

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 2,5 mg saksagliptina (u obliku saksagliptinklorida) i 850 mg metforminklorida.

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 2,5 mg saksagliptina (u obliku saksagliptinklorida) i 1000 mg metforminklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete

Svijetlosmeđe do smeđe, bikonveksne, okrugle, filmom obložene tablete koje imaju plavom tintom otisnutu oznaku „2.5/850“ na jednoj i „4246“ na drugoj strani.

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Blijedožute do svijetložute, bikonveksne, ovalne, filmom obložene tablete koje imaju plavom tintom otisnutu oznaku „2.5/1000“ na jednoj i „4247“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Komboglyze je indiciran u odraslih sa šećernom bolesti tipa 2 kao dodatak dijeti i tjelovježbi za poboljšanje kontrole glikemije:

- u bolesnika u kojih glikemija nije odgovarajuće kontrolirana najvećom podnošljivom dozom samog metformina
- u kombinaciji sa ostalim lijekovima za liječenje šećerne bolesti, uključujući inzulin, u bolesnika koji nisu odovarajuće kontrolirani metforminom i tim lijekovima (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1 za dostupne podatke različitim kombinacijama).
- u bolesnika koji se već liječe kombinacijom odvojenih tableta saksagliptina i metformina

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli s normalnom funkcijom bubrega ($GFR \geq 90$ ml/min)

Za bolesnike u kojih je glikemija neodgovarajuće kontrolirana monoterapijom najvišom podnošljivom dozom metformina

Bolesnici u kojih je glikemija neodgovarajuće kontrolirana samim metforminom moraju primati dozu ovog lijeka istovjetnu ukupnoj dnevnoj dozi od 5 mg saksagliptina, primijenjenoj u dozi od 2,5 mg dvaput na dan, uz dotadašnju dozu metformina.

Za bolesnike koji su do sada uzimali zasebne tablete saksagliptina i metformina

Bolesnici koji su do sada uzimali zasebne tablete saksagliptina i metformina trebaju primati dotadašnje doze saksagliptina i metformina.

Za bolesnike u kojih je glikemija neodgovarajuće kontrolirana dvojnomo kombiniranom terapijom inzulinom i metforminom ili za bolesnike u kojih je glikemija kontrolirana trojnomo kombiniranom terapijom inzulinom te metforminom i saksagliptinom u zasebnim tabletama

Doza ovog lijeka mora biti 2,5 mg saksagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza od 5 mg) uz dozu metformina sličnu dotadašnjoj. Kad se ovaj lijek uzima u kombinaciji s inzulinom, možda će biti potrebno smanjiti dozu inzulina kako bi se umanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Za bolesnike u kojih je glikemija neodgovarajuće kontrolirana dvojnomo kombiniranom terapijom sulfonilurejom i metforminom ili za bolesnike koji prelaze s trojne kombinirane terapije saksagliptinom, metforminom i sulfonilurejom u zasebnim tabletama.

Doza ovog lijeka treba biti 2,5 mg saksagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza od 5 mg) uz dozu metformina sličnu dotadašnjoj. Kad se ovaj lijek uzima u kombinaciji sa sulfonilurejom, možda će biti potrebno smanjiti dozu sulfonilureje kako bi se umanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Za bolesnike u kojih je glikemija neodgovarajuće kontrolirana dvojnomo kombiniranom terapijom dapagliflozinom i metforminom ili za bolesnike koji prelaze s trojne kombinirane terapije saksagliptinom, metforminom i dapagliflozinom u zasebnim tabletama.

Doza ovog lijeka treba biti 2,5 mg saksagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza od 5 mg) uz dozu metformina sličnu dotadašnjoj.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 60-89 ml/min).

GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

Maksimalnu dnevnu dozu metformina treba po mogućnosti podijeliti u 2-3 dnevne doze. Čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4) potrebno je provjeriti prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina u bolesnika s GFR<60 ml/min.

Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Komboglyze, potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije.

Tablica 1. Doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

GFR ml/min	metformin	saksagliptin
60-89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.	Maksimalna ukupna dnevna doza je 5 mg.
45-59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Maksimalna ukupna dnevna doza je 5 mg.
30-44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Maksimalna ukupna dnevna doza je 2,5 mg.
<30	Metformin je kontraindiciran	Maksimalna ukupna dnevna doza je 2,5 mg.

Oštećenje funkcije jetre

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Starije osobe (≥ 65 godina)

Budući da se metformin i saksagliptin izlučuju putem bubrega, ovaj lijek se mora primjenjivati uz oprez u starijih bolesnika. Potrebno je kontrolirati bubrežnu funkciju radi sprječavanja laktacidoze povezane s metforminom, pogotovo u starijih osoba (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u djece i adolescenata od rođenja do < 18 godina starosti nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Komboglyze se mora uzimati dvaput na dan s obrokom kako bi se ublažile gastrointestinalne nuspojave povezane s metforminom.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, ili onih koji u anamnezi imaju tešku reakciju preosjetljivosti, uključujući anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok ili angioedem na neki od inhibitora dipeptidil peptidaze-4 (DPP4) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8);
- bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza);
- dijabetička pretkoma;
- teško zatajenje bubrega (GFR<30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2);
- akutna stanja koja mogu utjecati na funkciju bubrega kao što su:
 - dehidracija,
 - teška infekcija,
 - šok;
- akutna ili kronična bolest koja može izazvati hipoksiju tkiva kao što je:
 - zatajenje srca ili dišnog sustava,
 - nedavni infarkt miokarda,
 - šok;
- oštećenje funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5);
- akutno trovanje alkoholom, alkoholizam (vidjeti dio 4.5);
- u vrijeme dojenja (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Komboglyze se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 niti za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Akutni pankreatitis

Primjena DPP-4 inhibitora povezuje se s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Bolesnike treba informirati o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa: uporni jaki bolovi u abdomenu. Posumnja li se na pankreatitis, treba prestati uzimati ovaj lijek; ako je akutni pankreatitis potvrđen, ovaj lijek se ne smije ponovno početi uzimati. Potrebna je oprez kod bolesnika s pankreatitisom u povijesti bolesti.

Nakon stavljanja saksagliptina u promet, među spontano prijavljenim nuspojavama zabilježen je akutni pankreatitis.

Laktacidoza

Laktacidoza, vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu lijeka Komboglyze i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL-ovi). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati lijek Komboglyze i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi su sniženi pH krvi (<7,35), povišene razine laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep i omjer laktata/piruvata.

Bubrežna funkcija

Budući da se metformin izlučuje putem bubrega, bubrežnu funkciju treba procijeniti:

- prije početka liječenja i redovito nakon toga (vidjeti dijelove 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).
- barem 2 do 4 puta godišnje u bolesnika čija je razina brzine glomerularne filtracije (GFR) blizu razine umjerenog oštećenja funkcije, te u starijih bolesnika.
- u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, koji imaju $GFR \geq 30$ to < 45 ml/min, kada nisu prisutna druga stanja koja mogu povećati rizik od laktacidoze, doza je 2,5 mg/1000 mg ili 2,5 mg/850 mg jedanput dnevno. Ne preporučuje se započinjanje liječenja u tih bolesnika. Liječenje se može nastaviti u dobro informiranih bolesnika uz pomno praćenje.
- Metformin je kontraindiciran u bolesnika s $GFR < 30$ ml/min i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega, vidjeti dio 4.3).

U starijih osoba smanjena bubrežna funkcija je česta i nema simptoma. Poseban oprez nužan je u situacijama u kojima bi bubrežna funkcija mogla biti oslabljena, primjerice kada se uvodi liječenje antihipertenzivima ili diureticima, odnosno započinje s primjenom NSAIL-a.

Kirurški zahvat

Lijek Komboglyze se mora prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Lijek Komboglyze se treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2 i 4.5.

Poremećaji kože

U nekliničkim toksikološkim ispitivanjima saksagliptina prijavljene su ulcerozne i nekrotične lezije kože na ekstremitetima majmuna (vidjeti dio 5.3). U kliničkim ispitivanjima nije opažena povećana učestalost kožnih lezija. Nakon stavljanja u promet lijekova iz skupine inhibitora DPP4 prijavljen je osip. Osip je zabilježen i kao nuspojava saksagliptina (vidjeti dio 4.8). Stoga se u sklopu redovite skrbi o bolesniku sa šećernom bolešću preporučuje pratiti eventualne poremećaje kože, poput mjehurića, ulceracija ili osipa.

Bulozni pemfigoid

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet kod primjene inhibitora DPP-4, uključujući saksagliptin, prijavljeni su slučajevi buloznog pemfigoida koji je doveo do hospitalizacije. Kod prijavljenih slučajeva bolesnici su obično odgovorili na topikalno ili sistemsko immunosupresivno liječenje i prekid primjene inhibitora DPP-4. Ukoliko bolesnik tijekom primjene saksagliptina razvije mjehuriće ili erozije na koži te postoji sumnja na bulozni pemfigoid, primjena ovog lijeka mora se prekinuti te se mora razmotriti upućivanje bolesnika dermatologu zbog postavljanja dijagnoze i prikladnog liječenja (vidjeti dio 4.8).

Reakcije preosjetljivosti

Budući da ovaj lijek sadrži saksagliptin, ne smije se primjenjivati u bolesnika koji su prethodno imali ozbiljnu reakciju preosjetljivosti na neki od inhibitora dipeptidil peptidaze 4 (DPP4).

Nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući spontane prijave i klinička ispitivanja, prijavljene su sljedeće nuspojave kod primjene saksagliptina: ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok i angioedem. Posumnja li se na ozbiljnu reakciju preosjetljivosti na saksagliptin, treba obustaviti primjenu ovog lijeka, ispitati druge moguće uzroke nuspojave te uvesti zamjensko liječenje za šećernu bolest (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Promjene u kliničkom statusu bolesnika s prethodno kontroliranom šećernom bolešću tipa 2

Budući da ovaj lijek sadrži metformin, u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u kojeg je glikemija ranije bila dobro kontrolirana ovim lijekom, a u kojeg se razviju odstupanja laboratorijskih nalaza ili klinička bolest (a posebice nejasna ili slabo definirana), moraju se odmah procijeniti znakovi ketoacidoze ili laktacidoze. Laboratorijske pretrage trebaju obuhvatiti određivanje vrijednosti elektrolita i ketona u serumu, glukoze u krvi te, prema indikaciji, pH vrijednosti krvi te razine laktata, piruvata i metformina. Utvrdi li se ketoacidoza ili laktacidoza, mora se odmah prekinuti primjena ovog lijeka i započeti s odgovarajućim korektivnim mjerama.

