Odpovídající sérové koncentrace pro  $c_{\max}$  byly 24 ng/ml, resp. 47 ng/ml. Intraindividuální koeficienty variability pro  $c_{\max}$  a AUC saxagliptinu byly menší než 12 %.

Inhibice aktivity DPP-4 v plazmě po dobu nejméně 24 hodin po perorálním podání saxagliptinu je dána vysokou účinností, vysokou afinitou a prodlouženou vazbou na aktivní místo.

#### Interakce s potravou

U zdravých dobrovolníků má potrava relativně malý vliv na farmakokinetiku saxagliptinu. Podání spolu s jídlem (jídlo s vysokým obsahem tuků) nemělo vliv na  $c_{\max}$  saxagliptinu a hodnota AUC se zvýšila o 27 % ve srovnání s podáním na lačno. Doba k dosažení maximální koncentrace  $c_{\max}$  ( $t_{\max}$ ) se prodloužila o asi 0,5 hodiny při podání s jídlem ve srovnání s podáním na lačno. Tyto změny nebyly považovány za klinicky významné.

#### Distribuce

Vazba saxagliptinu a jeho hlavního metabolitu v lidském séru na proteiny v podmínkách *in vitro* je zanedbatelná. Nepředpokládá se, že změny koncentrací proteinů krve při různých onemocněních, např. porucha funkce ledvin nebo jater, ovlivňují chování saxagliptinu v organismu.

#### Biotransformace

Biotransformace saxagliptinu je primárně zprostředkována cytochromem P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Hlavní metabolit saxagliptinu je též selektivní reverzibilní kompetitivní inhibitor DPP-4, s poloviční účinností ve srovnání se saxagliptinem.

#### Eliminace

Průměrný plazmatický terminální poločas ( $t_{1/2}$ ) pro saxagliptin a hlavní metabolit saxagliptinu je 2,5; resp. 3,1 hodiny a průměrná hodnota  $t_{1/2}$  inhibice plazmatické DPP-4 je 26,9 hodiny. Saxagliptin je vylučován ledvinami a játry. Po podání jednotlivé dávky 50 mg  $^{14}\text{C}$ -saxagliptinu bylo v moči detekováno 24 %, resp. 36 %, resp. 75 % dávky jako saxagliptin, resp. hlavní metabolit, resp. celková radioaktivita. Průměrná renální clearance saxagliptinu (asi 230 ml/min) byla vyšší než průměrná odhadovaná glomerulární filtrační rychlost (asi 120 ml/min), což předpokládá částečnou aktivní renální sekreci. Hodnoty renální clearance pro hlavní metabolit byly srovnatelné s hodnotou glomerulární filtrační rychlosti. Celkem 22 % radioaktivity bylo nalezeno ve stolici, což reprezentuje podíl saxagliptinu, který se vylučuje do žluči a/nebo nevstřebané léčivo z gastrointestinálního traktu.

#### Linearita

Hodnoty  $c_{\max}$  a AUC saxagliptinu a jeho hlavního metabolitu se proporcionálně zvyšují s dávkou saxagliptinu. Po opakovaném podání jednou denně v jakékoliv dávce nebyla pozorována kumulace saxagliptinu a jeho hlavního metabolitu. Nebyla pozorována závislost clearance saxagliptinu a jeho hlavního metabolitu na dávce a na čase po 14denním podávání saxagliptinu jednou denně v dávkovém rozmezí 2,5 mg až 400 mg.

#### Zvláštní populace pacientů

##### *Porucha funkce ledvin*

Byla provedena jednodávková otevřená studie hodnotící farmakokinetiku saxagliptinu v dávce 10 mg u jedinců s různým stupněm chronické poruchy funkce ledvin ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin. U pacientů s mírnou ( $> 50$  až  $\leq 80$  ml/min.), středně těžkou ( $\geq 30$  až  $\leq 50$  ml/min.), resp. těžkou poruchou funkce ledvin (10- 30 ml/min.) byla expozice saxagliptinu 1,2; 1,4; resp. 2,1krát vyšší a expozice BMS-510849 byla 1,7; 2,9; resp. 4,5krát vyšší než expozice pozorovaná u jedinců s normální funkcí ledvin ( $> 80$  ml/min).

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírnou (Child-Pugh Class A), středně těžkou (Child-Pugh Class B) nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh Class C) byla expozice saxagliptinu 1,1; 1,4; resp. 1,8krát vyšší a expozice BMS-510849 byla o 22 %, 7 %, resp. 33 % nižší než u zdravých jedinců.

##### *Starší pacienti ( $\geq 65$ let)*

Starší pacienti (65-80 let) měli asi o 60 % vyšší hodnotu AUC pro saxagliptin než mladší pacienti (18-40 let). Tento rozdíl se nepovažuje za klinicky relevantní, a proto se nedoporučuje upravovat dávku tohoto léčivého přípravku pouze na základě věku.

#### Metformin

##### Absorpce

Po perorálním podání metforminu je  $t_{\max}$  dosaženo v průběhu 2,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost z 500 mg tablet s metforminem je u zdravých jedinců 50-60 %. Po perorálním podání tvoří neabsorbovaná frakce ve stolici 20-30 % dávky.

Po perorálním podání je absorpce metforminu satureovatelná a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární. Při obvyklých dávkách metforminu a obvyklých dávkových schématech je dosaženo ustálených plazmatických koncentrací v průběhu 24-48 hodin a jsou obvykle nižší než 1  $\mu\text{g/ml}$ . V kontrolovaných klinických studiích nepřesáhly maximální plazmatické koncentrace ( $c_{\max}$ ) 4  $\mu\text{g/ml}$  ani při maximálních dávkách.

##### Interakce s potravou

Potrava snižuje rozsah a mírně oddaluje absorpci metforminu. Po podání dávky 850 mg byla maximální plazmatická koncentrace nižší o 40 %, AUC menší o 25 % a čas do dosažení maximální plazmatické koncentrace prodloužen o 35 minut. Klinická relevance těchto zjištění není známa.

##### Distribuce

Vazba na bílkoviny plazmy je zanedbatelná. Metformin se rozděluje do erytrocytů. Maximální koncentrace v krvi je nižší než maximální koncentrace v plazmě a je dosahována v přibližně stejnou

dobu. Červené krvinky velmi pravděpodobně představují sekundární distribuční prostor. Průměrná hodnota  $V_d$  kolísá v rozmezí 63-276 l.

#### Biotransformace

Metformin se vylučuje v nezměněné formě do moči. U lidí nebyly identifikovány žádné metabolity.

#### Eliminace

Renální clearance metforminu je  $> 400$  ml/min, což svědčí o eliminaci glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po podání perorální dávky je zdánlivý terminální poločas eliminace přibližně 6,5 hodiny. Pokud je přítomna porucha funkce ledvin, renální clearance se snižuje úměrně clearance kreatininu, prodlužuje se eliminační poločas a dochází ke zvýšení plazmatických koncentrací metforminu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Souběžné podávání saxagliptinu a metforminu

S kombinací saxagliptin a metformin byla provedena 3měsíční studie na psech a embryofetální vývojové studie u laboratorních potkanů a králíků.

Souběžné podávání saxagliptinu a metforminu březím laboratorním potkanům a králíkům v průběhu organogeneze nemělo u obou druhů po podání dávek, které vedly k systémové expozici (AUC) až 100násobně, resp. 10násobně převyšující u laboratorních potkanů maximální doporučené dávkování u lidí (RHD; 5 mg saxagliptinu a 2000 mg metforminu) a 249násobně, resp. 1,1násobně převyšující u králíků RHD, embryoletní ani teratogenní účinky. U laboratorních potkanů byla pozorována mírná vývojová toxicita omezená na zvýšený výskyt opožděné osifikace („zvlněná žebra“); mateřská toxicita byla omezena na ztrátu tělesné hmotnosti o 5-6 % v průběhu gestačních dnů 13 až 18 a s tím spojený snížený příjem potravy. U králíků bylo souběžné podávání obou látek spojeno se zhoršenou tolerancí u mnoha samic, což mělo za následek úmrtí, skomírání nebo potrat. U přežívajících samic s hodnotitelnými mláďaty byla mateřská toxicita omezena na marginální snížení tělesné hmotnosti v průběhu gestačních dnů 21 až 29 a doprovodnou vývojovou toxicitu u mláďat omezenou na snížení tělesné hmotnosti o 7 % a nízký výskyt opožděné osifikace jazyky plodů.

S kombinací saxagliptin a metformin byla provedena 3měsíční studie u psů. U této kombinace nebyla pozorována žádná toxicita při expozicích (AUC) 68krát, resp. 1,5krát převyšující RHD pro saxagliptin, resp. metformin.

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity, mutagenity nebo vlivu na plodnost na zvířatech s kombinací léčivých látek obsažených v přípravku Komboglyze. Následující údaje byly získány ve studiích se samotným saxagliptinem nebo metforminem.

#### Saxagliptin

U opic rodu cynomolgus vyvolal saxagliptin v dávkách  $\geq 3$  mg/kg/den reverzibilní kožní léze (strupovitost, ulcerace a nekrózy) na periferních částech těla (ocas, prsty, šourek, a/nebo nos). Hladina, při které se nevytvoří žádná léze (NOEL), je 1krát, resp. 2krát vyšší než je expozice saxagliptinu, resp. hlavnímu metabolitu u lidí při doporučené dávce (RHD) 5 mg/den.

Klinická relevance kožních lézí není známa, ovšem v klinickém hodnocení se saxagliptinem nebyl pozorován klinický korelát ke kožním lézím pozorovaným u opic.

U všech druhů zvířat byl hlášen výskyt imunologicky podmíněné minimální, neprogredující lymfoidní hyperplazie sleziny, lymfatických uzlin a kostní dřeně při expozici 7krát převyšující RHD.

Saxagliptin vykazoval gastrointestinální toxicitu u psů, včetně krvavé/mukoidní stolice a enteropatie ve vyšších dávkách při NOEL 4krát, resp. 2krát vyšší než je expozice saxagliptinu, resp. hlavnímu metabolitu u lidí při RHD.

Saxagliptin nebyl genotoxický v žádném běžném testování na genotoxicitu *in vitro* a *in vivo*. Nebyl pozorován kancerogenní potenciál ve 2letém testování na kancerogenitu u myši a laboratorních potkanů.

Byl pozorován vliv saxagliptinu na plodnost u samců a samic laboratorních potkanů při vysokém dávkování vyvolávajícím zjevné známky toxicity. Saxagliptin nebyl teratogenní u laboratorních potkanů a u králíků v žádné studované dávce. Ve vysokých dávkách způsobuje saxagliptin u laboratorních potkanů malé a reverzibilní zpoždění osifikace fetální pánve a snížení hmotnosti plodu (v přítomnosti mateřské toxicity) při NOEL 303krát, resp. 30krát vyšší než je expozice saxagliptinu, resp. hlavnímu metabolitu u lidí při RHD. U králíků byl tento účinek limitován na menší změny skeletu pozorované pouze v dávkách toxických pro matku (NOEL 158krát, resp. 224krát vyšší než je expozice saxagliptinu, resp. hlavnímu metabolitu u lidí při RHD). Ve studii zaměřené na prenatální a postnatální vývoj u laboratorních potkanů způsoboval saxagliptin snížení hmotnosti mláďat v dávkách toxických pro matku, při NOEL 488krát, resp. 45krát vyšších než je expozice saxagliptinu, resp. hlavnímu metabolitu u lidí při RHD. Vliv na tělesnou hmotnost mláďat byl pozorován až do 92. dne resp. 120. dne od narození u samic, resp. u samců.

#### Metformin

Neklinické údaje pro metformin získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Povidon K30

Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Oxid titaničitý (E171)

Mastek (E553b)

Červený oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)

#### Inkoust k potisku

Šelak

Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/Al blistr.

Velikosti balení 14, 28, 56 a 60 potahovaných tablet v neperforovaných blistrech.

Vícenásobná balení obsahující 112 (2 balení po 56) a 196 (7 balení po 28) potahovaných tablet v neperforovaných blistrech.

Velikost balení 60x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 24. listopadu 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 15. července 2016

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg saxagliptinum (jako hydrochlorid) a 1000 mg metformini hydrochloridum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Bledě žluté až světle žluté bikonvexní oválné potahované tablety označené modrým inkoustem „2.5/1000“ na jedné straně a „4247“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Komboglyze je indikován u dospělých s diabetem 2. typu spolu s dietními a režimovými opatřeními ke kontrole glykemie:

- u pacientů, kteří nejsou adekvátně kompenzováni maximální tolerovanou dávkou samotného metforminu
- v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě diabetu včetně inzulinu u pacientů u nichž není dosaženo adekvátní kontroly metforminem a těmito léčivými přípravky (viz body 4.4, 4.5 a 5.1 o dostupných údajích k různým kombinacím)
- u pacientů, kteří se léčí kombinací saxagliptinu a metforminu v jednotlivých tabletách.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

*Dospělí s normální funkcí ledvin ( $GFR \geq 90$  ml/min)*

#### Pacienti, kteří nejsou adekvátně kompenzováni maximální tolerovanou dávkou metforminu v monoterapii

Pacientům, kteří nejsou adekvátně kompenzováni samotným metforminem, má být podávána dávka tohoto léčivého přípravku ekvivalentní celkové denní dávce saxagliptinu 5 mg, podávaná jako 2,5 mg dvakrát denně, a dávka metforminu, která je již podávána.

#### Pacienti, kteří jsou převáděni z jednotlivých tablet saxagliptinu a metforminu

Pacientům, kteří jsou převáděni z jednotlivých tablet se saxagliptinem a metforminem, má být podávána dávka saxagliptinu a metforminu, kterou již dostávají.

#### Pacienti, kteří nejsou adekvátně kontrolováni dvojkombinační léčbou inzulinem a metforminem nebo pacienti kontrolováni trojkombinační léčbou inzulinem a metforminem plus saxagliptinem v jednotlivých tabletách.

Dávka přípravku tohoto léčivého přípravku má poskytnout saxagliptin 2,5 mg dvakrát denně (celková denní dávka 5 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Pokud je tento léčivý přípravek

užíván v kombinaci s inzulínem, může být potřebná dávka inzulínu nižší, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4).

*Pacienti, kteří nejsou adekvátně kontrolováni dvojkombinační léčbou sulfonylmočovinou a metforminem nebo pacienti převádění z trojkombinační léčby saxagliptinem, metforminem a sulfonylmočovinou v jednotlivých tabletách.*

Dávka tohoto léčivého přípravku má poskytnout saxagliptin 2,5 mg dvakrát denně (celková denní dávka 5 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Pokud je tento léčivý přípravek užíván v kombinaci se sulfonylmočovinou, může být potřebná dávka sulfonylmočoviny nižší, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4).

*Pacienti, kteří nejsou adekvátně kontrolováni dvojkombinační léčbou dapagliflozinem a metforminem nebo pacienti převádění z trojkombinační léčby saxagliptinem, metforminem a dapagliflozinem v jednotlivých tabletách*

Dávka tohoto léčivého přípravku má poskytnout saxagliptin 2,5 mg dvakrát denně (celková denní dávka 5 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané.

*Zvláštní populace*

*Porucha funkce ledvin*

U pacientů s mírnou poruchou ledvin není nutná úprava dávkování (GFR 60-89 ml/min).

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravku s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců. Maximální denní dávka metforminu má být rozdělena nejlépe do 2-3 denních dávek. Před zvážením léčby metforminem u pacientů s GFR <60 ml/min, mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku Komboglyze, je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky.

**Tabulka 1: Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin**

GFR ml/min	Metformin	Saxagliptin
60-89	Maximální denní dávka je 3 000 mg. V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky	Maximální celková denní dávka je 5 mg.
45-59	Maximální denní dávka je 2000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky	Maximální celková denní dávka je 2,5 mg.
30-44	Maximální denní dávka je 1000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Maximální celková denní dávka je 2,5 mg.
< 30	Metformin je kontraindikován	Saxagliptin je kontraindikován.

*Porucha funkce jater*

Tento léčivý přípravek se nesmí podávat pacientům s poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 4.5).

*Starší pacienti (≥ 65 let)*



Tento léčivý přípravek se musí podávat opatrně u starších pacientů, neboť metformin a saxagliptin jsou vylučovány ledvinami. K prevenci laktátové acidózy spojené s podáváním metforminu zvláště u starších lidí (viz body 4.3, 4.4 a 4.5), je nutné monitorovat funkci ledvin.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku u dětí a dospívajících od narození až do věku < 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné údaje.

#### Způsob podání

Tento léčivý přípravek se podává dvakrát denně v průběhu jídla, aby se omezily nežádoucí účinky metforminu na gastrointestinální trakt.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou(é) látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1 nebo anamnéza hypersenzitivní reakce zahrnující anafylaktickou reakci, anafylaktický šok a angioedém na kterýkoliv inhibitor dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4) (viz body 4.4 a 4.8);
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza);
- Diabetický předkomatózní stav;
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min) (viz body 4.2, 4.4 a 5.2);
- Akutní stavy, které mohou potenciálně zhoršit funkci ledvin jako je:
  - dehydratace,
  - závažná infekce,
  - šokový stav,
- Akutní nebo chronické onemocnění, které může vyvolat tkáňovou hypoxii jako je:
  - srdeční nebo respirační selhání,
  - recentní infarkt myokardu,
  - šokový stav,
- Porucha funkce jater (viz body 4.2 a 4.5);
- Akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus (viz bod 4.5);
- V průběhu kojení (viz bod 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Všeobecné

Komboglyze se nesmí podávat pacientům s diabetem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy.

Komboglyze není náhradou inzulínu u pacientů závislých na inzulínu.

#### Akutní pankreatitida

Použití inhibitorů DPP-4 je spojeno s rizikem vzniku akutní pankreatitidy. Pacienty je třeba informovat o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy; vytrvalá silná bolest břicha. Je-li podezření na pankreatitidu, musí být tento léčivý přípravek vysazen a pokud je pankreatitida potvrzena, nesmí být tento léčivý přípravek znovu nasazen. Opatrnosti je třeba u pacientů s pankreatitidou v anamnéze.

V poregistračním období byly u saxagliptinu spontánně hlášeny případy akutní pankreatitidy.

#### Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorepiračním onemocnění či sepsi. Ke kumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómou. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

### Funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že metformin se vylučuje ledvinami, je třeba vyšetřit funkce ledvin:

- před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu (viz body 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).
- jestliže se hodnota GFR funkce ledvin blíží ke středně těžké poruše funkce ledvin a u starších pacientů, minimálně 2 až 4krát ročně.
- u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, GFR 59 až 30 ml/min, jestliže nejsou přítomny jiné faktory, které mohou zvýšit riziko laktátové acidózy, podává se dávka 2,5 mg/1000 mg nebo 2,5 mg/850 mg jednou denně. U těchto pacientů se nedoporučuje zahajovat léčbu. Léčba může pokračovat u dobře informovaných pacientů, kteří jsou pečlivě sledováni.
- Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

Snížená funkce ledvin u starších pacientů je často asymptomatická. Zvláštní pozornost je třeba věnovat situacím, kdy může být funkce ledvin snížena, např. při zahajování antihypertenzní léčby či léčby diuretiky nebo při zahajování léčby NSAID.

### Operace

Podávání přípravku Komboglyze musí být ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

### Podání kontrastních látek s obsahem jodu

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou kumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Přípravek Komboglyze má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5

### Kožní poruchy

Ulcerózní a nekrotické kožní léze na končetinách byly hlášeny u opic v předklinických toxikologických studiích se saxagliptinem (viz bod 5.3). Nebyl pozorován zvýšený výskyt kožních lézí v klinických studiích u lidí. V peregistračním období byla hlášena vyrážka ve třídě inhibitorů DPP-4. Vyrážka je uvedena v seznamu nežádoucích účinků pro saxagliptin (viz bod 4.8). Doporučuje se, vedle rutinní péče o diabetické pacienty, monitorovat kožní poruchy, např. tvorbu puchýřů, ulcerací a vyrážky.

### Hypersenzitivní reakce

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek obsahuje saxagliptin, nesmí se podávat pacientům, u kterých se dostavila závažná hypersenzitivní reakce po podání inhibitorů dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4).

V poregistračním období byly spontánně a z klinických hodnocení hlášeny následující nežádoucí účinky saxagliptinu: závažné hypersenzitivní reakce zahrnující anafylaktickou reakci, anafylaktický šok a angioedém. Pokud existuje podezření na závažnou hypersenzitivní reakci na saxagliptin, je nutné tento léčivý přípravek vysadit, vyhodnotit jiné potenciální příčiny pro tuto příhodu a zahájit alternativní léčbu diabetes (viz body 4.3 a 4.8).

#### Změna klinického stavu u pacientů s dříve kontrolovaným diabetes mellitus typu 2

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek obsahuje metformin, je třeba u pacientů s diabetem 2. typu, kteří byli dříve dobře kontrolováni na Komboglyze a u kterých se vyvinou laboratorní abnormality nebo klinicky diagnostikovaná nemoc (zvláště v nejistých případech či špatně diagnostikovatelné nemoci), rychle diagnostikovat možnou ketoacidózu nebo laktátovou acidózu. Pokud je acidóza kteréhokoliv typu potvrzena, je třeba podávání přípravku Komboglyze ihned přerušit a zahájit jiná vhodná korektivní opatření.

#### Srdeční selhání

Ve studii SAVOR bylo u pacientů léčených saxagliptinem ve srovnání s placebem pozorováno malé zvýšení frekvence hospitalací v důsledku srdečního selhání, ačkoliv kauzální vztah nebyl potvrzen (viz bod 5.1). Pokud je tento léčivý přípravek podáván pacientům se známými rizikovými faktory pro hospitalizaci v důsledku srdečního selhání, jako je srdeční selhání v anamnéze nebo středně těžká až těžká porucha funkce ledvin, je třeba opatrnosti. Pacienti mají být poučeni ohledně charakteristických symptomů srdečního selhání i o tom, že musí ihned hlásit tyto symptomy.

#### Artralgie

V poregistračním období byla u inhibitorů DPP-4 hlášena bolest kloubů, která může být silná, (viz bod 4.8). Po vysazení léčivého přípravku se u pacientů dostavil ústup symptomů a u některých došlo k opětovnému výskytu symptomů po nasazení stejného nebo jiného inhibitoru DPP-4. Nástup symptomů po zahájení farmakoterapie může být rychlý nebo po delší době léčby. Pokud se u pacienta objeví silná bolest kloubů, pokračování léčby je třeba zhodnotit individuálně.

#### Pacienti s imunodeficitem

V klinickém programu se saxagliptinem nebyli zahrnuti pacienti s imunodeficitem, např. pacienti po transplantaci orgánů nebo pacienti s diagnostikovaným syndromem získané imunodeficience. Z tohoto důvodu nebyl u těchto pacientů stanoven profil účinnosti a bezpečnosti saxagliptinu.

#### Použití s účinnými induktory CYP3A4

Použití induktorů CYP3A4 např. karbamazepinu, dexamethasonu, fenobarbitalu, fenytoinu a rifampicinu může snižovat hypoglykemizující účinek saxagliptinu (viz bod 4.5).

#### Použití s léčivými přípravky známými, že vyvolávají hypoglykemii

Je známo, že inzulin a sulfonylmočoviny vyvolávají hypoglykemii. Z tohoto důvodu může být potřebná dávka inzulinu nebo sulfonylmočoviny nižší, aby se snížilo riziko hypoglykemie, pokud je podáván v kombinaci s Komboglyze.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Souběžné podání opakovaných dávek saxagliptinu (2,5 mg dvakrát denně) a metforminu (1000 mg dvakrát denně) zásadně neovlivňuje farmakokinetiku saxagliptinu nebo metforminu u pacientů s diabetem 2. typu.

Neexistují formální interakční studie s přípravkem Komboglyze. Následující ustanovení zohledňují informace dostupné pro jednotlivé léčivé látky.

#### Saxagliptin

Klinické údaje popsané níže předpokládají, že riziko klinicky významných interakcí se souběžně podávanými léčivými je nízké.

Metabolismus saxagliptinu je primárně zprostředkován cytochromem P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Ve studiích *in vitro* saxagliptin a jeho hlavní metabolit neinhibuje CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4 ani neindukuje CYP1A2, 2B6, 2C9 nebo 3A4. Ve studiích u zdravých dobrovolníků nebyla farmakokinetika saxagliptinu a jeho hlavního metabolitu významně ovlivněna metforminem, glibenklamidem, pioglitazonem, digoxinem, simvastatinem, omeprazolem, antacidy nebo famotidinem. Saxagliptin dále významně neovlivňuje farmakokinetiku metforminu, glibenklamidu, pioglitazonu, digoxinu, simvastatinu, účinných látek kombinovaných perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a norgestimát), diltiazemu nebo ketokonazolu.

Souběžné podávání saxagliptinu a středně silného inhibitoru CYP3A4/5 diltiazemu zvýšilo  $c_{\max}$  a AUC saxagliptinu o 63 %, resp. 2,1krát a odpovídající hodnoty aktivního metabolitu byly sníženy o 44 %, resp. 34 %.

Souběžné podávání saxagliptinu a účinného inhibitoru CYP3A4/5 ketokonazolu zvýšilo  $c_{\max}$  a AUC saxagliptinu o 62 %, resp. 2,5krát a odpovídající hodnoty aktivního metabolitu byly sníženy o 95 %, resp. 88 %.

Souběžné podávání saxagliptinu a účinného induktoru CYP3A4/5 rifampicinu snížilo  $c_{\max}$  a AUC saxagliptinu o 53 %, resp. 76 %. Expozice aktivnímu metabolitu a inhibice plazmatické DPP4 nebyla v průběhu dávkového intervalu rifampicinem ovlivněna (viz bod 4.4).

Souběžné podávání saxagliptinu a CYP3A4/5 induktorů, jiných než rifampicin (např. karbamazepin, dexamethason, fenobarbital a fenytoin), nebylo studováno a může mít za následek snížené plazmatické koncentrace saxagliptinu a zvýšené koncentrace jeho hlavního metabolitu. Pokud je saxagliptin podáván souběžně s účinným induktorem CYP3A4, je třeba pečlivě vyhodnotit glykemickou kontrolu.

Vliv kouření, diety, rostlinných přípravků a alkoholu na farmakokinetiku saxagliptinu nebyl specificky studován.

### Metformin

#### Souběžné použití se nedoporučuje

Kationtové látky, které jsou eliminovány renální tubulární sekrecí (např. cimetidin) mohou interagovat s metforminem kompeticí o obecné renální tubulární transportní systémy. Studie provedená u sedmi zdravých dobrovolníků s cimetidinem, 400 mg dvakrát denně, vedla ke zvýšení systémové expozice metforminu (AUC) o 50 % a  $C_{\max}$  o 81 %. Z tohoto důvodu se doporučuje pečlivé monitorování glykemické kontroly, úprava dávky v rámci doporučeného dávkování a změny léčby diabetu, pokud se souběžně podávají kationtové léčivé přípravky, které se eliminují renální tubulární sekrecí.

### *Alkohol*

Intoxikace alkoholem je spojená se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater v důsledku přítomnosti metforminu jako léčivé látky přípravku Komboglyze (viz bod 4.4). Pití alkoholu a užívání léčivých přípravků s alkoholem má být vyloučeno.

### *Jódové kontrastní látky*

Intravaskulární podání kontrastních látek s obsahem jodu může vést ke kontrastem indukované nefropatii vedoucí ke kumulaci metforminu a ke zvýšenému riziku laktátové acidózy. Přípravek Komboglyze musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

### Kombinace vyžadující opatrnost při použití

Glukokortikoidy (podávané systémově i lokálně), beta-2-agonisté a diuretika mají vnitřní hyperglykemizující aktivitu. Pacienta je třeba informovat a je třeba provádět častější kontroly krevní glukózy, zvláště na počátku léčby s těmito léčivými látkami. Pokud je to nezbytné, je třeba dávku antidiabetika upravit v průběhu souběžné léčby a při přerušování léčby.

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitorů, antagonistů receptoru pro angiotenzin II a diuretik, zvláště kličkových. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Podávání přípravku Komboglyze nebo saxagliptinu nebylo studováno u těhotných žen. Studie na zvířatech potvrdily reprodukční toxicitu po podávání vysokých dávek saxagliptinu samotného nebo v kombinaci s metforminem (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro lidi není známo. Omezené údaje předpokládají, že použití metforminu u těhotných žen není spojeno se zvýšeným rizikem vrozených malformací. Studie na zvířatech s metforminem neukazují na škodlivý vliv metforminu na těhotenství, embryonální a fetální vývoj, březost nebo poporodní vývoj (viz bod 5.3). Tento léčivý přípravek se nesmí podávat v průběhu těhotenství. Pokud si pacientka přeje otěhotnět, nebo pokud dojde k otěhotnění, léčbu tímto léčivým přípravkem je nutné přerušit a pacientku převést co nejdříve na léčbu inzulinem.