Zatajenje srca

U ispitivanju SAVOR, opaženo je malo povećanje stope hospitalizacije zbog zatajenja srca u skupini bolesnika liječenih saksagliptinom u usporedbi s placebom, iako nije ustanovljena uzročna povezanost (vidjeti dio 5.1). Potreban je oprez ako se ovaj lijek primjenjuje u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za hospitalizaciju zbog zatajenja srca, kao što je anamneza zatajenja srca ili umjereno do teško oštećenje funkcije bubrega. Bolesnike treba savjetovati o karakterističnim simptomima zatajenja srca, te da odmah prijave takve simptome.

Artralgija

Nakon stavljanja lijeka u promet, za DPP4 inhibitore prijavljeni su bolovi u zglobovima, koji mogu biti jaki (vidjeti dio 4.8). U bolesnika je došlo do ublažavanja simptoma nakon prekida primjene lijeka, a u nekih je došlo do ponovne pojave simptoma nakon ponovnog uvođenja istog ili nekog drugog DPP4 inhibitora. Nastup simptoma nakon početka liječenja može biti brz ili se oni mogu pojaviti nakon dužih perioda liječenja. Ako u bolesnika dođe do jakih bolova u zglobovima, potrebno je procijeniti nastavak liječenja za pojedinog bolesnika.

Imunokompromitirani bolesnici

Imunokompromitirani bolesnici, primjerice bolesnici s presađenim organom ili s dijagnozom sindroma humane imunodeficijencije, nisu ispitivani u sklopu kliničkog programa saksagliptina. Stoga nije utvrđen profil djelotvornosti i sigurnosti saksagliptina u tih bolesnika.

Primjena s potentnim induktorima CYP 3A4

Primjena induktora CYP3A4 poput karbamazepina, deksametazona, fenobarbitala, fenitoina i rifampicina može umanjiti učinak saksagliptina na sniženje glikemije (vidjeti dio 4.5).

Primjena s lijekovima koji izazivaju hipoglikemiju

Poznato je da inzulin i sulfonilureje izazivaju hipoglikemiju. Stoga će možda biti potrebna niža doza inzulina ili sulfonilureje kada se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Komboglyze kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno uzimanje višekratnih doza saksagliptina (2,5 mg dvaput na dan) i metformina (1000 mg dvaput na dan) nije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 značajno utjecalo na farmakokinetiku ni saksagliptina ni metformina.

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija lijeka Komboglyze s drugim lijekovima. Sljedeće tvrdnje odraz su dostupnih informacija o pojedinačnim djelatnim tvarima.

Saksagliptin

Klinički podaci opisani u nastavku upućuju na to da je rizik od klinički značajnih interakcija s istodobno primijenjenim lijekovima nizak..

Metabolizam saksagliptina prvenstveno se odvija posredstvom citokroma P450 3A4/5 (CYP3A4/5). U *in vitro* ispitivanjima saksagliptin i njegov glavni metabolit nisu inhibirali CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 niti su inducirali CYP1A2, 2B6, 2C9 i 3A4. U ispitivanjima na zdravim ispitanicima primjena metformina, glibenklamida, pioglitazona, digoksina, simvastatina, omeprazola, antacida ili famotidina nije značajno promijenila farmakokinetiku saksagliptina ni njegova glavnog metabolita. Nadalje, saksagliptin nije značajno promijenio farmakokinetiku metformina, glibenklamida, pioglitazona, digoksina, simvastatina, djelatnih sastavnica kombiniranog oralnog kontraceptiva (etinilestradiola i norgestimata), diltiazema ni ketokonazola.

Istodobna primjena saksagliptina s umjerenim inhibitorom CYP3A4/5 diltiazemom povećala je C_{max} saksagliptina za 63%, a AUC za 2,1 puta, dok su za aktivni metabolit te vrijednosti bile snižene za 44% odnosno 34%.

Istodobna primjena saksagliptina sa snažnim inhibitorom CYP3A4/5 ketokonazolom povećala je C_{max} saksagliptina za 62%, a AUC za 2,5 puta, dok su za aktivni metabolit navedene vrijednosti bile snižene za 95%, odnosno 88%.

Istodobna primjena saksagliptina sa snažnim induktorom CYP3A4/5 rifampicinom smanjila je C_{max} saksagliptina za 53%, a AUC za 76%. Rifampicin nije utjecao na izloženost aktivnom metabolitu ni inhibiciju aktivnosti DPP4 u plazmi tijekom doznog intervala (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena saksagliptina s induktorima CYP3A4/5 osim rifampicina (npr. karbamazepinom, deksametazonom, fenobarbitalom i fenitoinom) nije ispitivana, a može rezultirati sniženjem koncentracije saksagliptina te povećanjem koncentracije njegova glavnog metabolita u plazmi. Kod istodobne primjene saksagliptina sa snažnim induktorom CYP3A4 treba pažljivo procjenjivati kontrolu glikemije.

Nisu posebno ispitivani učinci pušenja, prehrane, biljnih preparata i alkohola na farmakokinetiku saksagliptina.

Metformin

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Moguća je interakcija između metformina i kationskih lijekova koji se izlučuju putem bubrežnih tubula (npr. cimetidin), s obzirom da se natječu za zajedničke transportne sustave u bubrežnim

tubulima. Ispitivanje provedeno u sedam zdravih dobrovoljaca pokazalo je da cimetidin u dozi od 400 mg dvaput na dan povećava sistemsku izloženost metforminu (AUC) za 50%, a C_{max} za 81%. Stoga, kod istodobne primjene kationskih lijekova koji se izlučuju bubrežnim tubulima treba razmotriti pomno praćenje kontrole glikemije, prilagodbu doze u okviru preporučenog doziranja i promjene u režimu liječenja dijabetesa.

Alkohol

Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre. izazvane metforminom kao djelatnom tvari u lijeku Komboglyze (vidjeti dio 4.4). Zbog toga se mora izbjegavati uzimanje alkohola i lijekova koji sadrže alkohol.

Jodirana kontrastna sredstva

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može uzrokovati nefropatiju uzrokovanu kontrastom, što vodi do nakupljanja metformina i povećanog rizika od laktacidoze. Lijek Komboglyze se mora mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

Kombinacije čija primjena zahtijeva mjere opreza

Glukokortikoidi (primjenjeni sistemski i lokalno), beta-2 agonisti i diuretici sami po sebi djeluju hiperglikemijski. S time treba upoznati bolesnika i češće kontrolirati glukozu u krvi, osobito na početku liječenja ovim lijekovima. Ako je potrebno, dozu antidijabetika treba prilagoditi tijekom i po završetku liječenja drugim lijekovima.

Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAID-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagonist receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena lijeka Komboglyze ili saksagliptina nije ispitivana u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost kod primjene visokih doza saksagliptina samog, ili u kombinaciji s metforminom (vidjeti dio 5.3). Potencijalan rizik za ljude nije poznat. Ograničeni podaci upućuju na to da primjena metformina u trudnica nije povezana s povećanim rizikom od prirodnih malformacija. Istraživanja metformina provedena na životinjama nisu pokazala štetne učinke na trudnoću, embrionalni i fetalni razvoj, porođaj i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u trudnoći. Ako bolesnica planira trudnoću ili zatrudni, treba prekinuti liječenje ovim lijekom i što prije prijeći na liječenje inzulinom.

Dojenje

Istraživanja na životinjama pokazala su da se saksagliptin i/ili njegov metabolit te metformin izlučuju u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se saksagliptin u majčino mlijeko u ljudi, a metformin se u njega izlučuje u malim količinama. Stoga dojilje ne smiju uzimati ovaj lijek (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nisu ispitivani učinci saksagliptina na plodnost ljudi. Opaženi su učinci na plodnost mužjaka i ženki štakora pri visokim dozama koje su proizvele vidljive znakove toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Što se tiče metformina, u istraživanjima na životinjama nije zabilježena reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Saksagliptin i metformin neznatno utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Kod upravljanja vozilom ili rada na strojevima treba uzeti u obzir da je u ispitivanjima saksagliptina

prijavljena omaglica. Osim toga, bolesnike treba upozoriti na rizik od hipoglikemije kod istodobne primjene lijeka Komboglyze s drugim antidijabeticima za koje se zna da uzrokuju hipoglikemiju (npr. inzulinom, sulfonilurejama).

4.8 Nuspojave

Nisu provedena terapijska klinička ispitivanja s Komboglyze tabletama, međutim, utvrđena je bioekvivalencija lijeka Komboglyze sa saksagliptinom i metforminom primijenjenima istodobno (vidjeti dio 5.2).

Saksagliptin

Sažetak sigurnosnog profila

U šest dvostruko slijepih, kontroliranih kliničkih ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti, provedenih kako bi se ispitali učinci saksagliptina na kontrolu glikemije, randomizirano je 4148 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, uključujući 3021 bolesnika liječenog saksagliptinom. U randomiziranim, kontroliranim, dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima (uključujući iskustvo tijekom razvoja lijeka i nakon njegova stavljanja u promet) saksagliptinom je liječeno više od 17 000 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

U analizi objedinjenih podataka prikupljenih u 1681 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, uključujući 882 bolesnika liječena saksagliptinom u dozi od 5 mg, koji su bili randomizirani u pet dvostruko slijepih, placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti provedenih s ciljem ocjenjivanja učinaka saksagliptina na kontrolu glikemije, ukupna je incidencija nuspojava u bolesnika liječenih saksagliptinom u dozi od 5 mg bila slična kao kod primjene placeba. Prekid liječenja zbog nuspojava bio je češći u bolesnika koji su primali saksagliptin u dozi od 5 mg nego u onih koji su primali placebo (3,3% naspram 1,8%).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 2 prikazane su nuspojave prijavljene u $\geq 5\%$ bolesnika liječenih saksagliptinom od 5 mg, češće nego u bolesnika koji su primali placebo, odnosno nuspojave prijavljene u $\geq 2\%$ bolesnika liječenih saksagliptinom u dozi od 5 mg te $\geq 1\%$ češće u usporedbi s placebo.

Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i ukupnoj učestalosti. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2 Učestalost nuspojava prema organskim sustavima

Organski sustav	Učestalost nuspojava prema režimu liječenja
	Saksagliptin s metforminom ¹
Infekcije i infestacije	
infekcije gornjih dišnih putova	često
infekcije mokraćnih putova	često
gastroenteritis	često
sinusitis	često
nazofaringitis	često ²
Poremećaji živčanog sustava	
glavobolja	često
Poremećaji probavnog sustava	
povraćanje	često

¹Uključuje saksagliptin kao dodatak metforminu i početnu kombiniranu terapiju s metforminom.

²Samo u početnoj kombiniranoj terapiji.

Iskustva iz kliničkih ispitivanja i spontanijh prijavi nakon stavljanja lijeka u promet

U Tablici 3 prikazane su dodatne nuspojave prijavljene nakon stavljanja saksagliptina u promet. Učestalost se temelji na iskustvu iz kliničkih ispitivanja.

Tablica 3 Učestalost dodatnih nuspojava prema organskim sustavima

Organski sustav	Učestalost nuspojava¹
Nuspojava	
Poremećaji probavnog sustava	
mučnina	često
pankreatitis	manje često
konstipacija	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	
reakcije preosjetljivosti ² (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)	manje često
anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)	rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
angioedem (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4.)	rijetko
dermatitis	manje često
svrbež	manje često
osip ²	često
urtikarija	manje često
Bulozni pemfigoid	nepoznato

¹ Procjene učestalosti temelje se na analizi objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja saksagliptina u monoterapiji, kao dodatka metforminu i u početnoj kombiniranoj terapiji s metforminom, kao dodatka sulfonilureji te kao dodatka tiazolidindionu.

² Ove su reakcije opažene i u kliničkim ispitivanjima prije dobivanja odobrenja za stavljanje u promet, ali ne zadovoljavaju kriterije za uključenje u Tablicu 1.

Rezultati ispitivanja SAVOR

U ispitivanju SAVOR sudjelovalo je 8240 bolesnika liječenih saksagliptinom u dozi od 5 mg ili 2,5 mg jedanput dnevno te 8173 bolesnika koja su primala placebo. Ukupna incidencija nuspojava u bolesnika liječenih saksagliptinom u tom ispitivanju bila je slična onoj primijećenoj u bolesnika koji su primali placebo (72,5% naspram 72,2%).

U populaciji koju se namjeravalo liječiti incidencija događaja prosuđenih kao pankreatitis iznosila je 0,3% i u bolesnika liječenih saksagliptinom i u onih koji su primali placebo.

Incidencija reakcija preosjetljivosti iznosila je 1,1% i u bolesnika liječenih saksagliptinom i u onih koji su primali placebo.

Ukupna incidencija prijavljene hipoglikemije (zabilježene u dnevnicima bolesnika) iznosila je 17,1% u ispitanika liječenih saksagliptinom te 14,8% u bolesnika koji su primali placebo. Postotak ispitanika s prijavljenim događajima teške hipoglikemije (definira se kao događaj koji zahtjeva pomoć druge osobe) tijekom liječenja bio je veći u skupini koja je primala saksagliptin nego u onoj koja je primala placebo (2,1% naspram 1,6%). Povećan rizik od ukupne hipoglikemije i teške hipoglikemije primijećen u skupini liječenoj saksagliptinom prvenstveno je zabilježen u ispitanika koji su na početku ispitivanja bili liječeni sulfonilurejom, ali ne i u bolesnika koji su na početku ispitivanja primali monoterapiju inzulinom ili metforminom. Povećan rizik od ukupne i teške hipoglikemije prvenstveno je primijećen u ispitanika koji su na početku ispitivanja imali A1C od < 7%.

Smanjen broj limfocita prijavljen je u 0,5% bolesnika liječenih saksagliptinom te u 0,4% bolesnika koji su primali placebo.

Stopa hospitalizacije zbog zatajenja srca bila je veća u skupini liječenoj saksagliptinom (3,5%) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (2,8%), s nominalnom statističkom značajnošću u korist placeba [HR = 1,27; (95% CI 1,07; 1,51); P = 0,007]. Vidjeti i dio 5.1.

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave za koje je ispitivač smatrao da su barem moguće povezane s primjenom lijeka i koje su prijavljene u najmanje dva bolesnika više liječena saksagliptinom u dozi od 5 mg u usporedbi s kontrolnom skupinom, opisane su u nastavku prema režimu liječenja.

U monoterapiji: omaglica (često) i umor (često).

Kao dodatak metforminu: dispepsija (često) i mialgija (često).

U početnoj kombiniranoj terapiji s metforminom: gastritis (često), artralgija* (manje često), mialgija (manje često) i erektilna disfunkcija (manje često).

Kao dodatak metforminu i sulfonilureji: omaglica (često), umor (često) i flatulencija (često).

* Artralgija je također prijavljena i tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Hipoglikemija

Nuspojave hipoglikemije temelje se na svim prijavljenim slučajevima hipoglikemije; nije bilo potrebno istodobno mjerenje glukoze. Incidencija prijavljene hipoglikemije kod primjene saksagliptina od 5 mg kao dodatka terapiji metforminom iznosila je 5,8%, u usporedbi s 5% kada se metforminu dodavao placebo. Među bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni incidencija prijavljene hipoglikemije iznosila je 3,4% u bolesnika koji su primali saksagliptin od 5 mg i metformin te 4,0% u onih koji su uzimali samo metformin. Kada se saksagliptin primjenjivao kao dodatak inzulinu (sa ili bez metformina), ukupna incidencija prijavljene hipoglikemije iznosila je 18,4% za saksagliptin od 5 mg i 19,9% za placebo.

Kada se saksagliptin primjenjivao kao dodatak terapiji metforminom i sulfonilurejom ukupna incidencija prijavljene hipoglikemije iznosila je 10,1% za saksagliptin u dozi od 5 mg i 6,3% za placebo.

Pretrage

U kliničkim ispitivanjima incidencija laboratorijskih nuspojava je bila slična u bolesnika liječenih saksagliptinom od 5 mg i bolesnika koji su primali placebo. Opaženo je malo smanjenje apsolutnog broja limfocita. U analizi objedinjenih podataka iz placebo kontroliranih ispitivanja opaženo je srednje smanjenje od približno 100 stanica/ μ l, u odnosu na placebo, od početnog srednjeg ukupnog broja limfocita od približno 2200 stanica/ μ l. Srednji apsolutni broj limfocita ostao je stabilan kod svakodnevne primjene lijeka u trajanju do 102 tjedna. Smanjenja broja limfocita nisu bila povezana s klinički značajnim nuspojavama. Nije poznat klinički značaj ovog smanjenja broja limfocita u odnosu na placebo.

Metformin

Podaci iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet

U Tablici 4 nuspojave su prikazane prema organskim sustavima i učestalosti. Kategorije učestalosti temelje se na dostupnim podacima iz Sažetka opisa svojstava lijeka za metformin dostupnog u Europskoj uniji.

Tablica 4 Učestalost nuspojava metformina zabilježenih u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet

Organski sustav	Učestalost
Nuspojava	
Poremećaji metabolizma i prehrane	
laktacidoza	vrlo rijetko
nedostatak vitamina B12 ¹	vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava	
metalni okus	često
Poremećaji probavnog sustava	
probavne smetnje ²	vrlo često
Poremećaji jetre i žuči	
poremećaji jetrene funkcije, hepatitis	vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
urtikarija, eritem, pruritus	vrlo rijetko

¹ Dugotrajno liječenje metforminom povezano je sa smanjenom apsorpcijom vitamina B12, što u vrlo rijetkim slučajevima može dovesti do klinički značajne deficijencije vitamina B12 (npr. megaloblastične anemije).

² Gastrointestinalni simptomi poput mučnine, povraćanja, proljeva, boli u abdomenu i gubitka teka najčešće se javljaju na početku liječenja i u većini se slučajeva sami povuku.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema podatka o predoziranju lijekom Komboglyze.

Saksagliptin

Pokazalo se da je saksagliptin dobro podnošljiv lijek te da nema klinički značajnog učinka na QTc interval ni na frekvenciju srca pri oralnim dozama do 400 mg na dan tijekom 2 tjedna (što je 80 puta više od preporučene doze). U slučaju predoziranja treba uvesti odgovarajuće potpuno liječenje kako nalaže klinički status bolesnika. Saksagliptin i njegov glavni metabolit mogu se ukloniti hemodijalizom (23% doze tijekom 4 sata).

Metformin

Predoziiranje visokim dozama metformina ili popratni rizici mogu dovesti do laktacidoze. Laktacidoza je hitno medicinsko stanje koje mora biti liječeno u bolnici. Najdjelotvorniji način uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje dijabetesa, Kombinacije oralnih antidijabetika, ATK oznaka: A10BD10.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Komboglyze sadrži kombinaciju dvaju antidijabetika s komplementarnim mehanizmima djelovanja koji poboljšavaju regulaciju glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2: saksagliptin, inhibitor dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4) i metforminklorid, lijek iz skupine bigvanida.

Saksagliptin

Saksagliptin je izrazito potentan (Ki: 1,3 nM), selektivan, reverzibilan, kompetitivan inhibitor DPP-4. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 primjena saksagliptina izazvala je inhibiciju djelovanja enzima DPP-4 tijekom razdoblja od 24 sata. Nakon oralnog opterećenja glukozom ta je inhibicija DPP-4 uzrokovala dvostruki do trostruki porast cirkulirajućih razina aktivnih inkretinskih hormona, uključujući glukagonu sličan peptid 1 (engl. *glucagon-like peptide 1*, GLP-1) te inzulintropni polipeptid ovisan o glukozu (engl. *glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP), sniženje koncentracija glukagona te povećanje o glukozu ovisnog odgovora beta stanica, zbog čega su se povećale koncentracije inzulina i C-peptida. Pojačano lučenje inzulina iz beta stanica gušterače i smanjeno lučenje glukagona iz alfa stanica gušterače bili su povezani s nižim koncentracijama glukoze natašte i manjim skokovima glukoze nakon oralnog opterećenja glukozom, odnosno nakon obroka. Saksagliptin poboljšava kontrolu glikemije snižavanjem koncentracije glukoze natašte i postprandijalno u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Metformin

Metformin je bigvanid s antihyperglikemijskim učincima koji snižava glukozu u plazmi u bazalnim uvjetima i postprandijalno. Ne stimulira izlučivanje inzulina te stoga ne izaziva hipoglikemiju.