##### Kojení

Studie na zvířatech prokázaly, že se saxagliptin a/nebo jeho metabolit a metformin vylučují do mateřského mléka. Není známo, zda se saxagliptin vylučuje do lidského mateřského mléka, ale metformin se vylučuje v malém množství do mateřského mléka u lidí. Tento léčivý přípravek se proto nesmí podávat kojícím ženám (viz bod 4.3).

##### Fertilita

Vliv saxagliptinu na plodnost u lidí nebyl studován. Vlivy na plodnost byly pozorovány u samečů i samic laboratorních potkanů ve vysokých dávkách vyvolávajících zjevné příznaky toxicity (viz bod 5.3). U metforminu neprokázaly studie na zvířatech reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Saxagliptin nebo metformin má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení nebo obsluze strojů je třeba mít na paměti, že ve studiích se saxagliptinem byly hlášeny závratě. Pacienti mají být dále upozorněni na riziko hypoglykemie, pokud je přípravek Komboglyze užíván v kombinaci s dalšími antidiabetiky známými tím, že vyvolávají hypoglykémii (např. inzulin, sulfonylmočoviny).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

S přípravkem Komboglyze tablety nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie, ale byla prokázána bioekvivalence přípravku Komboglyze se saxagliptinem a metforminem podávanými současně (viz bod 5.2).

##### Saxagliptin

##### Souhrn bezpečnostního profilu

V šesti randomizovaných dvojitě zaslepených klinických studiích bezpečnosti a účinnosti bylo zařazeno celkem 4148 pacientů s diabetem 2. typu za účelem zhodnotit vliv saxagliptinu na kontrolu glykemie, včetně 3021 pacienta léčeného saxagliptinem. V randomizovaných kontrolovaných dvojitě zaslepených klinických studiích (včetně zkušeností z vývoje a poregistračního období) bylo saxagliptinem léčeno více než 17000 pacientů s diabetem 2. typu.

V celkové analýze u 1681 pacienta s diabetem 2. typu včetně 882 pacientů léčených saxagliptinem 5 mg randomizovaných v pěti dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích bezpečnosti a účinnosti za účelem zhodnocení účinků saxagliptinu na kontrolu glykemie, byl souhrnný výskyt nežádoucích příhod u pacientů léčených saxagliptinem 5 mg podobný jako u placeba. Přerušeni léčby v důsledku nežádoucích příhod bylo vyšší u pacientů, kterým byl podáván saxagliptin 5 mg ve srovnání s placebem (3,3 % vs 1,8 %).

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly hlášeny u  $\geq 5$  % pacientů léčených saxagliptinem 5 mg a častěji než u pacientů, kterým bylo podáváno placebo, nebo hlášené  $\geq 2$  % pacientů léčených saxagliptinem 5 mg a  $\geq 1$  % hlášené častěji ve srovnání s placebem.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a absolutní frekvence. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ) nebo velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 2 Frekvence nežádoucích účinků podle tříd orgánových systémů**

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence nežádoucích účinků podle léčebného režimu</b>
Nežádoucí účinek	<b>saxagliptin a metformin<sup>1</sup></b>
<b>Infekce a infestace</b>	
Infekce horních dýchacích cest	Časté
Infekce močových cest	Časté
Gastroenteritida	Časté
Sinusitida	Časté
Nazofaryngitida	Časté <sup>2</sup>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Bolest hlavy	Časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Zvracení	Časté

<sup>1</sup>Zahrnuje saxagliptin přidáný k metforminu a úvodní kombinaci s metforminem.

<sup>2</sup>Pouze úvodní kombinační léčba.

### Poregistrační zkušenosti z klinických studií a spontánních hlášení

Tabulka 3 uvádí další nežádoucí účinky, které byly hlášeny u saxagliptinu v poregistračním období. Frekvence jsou odvozeny ze zkušeností v klinických studiích.

**Tabulka 3 Frekvence dalších nežádoucích účinků podle tříd orgánových systémů**

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence nežádoucích účinků<sup>1</sup></b>
Nežádoucí účinek	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Nauzea	Časté
Pankreatitida	Méně časté
Zácpa	Není známo
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Hypersenzitivní reakce <sup>2</sup> (viz body 4.3 a 4.4)	Méně časté
Anafylaktické reakce zahrnující anafylaktický šok (viz body 4.3 a 4.4)	Vzácné
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Angioedém (viz body 4.3 a 4.4)	Vzácné
Dermatitida	Méně časté
Svědění	Méně časté
Rash <sup>2</sup>	Časté
Kopřivka	Méně časté

<sup>1</sup>Odhady frekvencí jsou odvozeny od celkové analýzy klinických studií se saxagliptinem v monoterapii, přidání k metforminu a počáteční kombinační léčby s metforminem, přidání k sulfonylmočovině a přidání k thiazolidindionu.

<sup>2</sup> Tyto nežádoucí účinky byly též identifikovány v předregistračních klinických studiích, avšak nebyla splněna kritéria pro zařazení do tabulky č.2.

### **Výsledky studie SAVOR**

Studie SAVOR zahrnula 8240 pacientů léčených saxagliptinem 5 mg nebo 2,5 mg jednou denně a 8173 pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Celkový výskyt nežádoucích účinků u pacientů léčených saxagliptinem v této studii byl podobný jako u placeba (72,5 %, resp. 72,2 %).

Výskyt potvrzených případů pankreatitidy v populaci ITT byl 0,3 % u pacientů léčených saxagliptinem i u pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Výskyt hypersenzitivní reakce byl 1,1 % u pacientů léčených saxagliptinem i u pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Celkový výskyt hlášené hypoglykemie (zaznamenávané v patientských denících) byl 17,1 % u subjektů léčených saxagliptinem a 14,8 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Podíl subjektů s hlášenými příhodami větší hypoglykemie v průběhu léčby (definované jako příhoda, která vyžadovala pomoc jiné osoby) byl vyšší ve skupině se saxagliptinem než v placebové skupině (2,1 %, resp. 1,6 %). Celkově zvýšené riziko hypoglykemie a větší hypoglykemie pozorované ve skupině se saxagliptinem bylo hlavně u subjektů léčených na počátku sledování sulfonylmočovinou a nikoliv u subjektů na inzulínu nebo metforminu v monoterapii na počátku sledování. Celkově zvýšené riziko hypoglykemie a větší hypoglykemie bylo pozorováno především u subjektů s výchozí hodnotou A1C < 7 %.

Snížený počet lymfocytů byl hlášen u 0,5 % pacientů léčených saxagliptinem a u 0,4 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Hospitalizace v důsledku srdečního selhání se vyskytovala ve vyšší míře ve skupině se saxagliptinem (3,5 %) ve srovnání s placebovou skupinou (2,8 %) s nominální statistickou významností ve prospěch placeba [HR = 1,27; 95% CI 1,07; 1,51]; P = 0,007]. Viz též bod 5.1.

#### *Popis vybraných nežádoucích účinků*

Nežádoucí příhody, u kterých byla podle řešitele alespoň možná závislost na podávaném léčivu a hlášené u alespoň 2 pacientů navíc léčených saxagliptinem 5 mg ve srovnání s kontrolou, jsou uvedeny níže podle léčebného režimu.

Jako monoterapie: závratě (časté) a únava (časté).

Jako přídatná léčba k metforminu: dyspepsie (časté) a svalová bolest (časté).

Jako úvodní kombinační léčba s metforminem: gastritida (časté), bolest kloubů\* (méně časté), bolest svalů (méně časté) a erektilní dysfunkce (méně časté).

Jako přídatná léčba k metforminu a sulfonylmočovině: závratě (časté), únava (časté) a plynatost (časté).

\* Bolest kloubů byla hlášena též v průběhu poregistračního sledování (viz bod 4.4).

#### *Hypoglykemie*

Nežádoucí účinek hypoglykemie je založen na všech hlášeních hypoglykemie, souběžné měření glykemie nebylo požadováno. Výskyt hlášené hypoglykemie u saxagliptinu 5 mg oproti placebo, který byl podáván jako přídatná léčba k metforminu, byl 5,8 % vs 5 %. Výskyt hlášené hypoglykemie byl u pacientů dosud neléčených a nyní léčených saxagliptinem 5 mg plus metformin 3,4 % a u pacientů, kterým byl podáván samotný metformin, 4,0 %. Pokud byl používán jako přídatná léčba k inzulínu (v kombinaci s metforminem nebo bez metforminu), byl celkový výskyt hlášené hypoglykemie 18,4 % pro saxagliptin 5 mg a 19,9 % pro placebo.

Pokud byl přidán k metforminu plus sulfonylmočovina, byl celkový výskyt hlášení hypoglykemie 10,1 % u saxagliptinu 5 mg a 6,3 % u placeba.

#### Vyšetření

Ve všech klinických studiích byl výskyt laboratorních nežádoucích příhod podobný u pacientů léčených saxagliptinem 5 mg ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Byl pozorován malý absolutní pokles počtu lymfocytů. Bazální průměrný absolutní počet lymfocytů přibližně 2 200 buněk/ $\mu$ l poklesl průměrně o přibližně 100 buněk/ $\mu$ l ve srovnání s placebem v celkové placebem kontrolované analýze. Průměrný absolutní počet lymfocytů byl stabilní při denním dávkování po dobu až 102 týdnů. Snížení počtu lymfocytů nebylo spojeno s klinicky relevantními nežádoucími účinky. Klinický význam tohoto poklesu počtu lymfocytů ve srovnání s placebem není znám.

#### Metformin

##### Údaje z klinických studií a poregistrační údaje

Tabulka 4 uvádí nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence jsou odvozeny od informací dostupných v Souhrnu údajů o přípravku pro metformin v Evropské unii.

**Tabulka 4 Frekvence nežádoucích účinků pro metformin identifikované v klinických studiích a poregistrační údaje**

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>
<b>Nežádoucí účinek</b>	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Laktátová acidóza	Velmi vzácné
Nedostatek vitamínu B12 <sup>1</sup>	Velmi vzácné
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Kovová chuť	Časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Gastrointestinální příznaky <sup>2</sup>	Velmi časté
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Poruchy funkce jater, zánět jater	Velmi vzácné
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Kopřivka, erytém, svědění	Velmi vzácné

<sup>1</sup> Dlouhodobá léčba metforminem je spojena s poklesem absorpce vitamínu B12, která má velmi vzácné za následek klinicky významný nedostatek vitamínu B12 (např. megaloblastickou anemii).

<sup>2</sup> Gastrointestinální příznaky jako nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu se objevují častěji při zahájení léčby a ve většině případů spontánně vymizí.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Nejsou k dispozici údaje o předávkování přípravkem Komboglyze.

#### Saxagliptin

Saxagliptin je dobře tolerovaný bez klinicky významného vlivu na QTc interval nebo srdeční akci v perorálních dávkách až 400 mg denně po dobu 2 týdnů (80násobek doporučené dávky). V případě předávkování je třeba podle klinického stavu pacienta zahájit vhodnou podpurnou léčbu. Saxagliptin a jeho hlavní metabolit lze odstranit hemodialýzou (23 % dávky v průběhu 4 hodin).

#### Metformin



Značné předávkování metforminem nebo souběžná rizika mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza je urgentní lékařskou záležitostí a musí se léčit v nemocnici. Nejúčinnější metodou k odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k léčbě diabetes, kombinace perorálních léčiv snižujících krevní glukózu, ATC kód: A10BD10

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Komboglyze kombinuje dvě antihyperglykemicky účinné léčivé látky s komplementárním mechanismem účinku ke zlepšení glykemické kontroly u pacientů s diabetem 2. typu: saxagliptin, inhibitor dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4), a metformin-hydrochlorid, látku ze skupiny biguanidů.

#### Saxagliptin

Saxagliptin je vysoce účinný ( $K_i$ : 1,3 nM) selektivní reverzibilní kompetitivní inhibitor DPP-4. Podání saxagliptinu u pacientů s diabetem 2. typu vede k inhibici enzymové aktivity DPP-4 po dobu 24 hodin. Po perorálním podání glukózy vede inhibice DPP-4 k 2 až 3násobnému zvýšení hladin cirkulujících aktivních inkretinových hormonů včetně peptidu 1 podobného glukagonu (GLP-1) a na glukózezávíslelém inzulinotropním polypeptidu (GIP), snížení koncentrací glukagonu a zvýšení odpovědi na glukózezávíslelých beta buněk, které mají za následek vyšší koncentrace inzulínu a C-peptidu. Vzestup sekrece inzulínu z beta buněk pankreatu a snížení sekrece glukagonu z alfa buněk pankreatu je spojen se snížením koncentrací glukózy nalačno a snížením kolísání glukózy po perorálním podání glukózy nebo jídla. Saxagliptin zlepšuje kontrolu glykemie snížením koncentrací glukózy nalačno i po jídle u pacientů s diabetem 2. typu.

#### Metformin

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky, snižuje jak bazální, tak postprandiální plazmatickou hladinu glukózy. Metformin nestimuluje sekreci inzulínu, a tak nedochází k hypoglykémii.

Metformin může působit třemi mechanismy:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy;
- ve svalech zlepšením periferního příjmu glukózy a utilizací glukózy mírným zvýšením citlivosti na inzulín;
- oddálením absorpce glukózy v tenkém střevě.

Metformin stimuluje intracelulární syntézu glykogenu aktivací glykogensyntetázy. Metformin zvyšuje transportní kapacitu specifických typů membránových transportérů pro glukózu (GLUT-1 a GLUT-4).

Metformin má příznivý vliv na lipidový metabolismus u lidí nezávisle na svém účinku na glykémii. To bylo prokázáno v terapeutických dávkách v kontrolovaných střednědobých nebo dlouhodobých klinických studiích: metformin snižuje hladiny celkového cholesterolu, LDLc a triglyceridů.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

V randomizovaných kontrolovaných dvojité zaslepených klinických studiích (zahrnujících vývojové a poregistrační zkušenosti) bylo léčeno saxagliptinem více než 17000 pacientů s diabetem 2. typu.

#### Saxagliptin v kombinaci s metforminem pro kontrolu glykemie

Souběžné podávání saxagliptinu a metforminu bylo studováno u pacientů s diabetem 2. typu s nedostatečnou kontrolou glykemie na samotném metforminu a u dosud neléčených pacientů neadekvátně kontrolovaných dietou a režimovými opatřeními. Léčba saxagliptinem 5 mg jednou denně v kombinaci s metforminem vedla ke klinicky relevantnímu a statisticky významnému zlepšení hemoglobinu A1c (HbA1c), plazmatické koncentrace glukózy nalačno (FPG) a postprandiální hladiny

glukózy (PPG) ve srovnání s placebem (úvodní nebo přídatná léčba). Snížení A1c bylo pozorováno ve všech podskupinách včetně pohlaví, věku, rasy a bazální hodnoty BMI. Snížení tělesné hmotnosti v léčebných skupinách, kterým byl podáván saxagliptin v kombinaci s metforminem, bylo podobné snížení ve skupině léčené samotným metforminem. Saxagliptin a metformin nebyl spojen s významnými změnami sérových lipidů nalačno od bazálních hodnot ve srovnání se samotným metforminem.