Metformin može djelovati putem tri mehanizma:

- smanjujući proizvodnju glukoze u jetri time što inhibira glukoneogenezu i glikogenolizu u mišićima;
- umjereno povećavajući osjetljivost na inzulin, čime se poboljšava unos i iskorištavanje glukoze u perifernim tkivima;
- usporavajući apsorpciju glukoze u crijevima.

Metformin potiče unutarstaničnu sintezu glikogena time što djeluje na glikogen sintazu. Metformin povećava prijenosni kapacitet pojedinih tipova membranskih prijenosnika glukoze (GLUT-1 i GLUT-4).

U ljudi, neovisno o djelovanju na glikemiju, metformin ima povoljne učinke na metabolizam lipida. Kontrolirana srednjoročna i dugoročna klinička ispitivanja pokazala su da metformin u terapijskim dozama snižava razine ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U randomiziranim, kontroliranim, dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima (uključujući iskustvo tijekom razvoja lijeka i nakon njegova stavljanja u promet) saksagliptinom je liječeno više od 17 000 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Saksagliptin u kombinaciji s metforminom za kontrolu glikemije

Istodobna primjena saksagliptina i metformina ispitana je u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u kojih glikemija nije bila odgovarajuće kontrolirana monoterapijom metforminom te u prethodno neliječenih bolesnika u kojih glikemija nije bila odgovarajuće kontrolirana samo dijetom i tjelovježbom. Liječenje saksagliptinom u dozi od 5 mg jedanput dnevno dovelo je do klinički važnih i statistički značajnih poboljšanja vrijednosti hemoglobina A1c (HbA1c), glukoze u plazmi natašte (eng. *fasting plasma glucose*, FPG) i postprandijalne glukoze (PPG) u usporedbi s placebom u kombinaciji s metforminom (u početnoj kombiniranoj terapiji ili kao dodatak metforminu). Sniženje vrijednosti HbA1c opaženo je u svim podskupinama, uključujući podskupine prema spolu, dobi, rasi i indeksu tjelesne mase (BMI) na početku ispitivanja. Smanjenje tjelesne težine u terapijskim skupinama koje su primale saksagliptin u kombinaciji s metforminom bilo je podjednako onome u skupinama koje su primale samo metformin. Kombinacija saksagliptina i metformina nije bila povezana sa značajnim promjenama od početne vrijednosti lipida u serumu natašte u usporedbi s monoterapijom metforminom.

Saksagliptin kao dodatak terapiji metforminom

Provedeno je placebom kontrolirano ispitivanje saksagliptina kao dodatka metforminu u trajanju od 24 tjedna zbog procjene djelotvornosti i sigurnosti saksagliptina u kombinaciji s metforminom u

bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije (HbA1c 7-10%) liječenih samo metforminom. Saksagliptin (n=186) je značajno poboljšao vrijednosti HbA1c, FPG-a i PPG-a u usporedbi s placebom (n=175). Poboljšane vrijednosti HbA1c, PPG-a i FPG-a nakon liječenja saksagliptinom u dozi od 5 mg i metforminom održale su se do 102. tjedna. Promjena vrijednosti HbA1c uz saksagliptin u dozi od 5 mg i metformin (n=31) u odnosu na placebo i metformin (n=15) iznosila je -0,8% u 102. tjednu.

Saksagliptin dvaput na dan kao dodatak terapiji metforminom

Provedeno je placebo kontrolirano ispitivanje saksagliptina kao dodatka metforminu u trajanju od 12 tjedana zbog procjene djelotvornosti i sigurnosti saksagliptina primijenjenog u dozi od 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s metforminom u bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije (HbA1c 7-10%) liječenih samo metforminom. Nakon 12 tjedana je u skupini koja je primala saksagliptin (n=74) zabilježeno veće prosječno smanjenje od početne vrijednosti HbA1c nego u skupini koja je primala placebo (n=86) (-0,6% naspram -0,2%, razlika od -0,34%, u odnosu na prosječnu početnu vrijednost HbA1c od 7,9% za skupinu koja je primala saksagliptin, odnosno 8,0% za skupinu koja je primala placebo), kao i veće smanjenje vrijednosti FPG-a (-13,73 mg/dl naspram -4,22 mg/dl), no ono nije bilo statistički značajno (p=0,12, 95% CI [-21,68; 2,66]).

Saksagliptin kao dodatak metforminu u usporedbi sa sulfonilurejom kao dodatkom metforminu

Provedeno je ispitivanje u trajanju od 52 tjedna zbog procjene djelotvornosti i sigurnosti saksagliptina u dozi od 5 mg u kombinaciji s metforminom (428 bolesnika) u usporedbi sa sulfonilurejom (glipizid u dozi od 5 mg koja se po potrebi titrirala do 20 mg; prosječna doza iznosila je 15 mg) u kombinaciji s metforminom (430 bolesnika) u 858 bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije (HbA1c 6,5-10%) liječenih samo metforminom. Prosječna doza metformina u svakoj je terapijskoj skupini iznosila približno 1900 mg. U analizama propisanim planom ispitivanja, nakon 52 tjedna, skupine liječene saksagliptinom i glipizidom imale su podjednako prosječno smanjenje u odnosu na početne vrijednosti HbA1c (-0,7% naspram -0,8%; u obje je skupine srednja početna vrijednost HbA1c bila 7,5%). Analiza populacije predviđene za liječenje (engl. *intent-to-treat*) pokazala je konzistentne rezultate. Smanjenje FPG-a bilo je nešto manje u skupini liječenoj saksagliptinom i u njoj je u prva 24 tjedna ispitivanja nešto više bolesnika (3,5% u odnosu na 1,2%) prekinulo liječenje zbog nedjelotvornosti utvrđene temeljem FPG-a. Primjena saksagliptina rezultirala je i značajno manjim udjelom bolesnika s hipoglikemijom, 3% (19 slučajeva u 13 bolesnika) u odnosu na glipizid, 36,3% (750 slučajeva u 156 bolesnika). U bolesnika liječenih saksagliptinom zabilježeno je značajno smanjenje početne tjelesne težine u usporedbi s povećanjem tjelesne težine u bolesnika koji su primali glipizid (-1,1 kg u odnosu na +1,1 kg).

Saksagliptin kao dodatak metforminu u usporedbi sa sitagliptinom kao dodatkom metforminu

Provedeno je ispitivanje u trajanju od 18 tjedana zbog procjene djelotvornosti i sigurnosti saksagliptina u dozi od 5 mg u kombinaciji s metforminom (403 bolesnika) u usporedbi sa sitagliptinom u dozi od 100 mg u kombinaciji s metforminom (398 bolesnika) u 801 bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije liječenih samo metforminom. Nakon 18 tjedana, u analizama prema planu ispitivanja i u cjelokupnim analizama, saksagliptin nije bio inferioran sitagliptinu što se tiče prosječnog sniženja HbA1c od početnih vrijednosti. Smanjenja HbA1c u odnosu na početne vrijednosti za saksagliptin i sitagliptin u osnovnim analizama prema planu ispitivanja iznosile su -0,5% (srednja vrijednost i medijan) i -0,6% (srednja vrijednost i medijan). U potvrdnom cjelovitom setu analiza prosječno smanjenje uz primjenu saksagliptina iznosilo je -0,4%, a uz primjenu sitagliptina -0,6%, dok je medijan sniženja bio -0,5% u obje skupine.

Saksagliptin u kombinaciji s metforminom kao početna terapija

Ispitivanje u trajanju od 24 tjedna provedeno je zbog procjene djelotvornosti i sigurnosti saksagliptina od 5 mg u kombinaciji s metforminom kao početne kombinirane terapije u prethodno neliječenih bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije (HbA1c 8-12%). Početno liječenje kombinacijom saksagliptina u dozi od 5 mg i metformina (n=306) dovelo je do značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c, FPG-a i PPG-a u usporedbi s početnim liječenjem samo saksagliptinom (n=317) ili samo metforminom (n=313). Smanjenje razine HbA1c do 24. tjedna u odnosu na početne vrijednosti opaženo je u svim ispitanim podskupinama određenima temeljem početnih vrijednosti HbA1c, pri čemu je veće sniženje zabilježeno u bolesnika čiji je početni HbA1c bio $\geq 10\%$ (vidjeti Tablicu 5).

Poboljšane vrijednosti HbA1c, PPG-a i FPG-a nakon početnog liječenja saksagliptinom od 5 mg i metforminom održale su se do 76. tjedna. Promjena vrijednosti HbA1c uz saksagliptin od 5 mg i metformin (n=177) u odnosu na metformin uz placebo (n=147) iznosila je -0,5% u 76. tjednu.

Saksagliptin kao dodatak kombiniranoj terapiji s inzulinom (sa ili bez metformina)

Ukupno je 455 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 sudjelovalo u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna koje je provedeno zbog procjene djelotvornosti i sigurnosti saksagliptina u kombinaciji sa stabilnom dozom inzulina (prosječna početna doza: 54,2 jedinice) u bolesnika koji su imali neodgovarajuću kontrolu glikemije (HbA1c \geq 7,5% i \leq 11%) samo inzulinom (n=141) ili inzulinom u kombinaciji sa stabilnom dozom metformina (n=314). Saksagliptin u dozi od 5 mg pridodan inzulinu sa ili bez metformina doveo je do značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c i PPG-a nakon 24 tjedna u usporedbi s placebo pridodanom inzulinu sa ili bez metformina. Podjednaka smanjenja vrijednosti HbA1c u odnosu na placebo postignuta su u bolesnika koji su primali saksagliptin u dozi od 5 mg kao dodatak inzulinu bez obzira na primjenu metformina (-0,4% u obje podskupine). Poboljšanja u odnosu na početne vrijednosti HbA1c održala su se do 52. tjedna u skupini koja je primala saksagliptin pridodan inzulinu u odnosu na skupinu koja je primala placebo kao dodatak inzulinu sa ili bez metformina. Promjena vrijednosti HbA1c u skupini koja je primala saksagliptin (n=244) u odnosu na placebo (n=124) iznosila je -0,4% u 52. tjednu.

Saksagliptin kao dodatak kombiniranoj terapiji s metforminom i sulfonilurejom

Ukupno je 257 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 sudjelovalo u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna zbog procjene djelotvornosti i sigurnosti saksagliptina (5 mg jedanput dnevno) u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom (SU) u bolesnika s neodgovarajuće kontroliranom glikemijom (HbA1c \geq 7% i \leq 10%). Dodavanje saksagliptina (n=127) značajno je poboljšalo vrijednosti HbA1c i PPG-a u usporedbi s placebo (n=128). Promjena vrijednosti HbA1c u skupini koja je primala saksagliptin u odnosu na placebo iznosila je -0,7% u 24. tjednu.

Saksagliptin kao dodatak terapiji dapagliflozinom plus metforminom

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u trajanju od 24 tjedna provedeno u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 usporedilo je primjenu saksagliptina 5 mg sa placebo kao dodatak terapiji u pojedinaca sa HbA1c 7-10,5% liječenih dapagliflozinom (inhibitorom SGLT2) i metforminom. Bolesnici koji su završili inicijalni period ispitivanja od 24 tjedna, bili su prikladni za uključivanje u kontrolirani nastavak dugoročnog ispitivanja (52 tjedna).

Pojedinci liječeni saksagliptinom kao dodatkom terapiji dapagliflozinom i metforminom (n=153) postigli su statistički značajno (p-vrijednost < 0,0001) veće sniženje HbA1c u usporedbi sa skupinom u kojoj je placebo pridodan dapagliflozinu plus metforminu (n=162) u 24. tjednu (vidjeti tablicu 2). Učinak na HbA1c zapažen u 24. tjednu održan je i u 52. tjednu. Sigurnosni profil saksagliptina kao dodatka dapagliflozinu plus metforminu u dugoročnom liječenju, u skladu je sa onim zapaženim u periodu liječenja od 24 tjedna u ovom ispitivanju i u ispitivanju u kojem su saksagliptin i dapagliflozin dani konkomitantno kao dodatak terapiji u bolesnika liječenih metforminom (opisano u tekstu niže).

Udio bolesnika koji su postigli HbA1c < 7%

Udio bolesnika koji su postigli HbA1c < 7% u 24. tjednu bio je viši u skupini koje je primala saksagliptin 5 mg plus dapagliflozin plus metformin 35,3% (95% CI [28,2, 42,4]) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo plus dapagliflozin plus metformin 23,1% (95% CI [16,9, 29,3]). Učinak na HbA1c zapažen u 24. tjednu održan je i u 52. tjednu.

Tablica 5 Najvažniji rezultati djelotvornosti dobiveni u placebo kontroliranim ispitivanjima kombinirane terapije saksagliptinom i metforminom

	Srednja početna vrijednost HbA1c (%)	Srednja vrijednost promjene ¹ od početne vrijednosti HbA1c (%)	Placebo-korigirana srednja promjena vrijednosti HbA1c (%) (95% CI)
Ispitivanja lijeka kao dodatka/u početnoj kombiniranoj terapiji s metforminom			
24 tjedna			
Saksagliptin 5 mg na dan kao dodatak metforminu; Ispitivanje CV181014 (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ²
Saksagliptin 5 mg na dan u početnoj kombiniranoj terapiji s metforminom; Ispitivanje CV181039 ³ :			
Ukupna populacija (n=306)			
Bolesnici s početnim HbA1c od ≥ 10% (n=107)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁴
	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) ⁵
12 tjedana			
Saksagliptin 2,5 mg dvaput na dan kao dodatak metforminu; Ispitivanje CV181080 (n=74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6, -0,1) ⁶
Ispitivanja lijeka kao dodatka/u kombiniranoj terapiji s dodatnim lijekovima			
Dodatak inzulinu (+/- metformin)			
Saksagliptin 5 mg na dan, Ispitivanje CV181057: Ukupna populacija (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) ²
24 tjedna			
Saksagliptin 5 mg na dan kao dodatak metforminu i sulfonilureji; Ispitivanje D1680L00006 (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9, -0,5) ²
Saksagliptin 5 mg na dan kao dodatak metforminu i dapagliflozinu; Ispitivanje CV181168 (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5, -0,2) ⁷
n = randomizirani bolesnici			
¹ korigirana srednja promjena od početne vrijednosti korigirana za početnu vrijednost (ANCOVA).			
² p< 0,0001 u usporedbi s placebo.			
³ Doza metformina postupno se povećavala od 500 do 2000 mg na dan, prema podnošljivosti.			
⁴ Srednja promjena vrijednosti HbA1c je razlika između skupine koja je primala saksagliptin 5 mg + metformin i skupine koja je primala samo metformin (p< 0,0001).			
⁵ Srednja promjena vrijednosti HbA1c je razlika između skupine koja je primala saksagliptin 5 mg + metformin i skupine koja je primala samo metformin.			
⁶ p-vrijednost = 0,0063 (usporedba između skupina značajna je ako je α = 0,05)			
⁷ Prosječna promjena vrijednosti HbA1c je razlika između skupine koja je primala saksagliptin 5mg + dapagliflozin + metformin i skupina koje su primale samo metformin (p<0,0001).			

Saksagliptin i dapagliflozin kao dodatak terapiji metforminom

Ukupno je 534 odraslih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i neprimjerenom kontrolom glikemije, koji su primali samo metformin (HbA1c 8%-12%) sudjelovalo u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju kontroliranom aktivnim komparatorom u trajanju od 24. tjedna kako bi se usporedila kombinacija saksagliptina i dapagliflozina istovremeno pridodanih metforminu, sa saksagliptinom ili dapagliflozinom pridodanim metforminu. Bolesnici su randomizirani u jednu od tri dvostruko slijepo

skupine u kojoj su primali saksagliptin 5 mg i dapagliflozin 10 mg pridodane metforminu, saksagliptin 5 mg i placebo pridodane metforminu ili dapagliflozin 10 mg i placebo pridodane metforminu.

Skupina koja je primala saksagliptin i dapagliflozin postigla je značajno veće sniženje HbA1c u usporedbi sa skupinom koja je primala saksagliptin ili sa skupinom koja je primala dapagliflozin u 24. tjednu (vidjeti tablicu 6.).

Tablica 6: HbA1c u 24. tjednu u ispitivanju kontroliranom aktivnim lijekom koje je uspoređivalo saksagliptin i dapagliflozin istovremeno pridodanih metforminu sa saksagliptinom ili dapagliflozinom pridodanih metforminu

Parametar djelotvornosti	Saksagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²	Saksagliptin 5 mg + metformin N=176 ²	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²
HbA1c (%) u 24. tjednu¹			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,93	9,03	8,87
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost ³) (95% Interval pouzdanosti [CI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Razlika u odnosu na saksagliptin + metformin (prilagođena srednja vrijednost ³) (95% CI)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Razlika u odnosu na dapagliflozin + metformin (prilagođena srednja vrijednost ³) (95% CI)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹ LRM: analiza longitudinalnih podataka ponovljenih mjerenja (koristeći vrijednosti prije potrebe za hitnom terapijom hiperglikemije)

² Randomizirani i liječeni bolesnici kod kojih je mjerena djelotvornost na početku ispitivanja te barem još jednom nakon početka ispitivanja.

³ Srednja vrijednost dobivenom metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost

⁴ p-vrijednost < 0,0001

⁵ p-vrijednost = 0,0166

Udio bolesnika koji su postigli HbA1c < 7%

U kombiniranoj skupini u kojoj su primali saksagliptin i dapagliflozin, 41,4% (95% CI [34,5, 48,2]) bolesnika postiglo je HbA1c vrijednosti manje od 7% u usporedbi sa 18,3% (95% CI [13,0, 23,5]) bolesnika iz skupine koja je primala saksagliptin i 22,2% (95% CI [16,1, 28,3]) bolesnika iz skupine koja je primala dapagliflozin.

Ispitivanje ocjene vaskularnih ishoda uz primjenu saksagliptina u bolesnika sa šećernom bolešću – trombolize u infarktu miokarda (SAVOR)

SAVOR je bilo ispitivanje kardiovaskularnih ishoda provedeno u 16 492 bolesnika s vrijednostima HbA1c od $\geq 6,5\%$ i $< 12\%$ (12 959 bolesnika s potvrđenom kardiovaskularnom bolešću; 3533 bolesnika koji su samo imali višestruke faktora rizika), koji su bili randomizirani na saksagliptin (N=8280) ili placebo (8212) kao dodatak regionalnom standardnom liječenju za HbA1c i kardiovaskularne faktore rizika. Ispitivana populacija uključivala je osobe u dobi od ≥ 65 godina (n=8561) i ≥ 75 godina (n=2330) s normalnom ili blago oštećenom bubrežnom funkcijom (n=13 916), kao i one s umjereno (n=2240) ili teško (n=336) oštećenom bubrežnom funkcijom.

Primarna mjera ishoda sigurnosti (neinferiornost) i djelotvornosti (superiornost) bila je kompozitna mjera ishoda koju je činilo vrijeme do prve pojave bilo kojeg od sljedećih velikih kardiovaskularnih

štetnih događaja (engl. major adverse cardiac events, MACE): kardiovaskularna smrt, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili ishemijski moždani udar bez smrtnog ishoda.

Nakon srednjeg razdoblja praćenja od 2 godine, ispitivanje je postiglo primarnu mjeru ishoda sigurnosti, dokazujući da saksagliptin kao dodatak trenutnom osnovnom liječenju ne povećava kardiovaskularni rizik u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u usporedbi s placebo.

Nije primijećena korist s obzirom na pojavu MACE ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Tablica 7: Primarne i sekundarne kliničke mjere ishoda prema skupini bolesnika u ispitivanju SAVOR*

Mjera ishoda	saksagliptin (N=8280)		placebo (N=8212)		Omjer hazarda (95% CI)†
	Ispitanici s događajima n (%)	Stopa događaja na 100 bolesnik- godina	Ispitanici s događajima n (%)	Stopa događaja na 100 bolesnik- godina	
Primarna kompozitna mjera ishoda: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89; 1,12)‡, §, #
Sekundarna kompozitna mjera ishoda: MACE plus povezani događaji	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11)¶
Smrt zbog bilo kojeg uzroka	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27)¶

* Populacija koju se namjeravalo liječiti

† Omjer hazarda prilagođen za kategoriju bubrežne funkcije na početku ispitivanja i kategoriju rizika od kardiovaskularne bolesti na početku ispitivanja.