#### *Přidání saxagliptinu k léčbě metforminem*

Ve 24týdenní placebem kontrolované studii byl u pacientů s neadekvátní kontrolou glykemie (HbA1c 7-10 %) na samotném metforminu přidán saxagliptin za účelem zhodnocení účinnosti a bezpečnosti. Podání saxagliptinu (n = 186) vedlo k významnému zlepšení HbA1c, FPG a PPOG ve srovnání s placebem (n = 175). Zlepšení hodnot HbA1c, PPG a FPG po léčbě saxagliptinem 5 mg plus metformin bylo trvalé po dobu až 102 týdnů. Změna HbA1c pro saxagliptin 5 mg plus metformin (n = 31) ve srovnání s placebem plus metformin (n = 15) byla 102. týden -0,8 %.

#### *Přidání saxagliptinu dvakrát denně k léčbě metforminem*

Ve 12týdenní placebem kontrolované studii byl u pacientů s neadekvátní kontrolou glykemie (HbA1c 7-10 %) na samotném metforminu podáván saxagliptin 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s metforminem za účelem zhodnocení účinnosti a bezpečnosti. Po 12 týdnech došlo ve skupině se saxagliptinem (n = 74) k většímu průměrnému snížení HbA1c z výchozí hodnoty než ve skupině (n = 86), které bylo podáváno placebo (-0,6 % vs -0,2 %, rozdíl -0,34 % pro průměrnou výchozí hodnotu HbA1c 7,9 % ve skupině se saxagliptinem a 8,0 % ve skupině s placebem), větší snížení FPG (-13,73 mg/dl vs -4,22 mg/dl, ale bez statistické významnosti (p = 0,12; 95% CI [-21,68; 2,66]).

#### *Přídavná léčba saxagliptinem k metforminu ve srovnání s přídavnou léčbou sulfonylmočovinou k metforminu*

V 52týdenní studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost saxagliptinu 5 mg v kombinaci s metforminem (428 pacientů) ve srovnání se sulfonylmočovinou (glipizid, 5 mg titrovaný podle potřeby až na 20 mg, průměrná dávka 15 mg) v kombinaci s metforminem (430 pacientů) u 858 pacientů s neadekvátní kontrolou glykemie (HbA1c 6,5-10 %) na samotném metforminu. Průměrná dávka metforminu v každé léčebné skupině byla přibližně 1900 mg. Po 52 týdnech došlo ve skupině se saxagliptinem i glipizidem k podobnému průměrnému snížení výchozí hodnoty HbA1c v analýze podle protokolu (-0,7 % vs -0,8 %, průměrná výchozí hodnota HbA1c v obou skupinách byla 7,5 %). Analýza ITT ukázala konzistentní výsledky. Snížení FPG bylo mírně nižší ve skupině se saxagliptinem a v této skupině bylo i více přerušeno léčení (3,5 % vs 1,2 %) v důsledku neúčinnosti na základě kritéria FPG v průběhu prvních 24 týdnů léčby. Ve skupině se saxagliptinem byl významně nižší podíl pacientů s hypoglykemií, 3 % (19 příhod u 13 jedinců) vs 36,3 % (750 příhod u 156 pacientů) ve skupině s glipizidem. U pacientů ve skupině se saxagliptinem byl pozorován významný pokles tělesné hmotnosti ve srovnání s výchozí tělesnou hmotností a ve srovnání s nárůstem tělesné hmotnosti u pacientů léčených glipizidem (-1,1 vs +1,1 kg).

#### *Přídavná léčba saxagliptinem k metforminu ve srovnání s přídavnou léčbou sitagliptinem k metforminu*

V 18týdenní studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost saxagliptinu 5 mg v kombinaci s metforminem (403 pacientů) ve srovnání se sitagliptinem 100 mg v kombinaci s metforminem (398 pacientů) u 801 pacienta s neadekvátní kontrolou glykemie na samotném metforminu. Po 18 týdnech nebyl saxagliptin horší než sitagliptin v průměrné hodnotě snížení výchozí hodnoty HbA1c při analýze podle protokolu i celkové analýze. Snížení hodnoty HbA1c pro saxagliptin, resp. sitagliptin v primární analýze podle protokolu bylo -0,5 % (průměr a medián), resp. -0,6 % (průměr a medián). V konfirmační celkové analýze byla průměrná snížení pro saxagliptin, resp. sitagliptin -0,4 %, resp. -0,6 % s průměrným snížením o -0,5 % v obou skupinách.

#### *Saxagliptin v kombinaci s metforminem jako úvodní léčba*

Ve 24týdenní studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost saxagliptinu 5 mg v kombinaci s metforminem jako úvodní kombinační léčba u dosud neléčených pacientů s neadekvátní kontrolou glykemie (HbA1c 8-12 %). Úvodní kombinační léčba saxagliptinem 5 mg plus metformin (n = 306) vedla k významnému zlepšení HbA1c, FPG a PPG ve srovnání se samotným saxagliptinem (n = 317)

nebo metforminem (n = 313) jako úvodní léčbou. Snížení hodnot HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou bylo pozorováno ve všech hodnocených skupinách definovaných výchozí hodnotou HbA1c s větším snížením pozorovaným u pacientů s výchozí hodnotou HbA1c  $\geq 10\%$  (viz tabulka 5). Zlepšení HbA1c, PPG a FPG bylo ve skupině s úvodní léčbou saxagliptinem 5 mg plus metformin trvalé po dobu až 76 týdnů. Změna HbA1c pro saxagliptin 5 mg plus metformin (n = 177) ve srovnání s metforminem plus placebo (n = 147) v 76. týdnu byla -0,5 %.

#### *Přídavná léčba saxagliptinem v kombinaci s inzulinem (s metforminem nebo bez metforminu)*

Ve 24týdenní randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické studii hodnotící účinnost a bezpečnost saxagliptinu v kombinaci se stabilní dávkou inzulinu (výchozí průměr: 54,2 jednotek) u pacientů s neadekvátní kontrolou glykemie (HbA1c  $\geq 7,5\%$  a  $\leq 11\%$ ) na samotném inzulinu (n = 141) nebo na inzulinu v kombinaci se stabilní dávkou metforminu (n = 314) bylo celkem randomizováno 455 pacientů s diabetem 2. typu. Podávání saxagliptinu 5 mg jako přídavné léčby k inzulinu s metforminem nebo bez metforminu vedlo po 24 týdnech k významnému zlepšení HbA1c a PPG ve srovnání s placebem a inzulinem s metforminem nebo bez metforminu. Ve srovnání s placebem došlo u pacientů užívajících saxagliptin 5 mg přidaný k inzulinu bez ohledu na to, zda pacient užíval metformin, k podobnému snížení HbA1c (-0,4 % pro obě podskupiny). Zlepšení hodnoty HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou bylo ve skupině se saxagliptinem přidaným k inzulinu zachováno v 52. týdnu ve srovnání s placebem přidaným k inzulinu s metforminem nebo bez metforminu. V 52. týdnu byla změna HbA1c ve skupině léčené saxagliptinem (n = 244) ve srovnání s placebem (n = 124) -0,4 %.

#### *Přídavná léčba saxagliptinem ke kombinační léčbě metformin a sulfonylmočovina*

Ve 24týdenní randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické studii hodnotící účinnost a bezpečnost saxagliptinu (5 mg jednou denně) v kombinaci s metforminem a sulfonylmočovinou (SU) bylo sledováno celkem 257 pacientů s diabetem 2. typu a neadekvátní kontrolou glykemie (HbA1c  $\geq 7\%$  a  $\leq 10\%$ ). Podávání saxagliptinu (n = 127) vedlo k významnému zlepšení HbA1c a PPG ve srovnání s placebem (n = 128). V týdnu 24 byla změna HbA1c pro saxagliptin ve srovnání s placebem -0,7 %.

#### *Přídavná léčba saxagliptinem k léčbě dapagliflozinem a metforminem*

24týdenní randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie provedená u pacientů s diabetes mellitus 2. typu porovnávala saxagliptin 5 mg s placebem jako přídavnou léčbu u jedinců s HbA1c 7-10,5 % léčených dapagliflozinem (inhibitorem SGLT2) a metforminem. Pacienti, kteří ukončili počáteční 24týdenní studijní období, byli vhodní ke vstupu do kontrolované 28týdenní prodloužené fáze studie (52 týdnů).

Jedinci léčení saxagliptinem přidaným k dapagliflozinu a metforminu (n = 153) dosáhli statisticky významně (hodnota  $p < 0,0001$ ) většího snížení HbA1c oproti skupině léčené placebem přidaným k dapagliflozinu a metforminu (n = 162) po 24 týdnech (viz tabulka 2). Vliv na hodnotu HbA1c pozorovaný ve 24. týdnu léčby přetrvával i v 52. týdnu léčby. Bezpečnostní profil saxagliptinu přidaného k dapagliflozinu a metforminu v dlouhodobém léčebném období byl konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným ve 24. týdnu léčby této studie a ve studii, ve které byl saxagliptin a dapagliflozin podáván souběžně jako přídavná léčba pacientům léčených metforminem (viz níže).

#### *Podíl pacientů dosahujících hodnoty HbA1c < 7 %*

Podíl pacientů, kteří dosáhli HbA1c < 7 % ve 24. týdnu léčby, byl vyšší ve skupině se saxagliptinem 5 mg a dapagliflozinem a metforminem 35,3 % (95 % CI [28,2; 42,4]) ve srovnání se skupinou placebo, dapagliflozin a metformin 23,1 % (95 % CI [16,9; 29,3]). Vliv na hodnotu HbA1c pozorovaný ve 24. týdnu přetrvával i v 52. týdnu léčby.

### **Tabulka 5 Hlavní výsledky účinnosti v placebem kontrolovaných studiích s kombinací saxagliptin a metformin**

	Průměrná výchozí HbA1c (%)	Průměrná změna <sup>1</sup> od výchozí HbA1c (%)	Průměrná změna HbA1c (%) korigovaná na placebo (95% CI)
<b>Studie přidání/úvodní kombinační léčba s metforminem</b>			
<b>24týdenní</b>			
Saxa 5 mg denně přidaný k metforminu; Studie CV181014 (n = 186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) <sup>2</sup>
Saxa 5 mg denně úvodní kombinační léčba s metforminem; Studie CV181039 <sup>3</sup>			
Celková populace (n = 306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) <sup>4</sup>
Ve skupině s výchozí HbA1c ≥ 10 % (n = 107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) <sup>5</sup>
<b>12týdenní</b>			
Saxa 2,5 mg dvakrát denně přidaný k metforminu; Studie CV181080 (n = 74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6; -0,1) <sup>6</sup>
<b>STUDIE PŘIDÁNÍ/KOMBINACE S DALŠÍMI LÉČBAMISTudie přidání/kombinace s dalšími léčbami</b>			
<b>Přidání k inzulinu (+/- metformin)</b>			
<b>Saxa 5 mg denně, studie CV181057: celková populace (n = 300)</b>			
	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) <sup>2</sup>
<b>24týdenní</b>			
<b>Saxa 5 mg denně přidaná k metforminu plus sulfonylmočovina; studie D1680L00006 (n = 257)</b>			
	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9; -0,5) <sup>2</sup>
<b>Saxa 5 mg denně přidaná k metforminu plus dapagliflozin Studie CV181168 (n = 315)</b>			
	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5; -0,2) <sup>7</sup>

n = Randomizovaní pacienti.

<sup>1</sup> Upravená průměrná změna od výchozí hodnoty upravená na výchozí hodnotu (ANCOVA).

<sup>2</sup> p < 0,0001 ve srovnání s placebem.

<sup>3</sup> Metformin byl titrován z 500 na 2000 mg denně podle tolerance.

<sup>4</sup> Průměrná změna HbA1c je rozdíl mezi skupinami saxagliptin 5 mg + metformin a samotný metformin (p < 0,0001).

<sup>5</sup> Průměrná změna HbA1c je rozdíl mezi skupinami saxagliptin 5 mg + metformin a samotný metformin.

<sup>6</sup> hodnota p = 0,0063 (významný rozdíl mezi srovnávanými skupinami  $\alpha = 0,05$ ).

<sup>7</sup> Průměrná změna HbA1c je rozdílem mezi skupinami saxagliptin 5 mg + dapagliflozin + metformin a skupinou s dapagliflozinem (p < 0,0001)

#### Přidavná léčba saxagliptinem a dapagliflozinem k léčbě metforminem

Celkem 534 dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu a nedostatečnou kontrolou glykemie na samotném metforminu (HbA1c 8 % - 12 %) se účastnilo 24týdenní randomizované dvojité zaslepené studie s aktivní kontrolou s cílem porovnat kombinaci saxagliptinu a dapagliflozinu současně přidaných k metforminu se srovnání se saxagliptinem nebo dapagliflozinem přidaných k metforminu. Pacienti byli randomizováni do jedné ze tří dvojité zaslepených léčebných skupin, které dostávaly saxagliptin 5 mg a dapagliflozin 10 mg přidané k metforminu, saxagliptin 5 mg a placebo přidané k metforminu nebo dapagliflozin 10 mg a placebo přidané k metforminu.

Skupina se saxagliptinem a dapagliflozinem dosáhla významně většího snížení hodnoty HbA1c ve srovnání se skupinou se saxagliptinem nebo dapagliflozinem po 24 týdnech léčby (viz tabulka 3).

**Tabulka 6 Hodnota HbA1c v týdnu 24 ve studii s aktivní kontrolou srovnávající kombinaci saxagliptinu a dapagliflozinu souběžně přidaných k metforminu se saxagliptinem nebo dapagliflozinem přidaným k metforminu**

Parametr účinnosti	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N = 179 <sup>2</sup>	Saxagliptin 5 mg + metformin N = 176 <sup>2</sup>	Dapagliflozin 10 mg + metfor min N = 179 <sup>2</sup>
<b>HbA1c (%) v týdnu 24<sup>1</sup></b>			

Výchozí hodnota (průměr)	8,93	9,03	8,87
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou (upravený průměr <sup>3</sup> ) (95 % interval spolehlivosti [CI])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Rozdíl ve srovnání se saxagliptin + metformin (upravený průměr <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81; -0,37)	-	-
Rozdíl ve srovnání s dapagliflozin + metformin (upravený průměr <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48; -0,05)	-	-

<sup>1</sup> LRM = Opakované longitudinální měření (s použitím hodnot před „rescue“).

<sup>2</sup> Randomizovaní a léčeni pacienti s výchozí hodnotou a nejméně 1 měřením účinnosti po výchozí hodnotě.

<sup>3</sup> Průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu.

<sup>4</sup> Hodnota  $p < 0,0001$ .

<sup>5</sup> Hodnota  $p = 0,0166$ .

#### Podíl pacientů dosahujících hodnoty HbA1c < 7%

Ve skupině s kombinací saxagliptin a dapagliflozin dosáhlo 41,4 % (95 % CI [34,5; 48,2]) pacientů hladiny HbA1c méně než 7 % ve srovnání s 18,3 % (95 % CI [13,0; 23,5]) ve skupině se saxagliptinem, resp. 22,2 % (95 % CI [16,1; 28,3]) pacientů ve skupině s dapagliflozinem.

#### *Vliv saxagliptinu na cévní výsledky sledované ve studii u pacientů s diabetem -trombolýzou po infarktu myokardu (SAVOR)*

Studie SAVOR je kardiovaskulární studie výsledků/dopadů provedená u 16492 pacientů s HbA1c > 6,5 % a < 12 % (12959 s potvrzeným kardiovaskulárním onemocněním; 3533 pouze s mnohočetnými rizikovými faktory), kteří byli randomizováni do větve se saxagliptinem (n = 8280) nebo větve s placebem (n = 8212) přidanými k regionálním standardům péče týkající se HbA1c a kardiovaskulární rizikových faktorů. Studijní populace zahrnovala subjekty ≥ 65 let (n = 8561) a ≥ 75 let (n = 2330) s normální nebo mírně sníženou funkcí ledvin (n = 13916), středně sníženou funkcí ledvin (n = 2240) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (n = 336).

Primárním cílovým parametrem bezpečnosti (noninferiorita) a účinnosti (superiorita) byl složený cílový parametr čas do výskytu kterékoli z následujících závažných kardiovaskulárních nežádoucích příhod (MACE): kardiovaskulární smrt, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální ischemická cévní mozková příhoda.

Studie splnila primární cílový parametr bezpečnosti při střední době sledování až 2 roky a tím prokázala, že saxagliptin nezvyšuje kardiovaskulární riziko u pacientů s diabetem 2. typu ve srovnání s placebem, pokud je podáván souběžně se základní léčbou.

Nebyl pozorován prospěch pro MACE nebo pro snížení úmrtí ze všech příčin.

**Tabulka 7: Primární a sekundární klinické cílové parametry podle léčebných skupin ve studii SAVOR\***

Cílový parametr	Saxagliptin (N = 8280)		Placebo (N = 8212)		Poměr rizik (95% CI) <sup>†</sup>
	Subjekty s příhodami n (%)	Míra příhod na 100 pacientoroků	Subjekty s příhodami n (%)	Míra příhod na 100 pacientoroků	
Primární složený	613	3,76	609	3,77	1,00

cílový parametr: MACE	(7,4)		(7,4)		(0,89; 1,12) <sup>*,§,#</sup>
Sekundární složený cílový parametr: MACE plus	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11) <sup>¶</sup>
Úmrtí ze všech příčin	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27) <sup>¶</sup>

\* Populace "Intent-to-treat".

† Poměr rizik upravený na kategorii výchozí funkce ledvin a výchozí kategorii kardiovaskulárního rizika.

‡ Hodnota  $p < 0,001$  pro noninferioritu (na podkladě  $HR < 1,3$ ) ve srovnání s placebem.

§ Hodnota  $p = 0,99$  pro superioritu (na podkladě  $HR < 1,0$ ) ve srovnání s placebem.

# Příhody se vyskytovaly rovnoměrně v průběhu času a míra výskytu příhod pro přípravek Onglyza a placebo se v průběhu času zásadně nelišila.

¶ Významnost nebyla testována.

Jedna komponenta sekundárního složeného cílového parametru, hospitalizace v důsledku srdečního selhání, se vyskytovala ve vyšší míře ve větvi se saxagliptinem (3,5 %) ve srovnání s větví s placebem (2,8 %) s nominální statistickou významností ve prospěch placeba [ $HR = 1,27$ ; (95% CI 1,07; 1,51);  $P = 0,007$ ]. Klinicky relevantní faktory, které určují relativně vyšší riziko spojené s léčbou saxagliptinem nebyly definitivně identifikovány. Subjekty s vyšším rizikem pro hospitalizaci v důsledku srdečního selhání, bez ohledu na přidruženou léčbu, je možné identifikovat podle známých rizikových faktorů pro srdeční selhání jako je výchozí anamnéza srdečního selhání nebo porucha funkce ledvin. Subjekty ve větvi se saxagliptinem s anamnézou srdečního selhání nebo poruchou funkce ledvin na počátku léčby neměly zvýšené relativní riziko ve srovnání s placebem s ohledem na primární nebo sekundární složený cílový parametr nebo úmrtí ze všech příčin.

Další komponenta složeného sekundárního cílového parametru, úmrtí ze všech příčin, se vyskytovala s frekvencí 5,1 % ve skupině se saxagliptinem, resp. 4,6 % ve skupině s placebem (viz tabulka 7). Úmrtí z kardiovaskulárních příčin byla rozložena rovnoměrně ve všech léčebných skupinách. Úmrtí z jiných než kardiovaskulárních příčin byla numericky nerovnoměrně rozložená, více příhod se vyskytovalo ve skupině se saxagliptinem (1,8 %) než s placebem (1,4 %) [ $HR = 1,27$ ; (95 % CI 1,00, 1,62);  $p = 0,051$ ].

A1C byl v explorativní analýze nižší pro saxagliptin ve srovnání s placebem.

### Metformin

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) stanovila dlouhodobý prospěch z intenzivní kontroly krevní glukózy u pacientů s diabetem 2. typu. Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání samotné diety ukázala:

- významné snížení absolutního rizika komplikací závislých na diabetu ve skupině s metforminem (29,8 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok) ve srovnání se samotnou dietou (43,3 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok),  $p = 0,0023$  a ve srovnání se spojenými skupinami monoterapie sulfonyureou a inzulinem (40,1 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok),  $p = 0,0034$ ;
- významné snížení absolutního rizika úmrtí z jakékoliv příčiny závislé na diabetu: metformin 7,5 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok, samotná dieta 12,7 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok,  $p = 0,017$ ;
- významné snížení absolutního rizika celkové mortality: metformin 13,5 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok vs samotná dieta 20,6 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok, ( $p = 0,011$ ) a ve srovnání se spojenými skupinami monoterapie sulfonyureou a inzulinem (18,9 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok),  $p = 0,021$ ;
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok, samotná dieta 18 příhod/1000 pacientů léčených 1 rok, ( $p = 0,01$ ).

### Starší populace

Bezpečnost a účinnost v subpopulacích nad 65 let a nad 75 let studie SAVOR byla konzistentní s celkovou studijní populací.

GENERATION byla 52týdenní studie na kontrolu glykemie u 720 starších pacientů, průměrný věk byl 72,6 let; 433 subjektů (60,1 %) bylo < 75 let a 287 subjektů (39,9 %) bylo ≥ 75 let. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhnou HbA1c < 7 % bez potvrzené nebo závažné hypoglykemie. Zdá se, že podíl subjektů odpovídajících na léčbu se neliší: primárního cílového parametru bylo dosaženo u saxagliptinu v 37,9 % a v 38,2 % u glimepiridu. Nižší podíl pacientů ve skupině se saxagliptinem (44,7 %) ve srovnání se skupinou s glimepiridem (54,7 %) dosáhl cílovou hodnotu pro HbA1c < 7 %. Nižší podíl pacientů ve skupině se saxagliptinem (1,1 %) ve srovnání s glimepiridem (15,3 %) zaznamenal potvrzenou nebo závažnou hypoglykemickou příhodu.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Komboglyze u všech podskupin pediatrické populace u diabetu 2. typu (viz bod 4.2 o použití u pediatrické populace).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Výsledky bioekvivalenčních studií u zdravých dobrovolníků prokázaly, že přípravek Komboglyze tablety je bioekvivalentní souběžnému podávání odpovídajících dávek saxagliptinu a metformin-hydrochloridu jako jednotlivé tablety.

Následující ustanovení zohledňují farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek přípravku Komboglyze.

#### Saxagliptin

Farmakokinetika saxagliptinu a hlavního metabolitu saxagliptinu je podobná u zdravých dobrovolníků a pacientů s diabetem 2. typu.

#### Absorpce

Saxagliptin je po perorálním podání na lačno rychle absorbován. Maximální sérové koncentrace ( $c_{\max}$ ) saxagliptinu a jeho hlavního metabolitu jsou dosaženy za 2 resp. 4 hodiny ( $t_{\max}$ ) po podání. Hodnoty  $c_{\max}$  a AUC pro saxagliptin a hlavní metabolit se proporcionálně zvyšují s dávkou saxagliptinu a tato závislost byla pozorována v dávkách až 400 mg. Po podání jednotlivé perorální dávky saxagliptinu 5 mg zdravým dobrovolníkům byla průměrná hodnota AUC v plazmě 78 ng.h/ml, resp. 214 ng.h/ml pro saxagliptin, resp. hlavní metabolit. Odpovídající sérové koncentrace pro  $c_{\max}$  byly 24 ng/ml, resp. 47 ng/ml. Intraindividuální koeficienty variability pro  $c_{\max}$  a AUC saxagliptinu byly menší než 12 %.

Inhibice aktivity DPP-4 v plazmě po dobu nejméně 24 hodin po perorálním podání saxagliptinu je dána vysokou účinností, vysokou afinitou a prodlouženou vazbou na aktivní místo.

#### Interakce s potravou

U zdravých dobrovolníků má potrava relativně malý vliv na farmakokinetiku saxagliptinu. Podání spolu s jídlem (jídlo s vysokým obsahem tuků) nemělo vliv na  $c_{\max}$  saxagliptinu a hodnota AUC se zvýšila o 27 % ve srovnání s podáním na lačno. Doba k dosažení maximální koncentrace  $c_{\max}(t_{\max})$  se prodloužila o asi 0,5 hodiny při podání s jídlem ve srovnání s podáním na lačno. Tyto změny nebyly považovány za klinicky významné.

#### Distribuce

Vazba saxagliptinu a jeho hlavního metabolitu v lidském séru na proteiny v podmínkách *in vitro* je zanedbatelná. Nepředpokládá se, že změny koncentrací proteinů krve při různých onemocněních, např. poruchy funkce ledvin nebo jater, ovlivňují chování saxagliptinu v organizmu.

#### Biotransformace

Biotransformace saxagliptinu je primárně zprostředkována cytochromem P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Hlavní metabolit saxagliptinu je též selektivní, reverzibilní, kompetitivní inhibitor DPP-4, s poloviční účinností ve srovnání se saxagliptinem.

#### Eliminace

Průměrný plazmatický terminální poločas ( $t_{1/2}$ ) pro saxagliptin a hlavní metabolit saxagliptinu je 2,5; resp. 3,1 hodiny a průměrná  $t_{1/2}$  hodnota inhibice plazmatické DPP-4 je 26,9 hodiny. Saxagliptin je vylučován ledvinami a játry. Po podání jednotlivé dávky 50 mg  $^{14}\text{C}$ -saxagliptinu bylo v moči detekováno 24 %, resp. 36 %, resp. 75 % dávky jako saxagliptin, hlavní metabolit a celková radioaktivita. Průměrná renální clearance saxagliptinu (asi 230 ml/min) byla vyšší než průměrná odhadovaná glomerulární filtrační rychlost (asi 120 ml/min), což předpokládá částečnou aktivní renální sekreci. Hodnoty renální clearance pro hlavní metabolit byly srovnatelné s hodnotou glomerulární filtrační rychlosti. Celkem 22 % radioaktivity bylo nalezeno ve stolici, což reprezentuje podíl saxagliptinu, který se vylučuje do žluči a/nebo nevstřebané léčivo z gastrointestinálního traktu.

#### Linearita

Hodnoty  $c_{\max}$  a AUC saxagliptinu a jeho hlavního metabolitu se proporcionálně zvyšují s dávkou saxagliptinu. Po opakovaném podání jednou denně v jakékoliv dávce nebyla pozorována kumulace saxagliptinu a jeho hlavního metabolitu. Nebyla pozorována závislost clearance saxagliptinu a jeho hlavního metabolitu na dávce a na čase po 14denním podávání saxagliptinu jednou denně v dávkovém rozmezí 2,5 až 400 mg.

#### Zvláštní populace pacientů

##### *Porucha funkce ledvin*

Byla provedena jednodávková otevřená studie hodnotící farmakokinetiku saxagliptinu v dávce 10 mg u jedinců s různým stupněm chronické poruchy funkce ledvin ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin. U pacientů s mírnou ( $> 50$  až  $\leq 80$  ml/min.), středně těžkou ( $\geq 30$  až  $\leq 50$  ml/min.), resp. těžkou poruchou funkce ledvin (10- 30 ml/min.) byla expozice saxagliptinu 1,2; 1,4; resp. 2,1krát vyšší a expozice BMS-510849 byla 1,7; 2,9; resp. 4,5krát vyšší než expozice pozorovaná u jedinců s normální funkcí ledvin ( $> 80$  ml/min).

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírným (Child-Pugh Class A), středně závažným (Child-Pugh Class B) nebo závažným (Child-Pugh Class C) byla expozice saxagliptinu 1,1; 1,4; resp. 1,8krát vyšší a expozice BMS-510849 byla o 22 %, 7 %, resp. 33 % nižší než u zdravých jedinců.

##### *Starší pacienti ( $\geq 65$ let)*

Starší pacienti (65-80 let) měli asi o 60 % vyšší hodnotu AUC pro saxagliptin než mladší pacienti (18-40 let). Tento rozdíl se nepovažuje za klinicky relevantní, a proto se nedoporučuje upravovat dávku přípravku Komboglyze pouze na základě věku.

#### Metformin

##### Absorpce

Po perorálním podání metforminu je  $t_{\max}$  dosaženo v průběhu 2,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost z 500 mg tablet s metforminem je u zdravých jedinců 50-60 %. Po perorálním podání tvoří neabsorbovaná frakce ve stolici 20-30 % dávky.

Po perorálním podání je absorpce metforminu satureovatelná a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární. Při obvyklých dávkách metforminu a obvyklých dávkových schématech je dosaženo ustálených plazmatických koncentrací v průběhu 24-48 hodin a jsou obvykle nižší než 1  $\mu\text{g/ml}$ . V kontrolovaných klinických studiích nepřesáhly maximální plazmatické koncentrace ( $c_{\max}$ ) 4  $\mu\text{g/ml}$  ani při maximálních dávkách.