‡ p-vrijednost <0,001 za neinferiornost (na temelju HR <1,3) u usporedbi s placebo.

§ p- vrijednost = 0,99 za superiornost (na temelju HR <1,0) u usporedbi s placebo.

Događaji su se postojano kumulirali tijekom vremena, a stope događaja za saksagliptin i placebo nisu značajno odstupale tijekom vremena.

¶ Značajnost nije ispitana.

Stopa jedne komponente sekundarne kompozitne mjere ishoda – hospitalizacije zbog zatajenja srca – bila je veća u skupini liječenoj saksagliptinom (3,5%) nego u onoj koja je primala placebo (2,8%), s nominalnom statističkom značajnošću u korist placeba [HR = 1,27; (95% CI 1,07; 1,51); P = 0,007]. Nisu se mogli definitivno odrediti klinički značajni faktori prediktivni za povećan relativan rizik uz liječenje saksagliptinom. Ispitanike u kojih postoji povećan rizik od hospitalizacije zbog zatajenja srca, neovisno o dodijeljenome liječenju, moguće je odrediti prema poznatim faktorima rizika za zatajenje srca, poput zatajenja srca u anamnezi ili oštećenja bubrežne funkcije na početku ispitivanja. Međutim, u bolesnika sa zatajenjem srca u anamnezi ili oštećenjem bubrežne funkcije na početku ispitivanja koji su primali saksagliptin nije postojao povećan rizik u odnosu na placebo s obzirom na primarnu ili sekundarnu kompozitnu mjeru ishoda ili smrt zbog bilo kojeg uzroka.

Stopa drugog sekundarnog ishoda, smrti zbog bilo kojeg uzroka, bila je 5,1% u skupini liječenoj saksagliptinom i 4,6% u skupini liječenoj placebo (vidjeti Tablicu 7). Kardiovaskularna smrt bila je podjednaka u obje skupine. Postojala je brojčana nejednakost u nekardiovaskularnim smrtnim ishodima, s više događaja u skupini liječenoj saksagliptinom (1,8%) nego u skupini liječenoj placebo (1,4%) [HR = 1,27; (95% CI 1,00, 1,62); P = 0,051].

U eksploracijskoj je analizi A1C bio niži uz primjenu saksagliptina nego uz primjenu placeba.

Metformin

U prospektivnom randomiziranom ispitivanju (UKPDS) utvrđen je dugoročni povoljni učinak intenzivne kontrole glukoze u krvi u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Analiza rezultata u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom liječenih metforminom nakon neuspjeha same dijete pokazala je sljedeće:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od bilo koje komplikacije povezane sa šećernom bolešću u skupini liječenoj metforminom (29,8 događaja/1000 bolesnik-godina) u odnosu na skupinu koja je bila samo na dijeti (43,3 događaja/1000 bolesnik-godina), $p=0,0023$, i u odnosu na objedinjene podatke iz skupina koje su uzimale samo sulfonilureju ili primale samo inzulin (40,1 događaj/1000 bolesnik-godina), $p=0,0034$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od smrtnosti povezane sa šećernom bolešću: metformin 7,5 događaja/1000 bolesnik-godina, skupina samo na dijeti: 12,7 događaja/1000 bolesnik-godina, $p=0,017$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: metformin 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina ($p=0,011$), odnosno 18,9 događaja/1000 bolesnik-godina za objedinjene podatke iz skupina koje su uzimale samo sulfonilureju ili primale samo inzulin ($p=0,021$);
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 18 događaja/1000 bolesnik-godina ($p=0,01$).

Starija populacija

U ispitivanju SAVOR su djelotvornost i sigurnost u podskupinama bolesnika starijih od 65 godina i starijih od 75 godina bile u skladu s onima zabilježenima u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji.

GENERATION je bilo 52-tjedno ispitivanje kontrole glikemije provedeno u 720 starijih bolesnika, čija je srednja dob iznosila 72,6 godina; 433 ispitanika (60,1%) bila su u dobi od < 75 godina, a njih 287 (39,9%) u dobi od ≥ 75 godina. Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji su postigli HbA1c od < 7% bez potvrđene ili teške hipoglikemije. Naizgled nije bilo razlike u postotku bolesnika koji su odgovorili na liječenje: primarnu mjeru ishoda postiglo je 37,9% bolesnika koji su primali saksagliptin te 38,2% bolesnika koji su primali glimepirid. Ciljnu vrijednost HbA1c od 7,0% postigao je manji udio bolesnika u skupini liječenoj saksagliptinom (44,7%) nego u skupini koja je primala glimepirid (54,7%). Potvrđene ili teške događaje hipoglikemije imao je manji udio bolesnika u skupini liječenoj saksagliptinom (1,1%) u usporedbi sa skupinom koja je primala glimepirid (15,3%).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Komboglyze u svim podskupinama pedijatrijske populacije u šećernoj bolesti tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u pedijatriji).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Rezultati ispitivanja bioekvivalencije u zdravih ispitanika pokazali su da su Komboglyze kombinirane tablete bioekvivalentne s istodobnom primjenom pojedinačnih tableta saksagliptina i metforminklorida u odgovarajućim dozama.

Sljedeći podaci odražavaju farmakokinetička svojstva pojedinačnih djelatnih tvari u lijeku Komboglyze.

Saksagliptin

Farmakokinetika saksagliptina i njegova glavnog metabolita bila je slična u zdravih ispitanika i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Apsorpcija

Saksagliptin se brzo apsorbirao nakon peroralne primjene natašte, pri čemu su vršne koncentracije u plazmi (C_{\max}) saksagliptina postignute za 2 sata (T_{\max}), a njegova glavnog metabolita za 4 sata. Vrijednosti C_{\max} i AUC-a saksagliptina i njegova glavnog metabolita povećavale su se proporcionalno povećanju doze saksagliptina, a ta je proporcionalnost doza opažena za doze do 400 mg. Nakon primjene jedne peroralne doze od 5 mg saksagliptina u zdravih ispitanika srednja vrijednost AUC saksagliptina u plazmi iznosio je 78 ng·h/ml, a njegova glavnog metabolita 214 ng·h/ml. Odgovarajuće vrijednosti C_{\max} u plazmi iznosile su 24 ng/ml za saksagliptin i 47 ng/ml za njegov glavni metabolit. Koeficijenti varijacije unutar ispitanika za C_{\max} i AUC saksagliptina bili su manji od 12%.

Inhibicija plazmatske DPP-4 aktivnosti saksagliptinom tijekom najmanje 24 sata nakon peroralne primjene posljedica je njegove visoke potentnosti, visokog afiniteta i produženog vezivanja za aktivno mjesto.

Interakcija s hranom

Hrana ima relativno skromne učinke na farmakokinetiku saksagliptina u zdravih ispitanika. Primjena s hranom (punomasnim obrokom) nije promijenila C_{\max} saksagliptina, dok se AUC povećala za 27% u usporedbi s primjenom natašte. Vrijeme potrebno da saksagliptin postigne C_{\max} (T_{\max}) produljilo se za približno 0,5 sati kod primjene s hranom u usporedbi s primjenom natašte. Ove se promjene nisu smatrale klinički značajnima.

Distribucija

In vitro vezanje saksagliptina i njegovog glavnog metabolita za proteine u ljudskom serumu je zanemarivo. Stoga se ne očekuje da će promjene razine proteina u različitim stanjima bolesnika (primjerice kod oštećenja bubrega ili jetre) promijeniti dispoziciju saksagliptina.

Biotransformacija

Biotransformacija saksagliptina primarno se odvija putem citokroma P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Glavni metabolit saksagliptina također je selektivan, reverzibilan, kompetitivan inhibitor DPP-4, dvostruko manje potentan od saksagliptina.

Eliminacija

Srednja vrijednost poluvijeka ($t_{1/2}$) saksagliptina u plazmi iznosi 2,5 sati, a njegova glavnog metabolita 3,1 sat, dok je prosječna vrijednost $t_{1/2}$ za inhibiciju DPP-4 u plazmi bila 26,9 sati. Saksagliptin se eliminira i putem bubrega i putem jetre. Nakon primjene jedne doze od 50 mg ^{14}C -saksagliptina 24% doze izlučilo se mokraćom u obliku saksagliptina, 36% u obliku njegova glavnog metabolita, a 75% u obliku ukupne radioaktivnosti. Prosječan bubrežni klirens saksagliptina (~230 ml/min) bio je veći nego prosječna procijenjena brzina glomerularne filtracije (~120 ml/min), što upućuje na aktivno izlučivanje putem bubrega u određenoj mjeri. Vrijednosti bubrežnog klirensa glavnog metabolita bile su slične procijenjenoj brzini glomerularne filtracije. Ukupno je 22% primijenjene radioaktivnosti ustanovljeno u fecesu, što predstavlja dio doze saksagliptina koji se izlučuje u žuči i/ili neapsorbirani lijek iz gastrointestinalnog trakta.

Linearnost

C_{\max} i AUC saksagliptina i njegova glavnog metabolita povećavali su se proporcionalno dozi saksagliptina. Nije opaženo značajnije nakupljanje ni saksagliptina ni njegova glavnog metabolita kod višekratne primjene jedanput dnevno u bilo kojoj dozi. Klirens saksagliptina i njegova glavnog metabolita nisu bili ovisni o dozi ni o vremenu tijekom 14 dana primjene saksagliptina u rasponu doza od 2,5 mg do 400 mg jedanput dnevno.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Provedeno je otvoreno ispitivanje jednokratne doze da bi se procijenila farmakokinetika peroralno primijenjenog saksagliptina u dozi od 10 mg u ispitanika s različitim stupnjevima kroničnog oštećenja funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom. U ispitivanje su uključeni bolesnici sa oštećenjem bubrežne funkcije koje je klasificirano na temelju klirensa kreatinina

kao blago (GRF otprilike ≥ 45 do < 90 ml/min) kod kojih je izloženost saksagliptinu bila je 1,2 puta viša, umjereno (GRF otprilike ≥ 30 do < 45 ml/min) kod kojih je izloženost saksagliptinu bila 1,4 puta viša, teško (GRF otprilike < 30 ml/min) kod kojih je izloženost saksagliptinu bila 2,1 puta viša nego u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega. Izloženost BMS-510849 u ispitanika s blagim oštećenjem bubrega bila je 1,7 puta viša, u ispitanika s umjerenim oštećenjem 2,9 puta viša, a u ispitanika s teškim oštećenjem 4,5 puta viša nego u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom.