##### Interakce s potravou

Potrava snižuje rozsah a mírně oddaluje absorpci metforminu. Po podání dávky 850 mg byla maximální plazmatická koncentrace nižší o 40 %, AUC menší o 25 % a čas do dosažení maximální plazmatické koncentrace prodloužen o 35 minut. Klinická relevance těchto zjištění není známa.

##### Distribuce

Vazba na bílkoviny plazmy je zanedbatelná. Metformin se rozděluje do erytrocytů. Maximální koncentrace v krvi je nižší než maximální koncentrace v plazmě a je dosahována v přibližně stejnou



dobu. Červené krvinky velmi pravděpodobně představují sekundární distribuční prostor. Průměrná hodnota  $V_d$  kolísá v rozmezí 63-276 l.

#### Biotransformace

Metformin se vylučuje v nezměněné formě do moči. U lidí nebyly identifikovány žádné metabolity.

#### Eliminace

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, což svědčí o eliminaci glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po podání perorální dávky je zdánlivý terminální poločas eliminace přibližně 6,5 hodiny. Pokud je poškozena funkce ledvin, renální clearance se snižuje úměrně clearance kreatininu, prodlužuje se eliminační poločas a dochází ke zvýšení plazmatických koncentrací metforminu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Souběžné podávání saxagliptinu a metforminu

S kombinací saxagliptin a metformin byla provedena 3měsíční studie na psech a embryofetální vývojové studie u laboratorních potkanů a králíků.

Souběžné podávání saxagliptinu a metforminu březím laboratorním potkanům a králíkům v průběhu organogeneze nemělo u obou druhů po podání dávek, které vedly k systémové expozici (AUC) až 100násobně, resp. 10násobně převyšující u laboratorních potkanů maximální doporučené dávkování u lidí (RHD; 5 mg saxagliptinu a 2000 mg metforminu) a 249násobně, resp. 1,1násobně převyšující u králíků RHD, embryoletní ani teratogenní účinky. U laboratorních potkanů byla pozorována mírná vývojová toxicita omezená na zvýšený výskyt opožděné osifikace („zvlněná žebra“); mateřská toxicita byla omezena na ztrátu tělesné hmotnosti o 5-6 % v průběhu gestačních dnů 13 až 18 a s tím spojený snížený příjem potravy. U králíků bylo souběžné podávání obou látek spojeno se zhoršenou tolerancí u mnoha samic, což mělo za následek úmrtí, skomírání nebo potrat. U přežívajících samic s hodnotitelnými mláďaty byla mateřská toxicita omezena na marginální snížení tělesné hmotnosti v průběhu gestačních dnů 21 až 29 a doprovodnou vývojovou toxicitu u mláďat omezenou na snížení tělesné hmotnosti o 7 % a nízký výskyt opožděné osifikace jazyky plodů.

S kombinací saxagliptin a metformin byla provedena 3měsíční studie u psů. U této kombinace nebyla pozorována žádná toxicita při expozicích (AUC) 68krát, resp. 1,5krát převyšující RHD pro saxagliptin, resp. metformin.

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity, mutagenity nebo vlivu na plodnost na zvířatech s kombinací léčivých látek obsažených v přípravku Komboglyze. Následující údaje byly získány ve studiích se samotným saxagliptinem nebo metforminem.

#### Saxagliptin

U opic rodu cynomolgus vyvolal saxagliptin v dávkách  $\geq 3$  mg/kg/den reverzibilní kožní léze (strupovitost, ulcerace a nekrózy) na periferních částech těla (ocas, prsty, šourek, a/nebo nos). Hladina, při které se nevytvoří žádná léze (NOEL), je 1krát, resp. 2krát vyšší než je expozice saxagliptinu, resp. hlavnímu metabolitu u lidí při doporučené dávce 5 mg/den (RHD).

Klinická relevance kožních lézí není známa, ovšem v klinickém hodnocení se saxagliptinem nebyl pozorován klinický korelát ke kožním lézím pozorovaným u opic.

U všech druhů zvířat byl hlášen výskyt imunologicky podmíněné minimální neprogredující lymfoidní hyperplazie sleziny, lymfatických uzlin a kostní dřeně při expozici 7krát převyšující RHD.

Saxagliptin vykazoval gastrointestinální toxicitu u psů, včetně krvavé/mukoidní stolice a enteropatie ve vyšších dávkách při NOEL 4krát, resp. 2krát vyšší než je expozice saxagliptinu, resp. hlavnímu metabolitu u lidí při RHD.

Saxagliptin nebyl genotoxický v žádném běžném testování na genotoxicitu *in vitro* a *in vivo*. Nebyl pozorován kancerogenní potenciál ve 2letém testování na kancerogenitu u myši a laboratorních potkanů.

Byl pozorován vliv saxagliptinu na plodnost u samců a samic laboratorních potkanů při vysokém dávkování vyvolávajícím zjevné známky toxicity. Saxagliptin nebyl teratogenní v žádné studované dávce u laboratorních potkanů a u králíků. Ve vysokých dávkách způsobuje saxagliptin u laboratorních potkanů malé a reverzibilní zpoždění osifikace fetální pánve a snížení hmotnosti plodu (v přítomnosti mateřské toxicity) při NOEL 303krát, resp. 30krát vyšší než je expozice saxagliptinu, resp. hlavnímu metabolitu u lidí při RHD. U králíků byl tento účinek limitován na menší změny skeletu pozorované pouze v dávkách toxických pro matku (NOEL 158krát, resp. 224krát vyšší než je expozice saxagliptinu, resp. hlavnímu metabolitu u lidí při RHD). Ve studii zaměřené na prenatální a postnatální vývoj u laboratorních potkanů způsoboval saxagliptin snížení hmotnosti mláďat v dávkách toxických pro matku, při NOEL 488krát, resp. 45krát vyšších než je expozice saxagliptinu, resp. hlavnímu metabolitu u lidí při RHD. Vliv na tělesnou hmotnost mláďat byl pozorován až do 92. dne resp. 120. dne od narození u samic, resp. u samců.

#### Metformin

Neklinické údaje pro metformin získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Povidon K30

Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Oxid titaničitý (E171)

Mastek (E553b)

Žlutý oxid železitý (E172)

#### Inkoust k potisku

Šelak

Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/Al blistr.

Velikosti balení 14, 28, 56 a 60 potahovaných tablet v neperforovaných blistrech.

Vícenásobná balení obsahující 112 (2 balení po 56) a 196 (7 balení po 28) potahovaných tablet v neperforovaných blistrech.

Velikost balení 60x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 24. listopadu 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 15. července 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ  
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Německo

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA** Komboglyze 2,5 mg/850 mg potahované tablety

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Komboglyze 2,5 mg/850 mg potahované tablety  
saxagliptinum/metformini hydrochloridum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg saxagliptinum (jako hydrochlorid) a 850 mg metformini hydrochloridum.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet  
28 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet  
60 potahovaných tablet  
Vícenásobné balení: 112 (2 balení po 56) potahovaných tablet  
Vícenásobné balení: 196 (7 balení po 28) potahovaných tablet  
60x1 potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ



**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/731/001 28 potahovaných tablet  
EU/1/11/731/002 56 potahovaných tablet  
EU/1/11/731/003 60 potahovaných tablet  
EU/1/11/731/004 112 (2 balení po 56) potahovaných tablet  
EU/1/11/731/005 196 (7 balení po 28) potahovaných tablet  
EU/1/11/731/006 60x1 potahovaných tablet  
EU/1/11/731/013..14 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INTERMEDIÁRNÍM OBALU

**KRABIČKA** Komboglyze 2,5 mg/850 mg potahované tablety

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Komboglyze 2,5 mg/850 mg potahované tablety  
saxagliptinum/metformini hydrochloridum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg saxagliptinum (jako hydrochlorid) a 850 mg metformini hydrochloridum.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 potahovaných tablet. Součást vícenásobného balení, nelze prodat samostatně.  
28 potahovaných tablet. Součást vícenásobného balení, nelze prodat samostatně.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

### 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA** Komboglyze 2,5 mg/1000 mg potahované tablety

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg potahované tablety  
saxagliptinum/metformini hydrochloridum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg saxagliptinum (jako hydrochlorid) a 1000 mg metformini hydrochloridum.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet  
28 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet  
60 potahovaných tablet  
Vícenásobné balení: 112 (2 balení po 56) potahovaných tablet  
Vícenásobné balení: 196 (7 balení po 28) potahovaných tablet  
60x1 potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/731/007 28 potahovaných tablet  
EU/1/11/731/008 56 potahovaných tablet  
EU/1/11/731/009 60 potahovaných tablet  
EU/1/11/731/010..112 (2 balení po 56) potahovaných tablet  
EU/1/11/731/011..196 (7 balení po 28) potahovaných tablet  
EU/1/11/731/012..60x1 potahovaných tablet  
EU/1/11/731/014..14 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INTERMEDIÁRNÍM OBALU

**KRABIČKA** Komboglyze 2,5 mg/1000 mg potahované tablety

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg potahované tablety  
saxagliptinum/metformini hydrochloridum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg saxagliptinum (jako hydrochlorid) a 1000 mg metformini hydrochloridum.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 potahovaných tablet. Součást vícenásobného balení, nelze prodat samostatně.  
28 potahovaných tablet. Součást vícenásobného balení, nelze prodat samostatně.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

### 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY (PERFOROVANÉ/NEPERFOROVANÉ) pro Komboglyze 2,5 mg/850 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg tablety  
saxagliptin/metformin HCl

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY (PERFOROVANÉ/NEPERFOROVANÉ) pro Komboglyze 2,5 mg/1000 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg tablety  
saxagliptin/metformin HCl

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Komboglyze 2,5 mg/850 mg potahované tablety** saxagliptinum/metforminum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je přípravek Komboglyze a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Komboglyze užívat
3. Jak se přípravek Komboglyze užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Komboglyze uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Komboglyze a k čemu se používá**

Tento léčivý přípravek obsahuje dvě různé látky nazývané saxagliptin, který patří do skupiny léčivých látek nazývaných inhibitory DPP-4 (inhibitory dipeptidyl peptidázy 4)

a

metformin, který patří do skupiny léčivých látek nazývaných biguanidy.

Obě tyto látky patří do skupiny léčiv označovaných jako perorální antidiabetika.

#### **K čemu se přípravek Komboglyze používá**

Tento léčivý přípravek se používá k léčbě diabetu 2. typu („cukrovka“).

#### **Jak přípravek Komboglyze účinkuje**

Saxagliptin a metformin účinkují společně při kontrole hladiny krevního cukru. Zvyšují hladinu inzulínu po jídle. Též snižují množství cukru, který vzniká v těle. To, spolu s dietou a pohybem, napomáhá snižovat hladinu krevního cukru. Tento léčivý přípravek lze užívat samostatně nebo v kombinaci s jinými antidiabetiky, včetně inzulínu.

Ke kontrole Vaší cukrovky je třeba, vedle užívání tohoto léku, dodržovat dietu a pohybovou aktivitu. Je tedy důležité, abyste dodržoval(a) rady Vašeho lékaře nebo zdravotní sestry k dietním a pohybovým opatřením.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Komboglyze užívat**

##### **Neužívejte přípravek Komboglyze:**

- jestliže jste alergický(á) na saxagliptin, metformin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste měl(a) závažnou alergickou (hypersenzitivní) reakci na jiné podobné léčivé přípravky, které se užívají ke kontrole hladiny krevního cukru.  
Příznaky závažné alergické reakce mohou zahrnovat:

- rash (kožní vyrážka);
- červené puchýřky na Vaší kůži (podobné planým neštovicím);
- otok obličeje, rtů, jazyka a krku, které mohou způsobit obtíže při dýchání nebo polykání.
- Pokud máte tyto příznaky, přestaňte tento léčivý přípravek užívat a zavolejte ihned lékaři nebo zdravotní sestře.
- jestliže jste někdy měl(a) diabetické kóma.
- jestliže máte nekontrolovaný diabetes například se závažnou hyperglykemií (vysoká hladina glukózy v krvi), pocitem na zvracení, zvracením, průjmem, rychlým úbytkem tělesné hmotnosti, laktátovou acidózou (viz „Riziko laktátové acidózy“ níže) nebo ketoacidózou. Ketoacidóza je onemocnění, při kterém se látky označované jako „ketolátky“ hromadí v krvi, a které může vést k diabetickému prekómatu. Příznaky zahrnují bolest žaludku, rychlé a hluboké dýchání, ospalost nebo neobvyklý ovocný zápach dechu.
- pokud máte závažné zhoršení funkce ledvin nebo problémy s játry.
- jestliže jste měl(a) nedávno srdeční záchvat (infarkt) nebo srdeční selhání nebo závažné problémy s krevním oběhem nebo potíže s dýcháním, což mohou být všechno příznaky problémů se srdcem.
- jestliže máte závažnou infekci nebo jste dehydratovaný(á) (ztratil(a) jste z těla hodně vody).
- jestliže kojíte (viz též „Těhotenství a kojení“).
- jestliže pijete velké množství alkoholu (denně nebo jenom občas) (viz „Komboglyze a alkohol“).

Neužívejte tento léčivý přípravek, pokud se údaje uvedené výše vztahují také na Vás. Pokud nevíte, zeptejte se lékaře nebo lékárníka dříve než začnete užívat tento léčivý přípravek.

## **Upozornění a opatření**

### **Riziko laktátové acidózy**

Přípravek Komboglyze může způsobit velmi vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza, zvláště pokud Vaše ledviny nefungují správně. Riziko vzniku laktátové acidózy se také zvyšuje při nekontrolovaném diabetu, závažných infekcích, dlouhodobém hladovění nebo požívání alkoholu, dehydrataci (viz další informace níže), onemocněních jater a jakýchkoli stavech, při kterých dochází ke sníženému zásobení kyslíkem v některé části těla (jako při akutním závažném onemocnění srdce).

Pokud se Vás týká některý z výše uvedených stavů, promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

**Ukončete užívání přípravku Komboglyze na krátkou dobu, pokud máte onemocnění, které může souviset s dehydratací** (významná ztráta tělesných tekutin), jako při silném zvracení, průjmu, horečce, vystavení teplu nebo pokud pijete méně než normálně. Promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

**Ukončete užívání přípravku Komboglyze a kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost, pokud se u Vás objeví některé příznaky laktátové acidózy**, protože tento stav může vést ke kómatu.