Oštećenje funkcije jetre

Izloženost saksagliptinu u ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A), umjerenim (Child-Pugh stadij B) odnosno teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) bila je 1,1, 1,4 odnosno 1,8 puta veća od vrijednosti opaženih u zdravih ispitanika, dok je izloženost BMS-510849 u navedenim populacijama bila 22%, 7% odnosno 33% niža.

Starije osobe (≥ 65 godina)

U starijih je bolesnika (65-80 godina) AUC saksagliptina bio oko 60% veći nego u mlađih bolesnika (18-40 godina). To se ne smatra klinički značajnim te se stoga ne preporučuje prilagođavati dozu ovog lijeka samo na temelju dobi bolesnika.

Metformin

Apsorpcija

Nakon peroralne doze metformina, t_{max} se postiže za 2,5 h. Apsolutna bioraspoloživost tablete metformina od 500 mg u zdravih ispitanika iznosi oko 50-60%. Nakon peroralne doze neapsorbirani dio koji se izluči fecesom iznosi 20-30%.

Apsorpcija metformina je nakon peroralne primjene saturabilna i nepotpuna. Pretpostavlja se da farmakokinetika apsorpcije metformina nije linearna. Pri uobičajenim dozama i režimu doziranja metformina koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se za 24 do 48 sati i obično su niže od 1 $\mu\text{g/ml}$. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima vršne razine metformina u plazmi (C_{max}) nisu čak ni pri najvišim dozama prelazile prag od 4 $\mu\text{g/ml}$.

Interakcija s hranom

Hrana smanjuje i neznatno odgađa apsorpciju metformina. Nakon primjene doze od 850 mg opažena je 40% niža vršna koncentracija lijeka u plazmi, smanjenje AUC-a za 25% te produljenje vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi za 35 min. Nije poznato jesu li ovi podaci klinički značajni.

Distribucija

Vezivanje za proteine u plazmi je zanemarivo. Metformin se raspodjeljuje u eritrocite. Vršna koncentracija u krvi je niža nego u plazmi, a postiže se gotovo istodobno. Eritrociti su vrlo vjerojatno sekundarni odjeljak raspodjele. Srednja vrijednost volumena distribucije (V_d) u rasponu je od 63-276 l.

Biotransformacija

Metformin se izlučuje mokraćom u neizmijenjenom obliku. Nema utvrđenih metabolita u ljudi.

Eliminacija

Bubrežni klirens metformina veći je od 400 ml/min, što upućuje na to da se metformin eliminira glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon peroralne doze prividno terminalno poluvrijeme eliminacije iznosi oko 6,5 h. Kad je oštećena funkcija bubrega, bubrežni se klirens smanjuje proporcionalno klirensu kreatinina te je poluvrijeme eliminacije produljeno, što dovodi do povišenih razina metformina u plazmi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Istodobna primjena saksagliptina i metformina

Kombinacija saksagliptina i metformina ispitana je u tromjesečnom ispitivanju na psima te u istraživanjima embrionalnog i fetalnog razvoja u štakora i kunića.

Istodobna primjena saksagliptina i metformina skotnim ženjkama štakora tijekom razdoblja organogeneze nije pokazala ni embrioletalne ni teratogene učinke pri dozama koje su dovele do systemske izloženosti (AUC) do 100 puta veće od izloženosti saksagliptinu te do 10 puta veće od izloženosti metforminu kod primjene preporučenih doza za ljude od 5 mg saksagliptina odnosno 2000 mg metformina. Istovjetni nalazi opaženi su kod istodobne primjene saksagliptina i metformina skotnim ženjkama kunića pri dozama koje su proizvele AUC 249 puta veći od AUC-a saksagliptina, odnosno 1,1 puta veći od AUC-a metformina kod primjene preporučenih doza za ljude. U štakora je manja razvojna toksičnost bila ograničena na povećanu incidenciju zakašnjelog okoštavanja („valovita rebra”). S tim povezana toksičnost za majku bila je ograničena na smanjenje težine od 5-6% tijekom razdoblja između 13. i 18. dana gestacije, uz što se veže i manji unos hrane od strane majke. Istodobna primjena je slabo podnesena među skotnim ženjkama kunića, što je rezultiralo smrću, pobolom i pobačajem. Ipak, među ženjkama koje su preživjele i okotile potomke koji su se mogli ispitati, toksičnost za majku bila je ograničena na marginalno smanjenje tjelesne težine tijekom razdoblja od 21. do 29. dana gestacije, a s tim povezana razvojna toksičnost u potomaka bila je ograničena na smanjenje tjelesne težine fetusa za 7% te nisku incidenciju odgođenog okoštavanja hioidne kosti fetusa.

Kombinacija saksagliptina i metformina ispitana je u tromjesečnom ispitivanju na psima. Nije zabilježena toksičnost ove kombinacije pri razinama AUC-a 68 puta većima od razina saksagliptina i 1,5 puta većima od razina metformina pri primjeni preporučenih doza za ljude.

Nisu provedena istraživanja na životinjama kojima bi se ispitala kancerogenost, mutagenost ili štetni učinci na plodnost kombinacije djelatnih tvari u lijeku Komboglyze. Podaci koji slijede temelje se na rezultatima ispitivanja provedenih zasebno sa saksagliptinom i metforminom.

Saksagliptin

Saksagliptin je izazvao reverzibilne kožne lezije (kraste, ulceracije i nekrozu) na ekstremitetima makaki majmuna (repu, prstima, skrotumu i/ili nosu) pri dozama od ≥ 3 mg/kg na dan. Razina izloženosti pri kojoj nema opaženog učinka (engl. *no effect level*, NOEL) za lezije je jednaka izloženosti saksagliptinu u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude (engl. *recommended human dose*, RHD) od 5 mg na dan, odnosno 2 puta veća od razine izloženosti njegovu glavnom metabolitu u ljudi pri RHD-u.

Klinički značaj kožnih lezija nije poznat, no u kliničkim ispitivanjima saksagliptina u ljudi nisu opaženi klinički korelati kožnih lezija u majmuna.

Promjene imunološkog sustava kao što su minimalna, neprogresivna limfoidna hiperplazija u slezeni, limfnim čvorovima i koštanoj srži bez štetnih posljedica zabilježene su u svih ispitanih vrsta pri izloženosti koja je bila najmanje 7 puta veća od RHD.

Saksagliptin je u višim dozama izazvao gastrointestinalnu toksičnost u pasa, uključujući krvavu/sluzavu stolicu i enteropatiju. Pritom je NOEL bio 4 puta veći od izloženosti saksagliptinu, odnosno 2 puta veći od izloženosti njegovu glavnom metabolitu u ljudi pri RHD.

Saksagliptin nije bio genotoksičan u konvencionalnom nizu ispitivanja genotoksičnosti *in vitro* i *in vivo*. U dvogodišnjim ispitivanjima kancerogenosti na miševima i štakorima nije opažen kancerogeni potencijal.

Opazeni su učinci na plodnost mužjaka i ženki štakora pri visokim dozama koje su proizvele vidljive znakove toksičnosti. Saksagliptin se nije pokazao teratogenim ni pri jednoj dozi ispitanoj u štakora ili kunića. Saksagliptin u visokim dozama u štakora je izazvao smanjenu osifikaciju (zastoj u razvoju) zdjelice fetusa i smanjenu tjelesnu težinu fetusa (u prisutnosti toksičnosti za majku). Pritom je NOEL bio 303 puta veći od izloženosti saksagliptinu, odnosno 30 puta veći od izloženosti njegovu glavnom metabolitu u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude. U kunića su učinci saksagliptina bili ograničeni na manje varijacije kostura opažene samo pri dozama toksičnima za majku (NOEL 158 puta veći od izloženosti saksagliptinu, odnosno 224 puta veći od izloženosti njegovu glavnom metabolitu u ljudi pri

preporučenoj dozi za ljude). U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima saksagliptin je uzrokovao smanjenu tjelesnu težinu mladunaca pri dozama toksičnima za majku. Pritom je NOEL bio 488 puta veći od izloženosti saksagliptinu, odnosno 45 puta veći od izloženosti njegovu glavnom metabolitu u ljudi pri preporučenoj dozi za ljude. Učinak na tjelesnu težinu mladunaca zamijećen je u ženki do 92. dana, a u mužjaka do 120. dana postnatalno.

Metformin

Neklinički podaci za metformin ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

povidon K30
magnezijev stearat

Film ovojnica

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)
makrogol 3350
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol)
makrogol 3350
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)

Tinta za označavanje

šelak
boja indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al/Al blister.