Mezi příznaky laktátové acidózy patří:

- zvracení,
- bolest žaludku (bolest břicha),
- svalové křeče,
- celkový pocit nevolnosti se závažnou únavou,
- problémy s dýcháním,
- snížení tělesné teploty a srdečního tepu.

Laktátová acidóza je zdravotní stav, který vyžaduje naléhavé ošetření a musí být léčena v nemocnici.

Poradte se s lékařem nebo lékárníkem dříve než začnete užívat Komboglyze:

- jestliže máte diabetes (cukrovku) 1. typu (Vaše tělo nevytváří inzulín). Tento léčivý přípravek se v tomto případě nemá užívat.

- jestliže jste měl(a) nebo máte onemocnění slinivky břišní.
- pokud užíváte inzulín nebo antidiabetika známá jako „sulfonylmočovina“, lékař může snížit dávku inzulínu nebo sulfonylmočoviny, pokud budete užívat kterýkoli z těchto léků spolu s tímto léčivým přípravkem, aby zabránil nízké hladině cukru v krvi.
- jestliže jste alergický(á) na jiné látky používané ke kontrole hladiny cukru v krvi.
- jestliže máte problémy nebo užíváte léky, které mohou snižovat obranné schopnosti Vašeho těla proti infekcím.
- jestliže Vám někdy selhávalo srdce nebo máte jiná rizika pro vývoj srdečního selhání jako je porucha funkce ledvin. Váš lékař Vám poradí ohledně známek a příznaků srdečního selhání. Měl(a) byste volat lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře ihned, jakmile zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků. Příznaky mohou zahrnovat stupňující se dušnost, rychlý nárůst tělesné hmotnosti a otok kotníků (otok chodidel), ale neomezují se pouze na ně.

Pokud budete podstupovat velkou operaci, musíte ukončit užívání přípravku Komboglyze v období během tohoto zákroku a určitou dobu po něm. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Komboglyze ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Diabetické kožní léze (poruchy kůže) jsou častou komplikací diabetu. U saxagliptinu a některých dalších antidiabetik ze stejné skupiny jako saxagliptin byla pozorována vyrážka. Dodržujte rady, které Vám k péči o pokožku a nohy dal Váš lékař nebo zdravotní sestra.

Pokud se údaje uvedené výše vztahují také na Vás nebo pokud se potřebujete poradit, obraťte se na lékaře nebo lékárníka ještě předtím, než začnete užívat tento léčivý přípravek.

### **Kontrolní vyšetření ledvin**

Během léčby tímto léčivým přípravkem bude Váš lékař provádět kontrolu funkce ledvin minimálně jednou ročně nebo častěji, pokud jste ve vyšším věku a/nebo pokud máte zhoršenou funkci ledvin.

### **Děti a dospívající**

Přípravek Komboglyze není určen dětem a dospívajícím do 18 let. Není známo, zda je tento přípravek bezpečný a účinný, pokud je podáván dětem a dospívajícím do 18 let.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Komboglyze**

Pokud Vám musí být podána injekce do žíly s kontrastní látkou, která obsahuje jód, například při vyšetření pomocí RTG nebo skenu, musíte užívání přípravku Komboglyze ukončit před nebo v době podání injekce. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Komboglyze ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Může být nutné častější provádění vyšetření glukózy v krvi a funkce ledvin nebo Váš lékař může upravit dávkování přípravku Komboglyze. Je zvláště důležité uvést následující:

- cimetidin k léčbě žaludečních problémů.
- ketokonazol k léčbě plísňových onemocnění.
- bronchodilatancia (beta-2-agonisté) k léčbě astmatu.
- diltiazem k léčbě vysokého krevního tlaku.
- rifampicin – antibiotikum k léčbě infekcí jako je tuberkulóza.
- kortikoidy k léčbě zánětů např. u astmatu nebo zánětu kloubů.
- karbamazepin, fenobarbital nebo fenytoin k léčbě křečí nebo dlouhodobé bolesti.
- léky, které zvyšují tvorbu moči (diuretika).
- léky, které se používají k léčbě bolesti a zánětu (nesteroidní protizánětlivé léky a inhibitory COX-2, jako je ibuprofen a celecoxib).
- určité léky k léčbě vysokého krevního tlaku (ACE inhibitory a blokátory receptoru pro angiotenzin II).
- 

Pokud se údaje uvedené výše vztahují také na Vás nebo pokud se potřebujete poradit, obraťte se na lékaře nebo lékárníka ještě předtím, než začnete užívat tento léčivý přípravek.

### **Přípravek Komboglyze a alkohol**

Během užívání přípravku Komboglyze se vyhněte nadměrné konzumaci alkoholu, protože to může zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod „Upozornění a opatření“).

### **Těhotenství a kojení**

Neužívejte tento léčivý přípravek, pokud jste těhotná nebo můžete být těhotná. Komboglyze může ovlivnit Vaše dítě.

Neužívejte Komboglyze, pokud kojíte nebo plánujete kojit. Metformin se u lidí v malém množství vylučuje do mateřského mléka.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem předtím, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Saxagliptin a metformin mají zanedbatelný vliv na schopnost řídit dopravní prostředek nebo obsluhovat přístroje. Hypoglykemie může ovlivnit Vaši schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje nebo pracovat s bezpečnou oporou a při užívání tohoto přípravku existuje riziko hypoglykemie, pokud se tento přípravek užívá v kombinaci s jinými léčivými přípravky známými tím, že vyvolávají hypoglykémii, např. inzulin a sulfonylmočoviny.

## **3. Jak se přípravek Komboglyze užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud Vám lékař předepsal tento léčivý přípravek společně se sulfonylmočovinou nebo s inzulinem, užívejte tento další přípravek přesně podle rady svého lékaře, abyste dosáhl(a) co nejlepších výsledků s ohledem na své zdraví.

### **Kolik tablet užívat**

- Dávka přípravku Komboglyze závisí na Vašem zdravotním stavu a na dávce metforminu, kterou nyní užíváte a/nebo dávce v tabletách s metforminem a saxagliptinem. Váš lékař určí, jakou dávku Komboglyze budete užívat.
- Doporučená dávka je jedna tableta dvakrát denně.

### **Jak se tento přípravek užívá**

- Přípravek užívejte ústy.
- Přípravek užívejte v průběhu jídla, abyste omezil(a) riziko podráždění žaludku.

### **Dieta a pohybová aktivita**

Ke kontrole Vaší cukrovky je třeba, abyste stále dodržoval(a) dietu a pohybovou aktivitu, i když užíváte tento lék. Je tedy důležité řídit se pokyny Vašeho lékaře nebo zdravotní sestry ohledně dietních opatření a pohybové aktivity. Zvláště důležité je dodržovat dietu ke kontrole tělesné hmotnosti diabetika i v době, kdy užíváte tento léčivý přípravek.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Komboglyze, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více tablet Komboglyze než jste měl(a), informujte lékaře nebo navštivte nemocnici. Vezměte svůj lék s sebou.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Komboglyze**

- Jestliže jste zapomněl(a) užít tento léčivý přípravek, užíjte lék, jakmile si vzpomenete. Pokud se však již blíží čas další pravidelné dávky, vynechte opomenutou dávku a pokračujte normálně až další pravidelnou dávkou.
- Nezdvójnasobujte následující dávku tohoto léčivého přípravku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže přestanete užívat přípravek Komboglyze**

Užívejte tento léčivý přípravek, dokud Vám lékař neřekne, abyste s užíváním přestal(a). To Vám pomůže udržovat hladinu cukru v krvi pod kontrolou.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Pokud zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků, přestaňte užívat tento léčivý přípravek a okamžitě vyhledejte lékaře:**

- **laktátová acidóza**, přípravek Komboglyze může způsobit velmi vzácný (může postihnout až 1 uživatele z 10 000), ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza (viz bod „Upozornění a opatření“). Pokud k tomu dojde, musíte **okamžitě ukončit užívání přípravku Komboglyze a kontaktovat lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost**, protože laktátová acidóza může vést ke kómatu.
- **silná a vytrvalá bolest břicha** (v oblasti žaludku), která se může šířit až do zad, doprovázená nevolností a zvracením, neboť může jít o projevy zánětu slinivky břišní (pankreatitidy).

Měl(a) byste volat lékaři, pokud se dostaví následující nežádoucí účinek:

- silná bolest kloubů.

#### **Další nežádoucí účinky přípravku Komboglyze zahrnují:**

Časté (může se objevit až u 1 z 10 lidí)

- bolest hlavy
- bolest svalů
- nevolnost a nechutenství (dyspepsie)
- infekce močových cest
- infekce horních cest dýchacích
- zánět v nose nebo krku jako při nachlazení nebo bolavém krku
- zánět žaludku (gastritida) nebo střeva, někdy způsobené infekcí (gastroenteritida)
- infekce vedlejších nosních dutin, někdy doprovázené bolestí nebo pocitem plnosti za tváří a okem (sinusitida)
- plynatost
- závratě
- únava

Méně časté (může se objevit až u 1 ze 100 lidí)

- bolest kloubů
- problémy se ztopořením penisu (erekce) či udržením erekce (erektilní dysfunkce)

#### **Nežádoucí účinky pozorované při užívání samotného saxagliptinu:**

Časté

- závratě
- únava

U některých pacientů se objevila zácpa s neznámou frekvencí (z dostupných údajů nelze určit), pokud byl saxagliptin užíván samotný nebo v kombinaci.

U některých pacientů bylo pozorováno mírné snížení počtu jednoho typu bílých krvinek (lymfocytů) při vyšetření krve, pokud byl saxagliptin užíván samotný nebo v kombinaci. V průběhu užívání saxagliptinu někteří pacienti udávali vyrážku (rash) a kožní reakce (přecitlivělost).

V průběhu peregistračního používání saxagliptinu byly hlášeny další nežádoucí účinky, které zahrnovaly závažné alergické reakce (anafylaxi), otok obličeje, rtů, jazyka a krku, které mohou vyvolat obtíže s dýcháním a polykáním. Pokud se u Vás dostaví alergická reakce, přestaňte tento léčivý přípravek užívat a zavolejte ihned lékaři. Váš lékař může předepsat lék k léčbě alergické reakce a jiný lék k léčbě Vaší cukrovky.

#### **Nežádoucí účinky pozorované při užívání samotného metforminu:**

Velmi časté (může se objevit u více než 1 z 10 lidí)

- nevolnost, zvracení
- průjem nebo bolest břicha
- ztráta chuti k jídlu

Časté

- kovová chuť v ústech

Velmi vzácné

- snížení hladiny vitamínu B<sub>12</sub>
- problémy s játry (zánět jater)
- zčervenání kůže (rash) nebo svědění kůže

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Komboglyze uchovávat**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na blistru a na krabičce za EXP nebo Použitelné do:. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že balení je poškozené nebo nese známky narušeného obalu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Komboglyze obsahuje**

- Léčivými látkami jsou saxagliptinum a metformini hydrochloridum.

Jedna potahovaná tableta obsahuje saxagliptinum 2,5 mg (jako hydrochlorid) a metformini hydrochloridum 850 mg.



Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou:

- Jádru tablety: povidon K30, magnesium-stearát.
- Potahová vrstva: polyvinylalkohol, makrogol 3350, oxid titaničitý (E171), mastek (E553b), červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172).
- Inkoust k potisku: šelak, hlinitý lak indigokarmínu (E132).

#### **Jak přípravek Komboglyze vypadá a co obsahuje toto balení**

- Komboglyze 2,5 mg/850 mg potahované tablety („tablety“) jsou světle hnědé až hnědé kulaté tablety označené na jedné straně 2.5/850 a na druhé straně „4246“ modrým inkoustem.
- Přípravek Komboglyze je dostupný v hliníkových laminovaných blistrech. Velikosti balení jsou 14, 28, 56 a 60 potahovaných tablet v neperforovaných blistrech, vícenásobná balení obsahující 112 (2 balení po 56) a 196 (7 balení po 28) potahovaných tablet v neperforovaných blistrech a 60x1 potahovaných tablet v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

#### **Výrobce**

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Německo

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija****Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Komboglyze 2,5 mg/1000 mg potahované tablety saxagliptinum/metforminum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je přípravek Komboglyze a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Komboglyze užívat
3. Jak se přípravek Komboglyze užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Komboglyze uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Komboglyze a k čemu se používá**

Tento léčivý přípravek obsahuje dvě různé látky nazývané saxagliptin, který patří do skupiny léčivých látek nazývaných inhibitory DPP-4 (inhibitory dipeptidyl peptidázy 4)

a metformin, který patří do skupiny léčivých látek nazývaných biguanidy.

Obě tyto látky patří do skupiny léčiv označovaných jako perorální antidiabetika.

#### **K čemu se Komboglyze používá**

Tento léčivý přípravek se používá k léčbě diabetu 2. typu („cukrovka“).

#### **Jak Komboglyze účinkuje**

Saxagliptin a metformin účinkují společně při kontrole hladiny krevního cukru. Zvyšují hladinu inzulínu po jídle. Též snižují množství cukru, který vzniká v těle. To, spolu s dietou a pohybem, napomáhá snižovat hladinu krevního cukru. Tento léčivý přípravek lze užívat samostatně nebo v kombinaci s jinými antidiabetiky včetně inzulínu.

Ke kontrole Vaší cukrovky je třeba, vedle užívání tohoto léku, dodržovat dietu a pohybovou aktivitu. Je tedy důležité, abyste dodržoval(a) rady Vašeho lékaře nebo zdravotní sestry k dietním a pohybovým opatřením.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Komboglyze užívat**

##### **Neužívejte přípravek Komboglyze:**

- jestliže jste alergický(á) na saxagliptin, metformin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
  - jestliže jste měl(a) závažnou alergickou (hypersenzitivní) reakci na jiné podobné léčivé přípravky, které se užívají ke kontrole hladiny krevního cukru.
- Příznaky závažné alergické reakce mohou zahrnovat:

- rash (kožní vyrážka);
- červené puchýřky na Vaší kůži (podobné planým neštovicím);
- otok obličeje, rtů, jazyka a krku, které mohou způsobit obtíže při dýchání nebo polykání.

Pokud máte tyto příznaky, přestaňte tento léčivý přípravek užívat a zavolejte ihned lékaři nebo zdravotní sestře.

- jestliže jste někdy měl(a) diabetické kóma.
- jestliže máte nekontrolovaný diabetes například se závažnou hyperglykemií (vysoká hladina glukózy v krvi), pocitem na zvracení, zvracením, průjemem, rychlým úbytkem tělesné hmotnosti, laktátovou acidózou (viz „Riziko laktátové acidózy“ níže) nebo ketoacidózou. Ketoacidóza je onemocnění, při kterém se látky označované jako „ketolátky“ hromadí v krvi, a které může vést k diabetickému prekómatu. Příznaky zahrnují bolest žaludku, rychlé a hluboké dýchání, ospalost nebo neobvyklý ovocný zápach dechu.
- jestliže jste měl(a) „diabetickou ketoacidózu“ – problém, který může u cukrovky nastat. Příznaky zahrnují rychlou ztrátu tělesné hmotnosti, nevolnost a zvracení.
- pokud máte závažné zhoršení funkce ledvin nebo problémy s játry.
- jestliže jste měl(a) nedávno srdeční záchvat (infarkt) nebo srdeční selhání nebo závažné problémy s krevním oběhem nebo potíže s dýcháním, což mohou být všechno příznaky problémů se srdcem.
- jestliže máte závažnou infekci nebo jste dehydratovaný(á) (ztratil(a) jste z těla hodně vody).
- jestliže kojíte (viz též „Těhotenství a kojení“).
- jestliže pijete velké množství alkoholu (denně nebo jenom občas) (viz „Komboglyze a alkohol“).

Neužívejte tento léčivý přípravek, pokud se údaje uvedené výše vztahují také na Vás. Pokud nevíte, zeptejte se lékaře nebo lékárníka dříve než začnete užívat tento léčivý přípravek.

## **Upozornění a opatření**

### **Riziko laktátové acidózy**

Přípravek Komboglyze může způsobit velmi vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza, zvláště pokud Vaše ledviny nefungují správně. Riziko vzniku laktátové acidózy se také zvyšuje při nekontrolovaném diabetu, závažných infekcích, dlouhodobém hladovění nebo požívání alkoholu, dehydrataci (viz další informace níže), onemocněních jater a jakýchkoli stavech, při kterých dochází ke sníženému zásobení kyslíkem v některé části těla (jako při akutním závažném onemocnění srdce).

Pokud se Vás týká některý z výše uvedených stavů, promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

**Ukončete užívání přípravku Komboglyze na krátkou dobu, pokud máte onemocnění, které může souviset s dehydratací** (významná ztráta tělesných tekutin), jako při silném zvracení, průjmu, horečce, vystavení teplu nebo pokud pijete méně než normálně. Promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

**Ukončete užívání přípravku Komboglyze a kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost, pokud se u Vás objeví některé příznaky laktátové acidózy**, protože tento stav může vést ke kómatu.

Mezi příznaky laktátové acidózy patří:

- zvracení,
- bolest žaludku (bolest břicha),
- svalové křeče,
- celkový pocit nevolnosti se závažnou únavou,
- problémy s dýcháním,
- snížení tělesné teploty a srdečního tepu.

Laktátová acidóza je zdravotní stav, který vyžaduje naléhavé ošetření a musí být léčena v nemocnici.

Poradte se s lékařem nebo lékárníkem dříve než začnete užívat Komboglyze:

- jestliže máte diabetes (cukrovku) 1. typu (Vaše tělo nevytváří inzulin). Tento léčivý přípravek se v tomto případě nemá užívat.
- jestliže jste měl(a) nebo máte onemocnění slinivky břišní.
- pokud užíváte inzulin nebo antidiabetika známá jako „sulfonylmočovina“, lékař může snížit dávku inzulinu nebo sulfonylmočoviny, pokud budete užívat kterékoli z těchto léků spolu s tímto léčivým přípravkem, aby zabránil nízké hladině cukru v krvi.
- jestliže jste alergický(á) na jiné látky používané ke kontrole hladiny cukru v krvi.
- jestliže máte problémy nebo užíváte léky, které mohou snižovat obranné schopnosti Vašeho těla proti infekcím.
- jestliže Vám někdy selhávalo srdce nebo máte jiná rizika pro vývoj srdečního selhání jako je porucha funkce ledvin. Váš lékař Vám poradí ohledně známek a příznaků srdečního selhání. Měl(a) byste volat lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře ihned, jakmile zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků. Příznaky mohou zahrnovat stupňující se dušnost, rychlý nárůst tělesné hmotnosti a otok kotníků (otok chodidel), ale neomezují se pouze na ně.

Pokud budete podstupovat velkou operaci, musíte ukončit užívání přípravku Komboglyze v období během tohoto zákroku a určitou dobu po něm. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Komboglyze ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Diabetické kožní léze (poruchy kůže) jsou častou komplikací diabetu. U saxagliptinu a některých dalších antidiabetik ze stejné skupiny jako saxagliptin byla pozorována vyrážka. Dodržujte rady, které Vám k péči o pokožku a nohy dal Váš lékař nebo zdravotní sestra.

Pokud se údaje uvedené výše vztahují také na Vás nebo pokud se potřebujete poradit, obraťte se na lékaře nebo lékárníka ještě předtím, než začnete užívat tento léčivý přípravek.

#### **Kontrolní vyšetření ledvin**

Během léčby přípravkem Komboglyze bude Váš lékař provádět kontrolu funkce ledvin minimálně jednou ročně nebo častěji, pokud jste ve vyšším věku a/nebo pokud máte zhoršenou funkci ledvin.

#### **Děti a dospívající**

Přípravek Komboglyze není určen dětem a dospívajícím do 18 let. Není známo, zda je tento přípravek bezpečný a účinný, pokud je podáván dětem a dospívajícím do 18 let.

#### **Další léčivé přípravky a přípravek Komboglyze**

Pokud Vám musí být podána injekce do žíly s kontrastní látkou, která obsahuje jód, například při vyšetření pomocí RTG nebo skenu, musíte užívání přípravku Komboglyze ukončit před nebo v době podání injekce. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Komboglyze ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Může být nutné častější provádění vyšetření glukózy v krvi a funkce ledvin nebo Váš lékař může upravit dávkování přípravku Komboglyze. Je zvláště důležité uvést následující:

- cimetidin k léčbě žaludečních problémů.
- ketokonazol k léčbě plísňových onemocnění.
- bronchodilatancia (beta-2-agonisté) k léčbě astmatu.
- diltiazem k léčbě vysokého krevního tlaku.
- rifampicin – antibiotikum k léčbě infekcí jako je tuberkulóza.
- kortikoidy k léčbě zánětů např. u astmatu nebo zánětu kloubů.
- karbamazepin, fenobarbital nebo fenytoin k léčbě křečí nebo dlouhodobé bolesti.
- léky, které zvyšují tvorbu moči (diuretika).
- léky, které se používají k léčbě bolesti a zánětu (nesteroidní protizánětlivé léky a inhibitory COX-2, jako je ibuprofen a celecoxib).
- určité léky k léčbě vysokého krevního tlaku (ACE inhibitory a blokátory receptoru pro angiotenzin II).

Pokud se údaje uvedené výše vztahují také na Vás nebo pokud se potřebujete poradit, obraťte se na lékaře nebo lékárníka ještě předtím, než začnete užívat tento léčivý přípravek.

### **Přípravek Komboglyze a alkohol**

Během užívání přípravku Komboglyze se vyhněte nadměrné konzumaci alkoholu, protože to může zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod „Upozornění a opatření“).

V průběhu léčby tímto léčivým přípravkem nepijte alkohol, neboť alkohol může zvýšit riziko laktátové acidózy (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

### **Těhotenství a kojení**

Neužívejte tento léčivý přípravek, pokud jste těhotná nebo můžete být těhotná. Komboglyze může ovlivnit Vaše dítě.

Neužívejte tento léčivý přípravek, pokud kojíte nebo plánujete kojit. Metformin se u lidí v malém množství vylučuje do mateřského mléka.

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem předtím, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Saxagliptin a metformin mají zanedbatelný vliv na schopnost řídit dopravní prostředek nebo obsluhovat přístroje. Hypoglykemie může ovlivnit Vaši schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje nebo pracovat s bezpečnou oporou a při užívání tohoto přípravku existuje riziko hypoglykemie, pokud se tento přípravek užívá v kombinaci s jinými léčivými přípravky známými tím, že vyvolávají hypoglykemií, např. inzulin a sulfonylmočoviny.

## **3. Jak se přípravek Komboglyze užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud Vám lékař předepsal tento léčivý přípravek společně se sulfonylmočovinou nebo s inzulinem, užívejte Komboglyze přesně podle rady svého lékaře, abyste dosáhl(a) co nejlepších výsledků s ohledem na své zdraví.

### **Kolik tablet užívat**

- Dávka tohoto léčivého přípravku závisí na Vašem zdravotním stavu a na dávce metforminu, kterou nyní užíváte a/nebo dávce v tabletách s metforminem a saxagliptinem. Váš lékař určí, jakou dávku tohoto léčivého přípravku budete užívat.
- Doporučená dávka je jedna tableta dvakrát denně.

### **Jak se tento přípravek užívá**

- Přípravek užívejte ústy.
- Přípravek užívejte v průběhu jídla, abyste omezil(a) riziko podráždění žaludku.

### **Dieta a pohybová aktivita**

Ke kontrole Vaší cukrovky je třeba, abyste stále dodržoval(a) dietu a pohybovou aktivitu i když užíváte tento lék. Je tedy důležité řídit se pokyny Vašeho lékaře nebo zdravotní sestry ohledně dietních opatření a pohybové aktivity. Zvláště důležité je dodržovat dietu ke kontrole tělesné hmotnosti diabetika i v době, kdy užíváte tento léčivý přípravek.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Komboglyze, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více tablet Komboglyze než jste měl(a), informujte lékaře nebo navštivte nemocnici. Vezměte svůj lék s sebou.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Komboglyze**

- Jestliže jste zapomněl(a) užít tento léčivý přípravek, užijte lék, jakmile si vzpomenete. Pokud se však již blíží čas další pravidelné dávky, vynechte opomenutou dávku a pokračujte normálně až další pravidelnou dávkou.
- Nezdvojnásobujte následující dávku tohoto léčivého přípravku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### **Jestliže přestanete užívat přípravek Komboglyze**

Užívejte Komboglyze, dokud Vám lékař neřekne, abyste s užíváním přestal(a). To Vám pomůže udržovat hladinu cukru v krvi pod kontrolou.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i Komboglyze nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Pokud zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků, přestaňte užívat tento léčivý přípravek a okamžitě vyhledejte lékaře:**

- **laktátová acidóza**, přípravek Komboglyze může způsobit velmi vzácný (může postihnout až 1 uživatele z 10 000), ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza (viz bod „Upozornění a opatření“). Pokud k tomu dojde, musíte **okamžitě ukončit užívání přípravku Komboglyze a kontaktovat lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost**, protože laktátová acidóza může vést ke kómatu.
- **silná a vytrvalá bolest břicha** (v oblasti žaludku), která se může šířit až do zad, doprovázená nevolností a zvracením, neboť může jít o projevy zánětu slinivky břišní (pankreatitidy).

Měl(a) byste volat lékaři, pokud se dostaví následující nežádoucí účinek:

- silná bolest kloubů.

**Další nežádoucí účinky přípravku Komboglyze zahrnují:**

Časté (může se objevit až u 1 z 10 lidí)

- bolest hlavy
- bolest svalů
- nevolnost a nechutenství (dyspepsie)
- infekce močových cest
- infekce horních cest dýchacích
- zánět v nose nebo krku jako při nachlazení nebo bolavém krku
- zánět žaludku (gastritida) nebo střeva, někdy způsobené infekcí (gastroenteritida)
- infekce vedlejších nosních dutin, někdy doprovázené bolestí nebo pocitem plnosti za tváří a okem (sinusitida)
- plynatost
- závratě
- únava

Méně časté (může se objevit až u 1 ze 100 lidí)

- bolest kloubů
- problémy se ztopořením penisu (erekce) či udržením erekce (erektilní dysfunkce)

**Nežádoucí účinky pozorované při užívání samotného saxagliptinu:**

Časté

- závratě
- únava



U některých pacientů se objevila zácpa s neznámou frekvencí (z dostupných údajů nelze určit), pokud byl saxagliptin užíván samotný nebo v kombinaci.

U některých pacientů bylo pozorováno mírné snížení počtu jednoho typu bílých krvinek (lymfocytů) při vyšetření krve, pokud byl saxagliptin užíván samotný nebo v kombinaci. V průběhu užívání saxagliptinu někteří pacienti udávali vyrážku (rash) a kožní reakce (přecitlivělost).

V průběhu poregistračního používání saxagliptinu byly hlášeny další nežádoucí účinky, které zahrnovaly závažné alergické reakce (anafylaxi), otok obličeje, rtů, jazyka a krku, které mohou vyvolat obtíže s dýcháním a polykáním. Pokud se u Vás dostaví alergická reakce, přestaňte tento léčivý přípravek užívat a zavolejte ihned lékaři. Váš lékař může předepsat lék k léčbě alergické reakce a jiný lék k léčbě Vaší cukrovky.

#### **Nežádoucí účinky pozorované při užívání samotného metforminu:**

Velmi časté (může se objevit u více než 1 z 10 lidí)

- nevolnost, zvracení
- průjem nebo bolest břicha
- ztráta chuti k jídlu

Časté

- kovová chuť v ústech

Velmi vzácné

- snížení hladiny vitamínu B<sub>12</sub>
- problémy s játry (zánět jater)
- ččervenání kůže (rash) nebo svědění kůže

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Komboglyze uchovávat**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na blistru a na krabičce za EXP nebo Použitelné do:. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že balení je poškozené nebo nese známky narušeného obalu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Komboglyze obsahuje**

- Léčivými látkami jsou saxagliptinum a metformini hydrochloridum.

Jedna potahovaná tableta obsahuje saxagliptinum 2,5 mg (jako hydrochlorid) a metformini hydrochloridum 1000 mg.

Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou:

- Jádru tablety: povidon K30, magnesium-stearát.
- Potahová vrstva: polyvinylalkohol, makrogol 3350, oxid titaničitý (E171), mastek (E553b), žlutý oxid železitý (E172).
- Inkoust k potisku: šelak, hlinitý lak indigokarmínu (E132).

#### **Jak přípravek Komboglyze vypadá a co obsahuje toto balení**

- Komboglyze 2,5 mg/1000 mg potahované tablety („tablety“) jsou bledě žluté až světle žluté oválné tablety označené na jedné straně 2.5/1000 a na druhé straně „4247“ modrým inkoustem.
- Přípravek Komboglyze je dostupný v hliníkových laminovaných blistrech. Velikosti balení jsou 14, 28, 56 a 60 potahovaných tablet v neperforovaných blistrech, vícenásobná balení obsahující 112 (2 balení po 56) a 196 (7 balení po 28) potahovaných tablet v neperforovaných blistrech a 60x1 potahovaných tablet v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

#### **Výrobce**

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Německo

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija****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 22245 73 01

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