Veličine pakiranja od 14, 28, 56 i 60 filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima.
Višestruka pakiranja sa 112 (2 pakiranja sa 56) i 196 (7 pakiranja sa 28) filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima.
60x1 filmom obloženih tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete

EU/1/11/731/001 28 filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/002 56 filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/003 60 filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/004 112 (2 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/005 196 (7 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/006 60x1 filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/013 14 filmom obloženih tableta

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

EU/1/11/731/007 28 filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/008 56 filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/009 60 filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/010 112 (2 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/011 196 (7 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/012 60x1 filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/014 14 filmom obloženih tableta

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. studenoga 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. srpnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORA(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedska

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizicima (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
saksagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 2,5 mg saksagliptina (u obliku saksagliptinklorida) i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje: 112 (2 pakiranja s 56) filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje: 196 (7 pakiranja s 28) filmom obloženih tableta
60x1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/731/001 28 filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/002 56 filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/003 60 filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/004 112 (2 pakiranja s 56) filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/005 196 (7 pakiranja s 28) filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/006 60x1 filmom obložena tableta
EU/1/11/731/013 14 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
saksagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 2,5 mg saksagliptina u obliku saksagliptinklorida i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.
28 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJALIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (PERFORIRANI/NEPERFORIRANI)

1. NAZIV LIJEKA

Komboglyze 2,5 mg/850 mg tablete
saksagliptin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
saksagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 2,5 mg saksagliptina (u obliku saksagliptinklorida) i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje: 112 (2 pakiranja s 56) filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje: 196 (7 pakiranja s 28) filmom obloženih tableta
60x1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/731/007 28 filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/008 56 filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/009 60 filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/010 112 (2 pakiranja s 56) filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/011 196 (7 pakiranja s 28) filmom obloženih tableta
EU/1/11/731/012 60x1 filmom obložena tableta
EU/1/11/731/014 14 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJALIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
saksagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 2,5 mg saksagliptina (u obliku saksagliptinklorida) i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.
28 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (PERFORIRANI/NEPERFORIRANI)

1. NAZIV LIJEKA

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg tablete
saksagliptin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete saksagliptin/metforminklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Komboglyze i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Komboglyze
3. Kako uzimati Komboglyze
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Komboglyze
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Komboglyze i za što se koristi

Ovaj lijek sadrži dvije različite djelatne tvari koje se zovu:

saksagliptin, tvar iz skupine lijekova koji se nazivaju inhibitorima DPP-4 (inhibitorima dipeptidil peptidaze 4) i metformin, tvar iz skupine lijekova koji se nazivaju bigvanidi.

Oba lijeka pripadaju skupini lijekova koji se nazivaju oralnim antidijabeticima.

Za što se koristi Komboglyze

Ovaj lijek se koristi za liječenje jedne vrste šećerne bolesti koja se naziva 'šećerna bolest tipa 2'.

Kako Komboglyze djeluje

Saksagliptin i metformin djeluju zajedno i reguliraju razinu šećera u krvi. Povećavaju razinu inzulina nakon obroka. Također smanjuju količinu šećera koji proizvodi Vaše tijelo. Uz dijetu i tjelovježbu ovaj Vam lijek pomaže sniziti razinu šećera u krvi. Ovaj lijek se može uzimati sam ili s drugim lijekom za liječenje šećerne bolesti uključujući inzulin.

Da biste šećernu bolest držali pod kontrolom i dalje morate provoditi propisanu dijetu i tjelovježbu, čak i dok uzimate ovaj lijek. Stoga je važno da se pridržavate uputa o prehrani i tjelovježbi koje su Vam dali Vaš liječnik ili medicinska sestra.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Komboglyze

Nemojte uzimati Komboglyze

- ako ste alergični na saksagliptin, metformin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako ste imali ozbiljnu alergijsku reakciju (reakciju preosjetljivosti) na bilo koji sličan lijek koji uzimate za regulaciju šećera u krvi.

Simptomi ozbiljne alergijske reakcije mogu obuhvaćati:

- osip
- uzdignute crvene mrlje na koži (koprivnjaču)
- oticanje lica, usana, jezika i grla što može otežati disanje ili gutanje.

Ako imate ove simptome, prestanite uzimati ovaj lijek i odmah se javite svom liječniku ili medicinskoj sestri.

- ako ste ikada bili u dijabetičkoj komi;
- ako imate nekontroliranu šećernu bolest uz, primjerice, tešku hiperglikemiju (visoka razina glukoze u krvi), mučninu, povraćanje, proljev, brz gubitak tjelesne težine, laktacidozu (vidjeti „Rizik od laktacidoze” niže) ili ketoacidozu. Ketoacidoza je stanje u kojem se tvari koje se nazivaju „ketonska tijela“ nakupljaju u krvi i mogu dovesti do dijabetičke predkome. Simptomi uključuju bol u trbuhu, ubrzano i duboko disanje, pospanost ili Vam dah ima neobičan voćni miris.
- ako imate jako smanjenu funkciju bubrega ili problema sa Vašom jetrom;
- ako ste nedavno imali srčani udar ili patite od zatajivanja srca, ili imate ozbiljne tegobe s cirkulacijom ili poteškoće s disanjem što može ukazivati na srčane tegobe;
- ako imate tešku infekciju ili ste dehidrirali (izgubili mnogo tekućine iz organizma);
- ako dođite (vidjeti i dio „Trudnoća i dojenje“);
- ako pijete velike količine alkohola (bilo svakodnevno ili samo povremeno) (vidjeti dio „Komboglyze s alkoholom“);

Nemojte uzimati ovaj lijek ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Rizik od laktacidoze

Komboglyze može uzrokovati vrlo rijetku, ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza, osobito ako Vam bubrezi ne rade ispravno. Rizik od razvoja laktacidoze također je povećan uz nekontroliranu šećernu bolest, ozbiljne infekcije, dugotrajno gladovanje ili uzimanje alkohola, dehidraciju (dodatne informacije vidjeti niže), tegobe s jetrom i sva zdravstvena stanja u kojima dio tijela ima smanjenu opskrbu kisikom (kao što je akutna teška srčana bolest).

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku za daljnje upute.

Prestanite nakratko uzimati lijek Komboglyze ako imate stanje koje može biti povezano s dehidracijom (značajan gubitak tjelesnih tekućina) kao što je jako povraćanje, proljev, vrućica, izloženost toplini ili ako pijete manje tekućine nego obično. Obratite se liječniku za daljnje upute.

Prestanite uzimati lijek Komboglyze i odmah se obratite liječniku ili otidite u najbližu bolnicu ako osjetite neke od simptoma laktacidoze, jer to stanje može dovesti do kome.

Simptomi laktacidoze uključuju:

- povraćanje
- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- grčevi u mišićima
- opće loše osjećanje uz jaki umor
- otežano disanje
- smanjena tjelesna temperatura i usporen rad srca

Laktacidoza je hitno stanje i mora se liječiti u bolnici.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije uzimanja lijeka Komboglyze

- ako imate šećernu bolesti tipa 1 (tijelo uopće ne proizvodi inzulin). Ovaj lijek se ne smije uzimati za liječenje te bolesti;
- imate ili ste imali bolest gušterače;

- ako uzimate inzulin ili lijek za liječenje šećerne bolesti koji se naziva „sulfonilureja“, liječnik će možda htjeti smanjiti dozu inzulina ili sulfonilureje kada bilo koji od tih dvaju lijekova uzimate zajedno s ovim lijekom, kako ne bi došlo do niske razine šećera u krvi;
- ako ste imali alergijske reakcije na neki drugi lijek koji uzimate za regulaciju količine šećera u krvi;
- ako bolujete od neke bolesti ili uzimate lijek koji može oslabiti otpornost organizma na infekcije;
- ako ste ikada imali zatajenje srca ili imate druge čimbenike rizika za razvoj zatajenja srca, poput problema s Vašim bubrezima. Vaš liječnik će Vas savjetovati o znakovima i simptomima zatajenja srca. Trebate odmah obavijestiti svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako osjetite bilo koji od tih simptoma. Simptomi mogu uključivati, ali nisu ograničeni na: pogoršanje nedostatka zraka, brzi porast tjelesne težine i oticanje stopala (edem stopala);

Ako se morate podvrgnuti velikom kirurškom zahvatu, morate prestati uzimati lijek Komboglyze tijekom i još neko vrijeme nakon zahvata. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Komboglyze.

Dijabetičke kožne promjene su česta komplikacija šećerne bolesti. Osip je zabilježen kod primjene saksagliptina i nekih drugih antidijabetika iz iste skupine kao saksagliptin. Slijedite preporuke za njegu kože i stopala koje ste dobili od svog liječnika ili medicinske sestre. Obratite se svom liječniku ako uočite mjehuriće na koži jer to može biti znak stanja koje se zove bulozni pemfigoid. Vaš liječnik može zatražiti da prestanete uzimati Komboglyze.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas ili ako niste sigurni, provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Kontrole bubrežne funkcije

Tijekom liječenja ovim lijekom, liječnik će Vam provjeravati funkciju bubrega najmanje jedanput godišnje ili češće ako ste starija osoba i/ili ako Vam se funkcija bubrega pogoršava.

Djeca i adolescenti

Komboglyze se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Nije poznato je li ovaj lijek siguran i djelotvoran kada se primjenjuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Komboglyze

Ako trebate dobiti injekciju kontrastnog sredstva koje sadrži jod u krvnu žilu, na primjer, u sklopu rendgenskog snimanja ili skeniranja, morate prestati uzimati lijek Komboglyze prije ili u vrijeme injekcije. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Komboglyze.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Možda ćete češće morati raditi pretrage glukoze u krvi ili testove funkcije bubrega ili će Vam liječnik trebati prilagoditi dozu lijeka Komboglyze. Osobito je važno spomenuti sljedeće:

- cimetidin, lijek za liječenje želučanih tegoba
- ketokonazol, lijek za liječenje gljivičnih infekcija
- bronhodilatatore (beta-2 agoniste), lijekove za liječenje astme
- diltiazem, lijek za liječenje visokog krvnog tlaka
- rifampicin, antibiotik kojim se liječe infekcije poput tuberkuloze
- kortikosteroide, lijekove za liječenje upala kod bolesti poput astme i artritisa
- karbamazepin, fenobarbital ili fenitoin, lijekove za ublažavanje napadaja (konvulzija) ili dugotrajne boli
- lijekove koji povećavaju stvaranje mokraće (diuretici)
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje boli i upale (NSAIL i COX-2-inhibitori, kao što su ibuprofen i celekoksib)
- određene lijekove za liječenje povišenog krvnog tlaka (ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina II)

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas ili ako niste sigurni, provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete Komboglyze.

Komboglyze s alkoholom

Izbjegavajte prekomjerni unos alkohola dok uzimate lijek Komboglyze jer to može povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio „Upozorenja i mjere opreza”).

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste trudni ili biste mogli zatrudnjeti jer ovaj lijek može utjecati na dijete.

Nemojte uzimati ovaj lijek ako dojite ili planirate dojiti jer se metformin u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Saksagliptin i metformin mogu zanemarivo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Hipoglikemija može utjecati na sposobnost upravljanja vozilom i rada bez sigurnog oslonca. Rizik od hipoglikemije postoji kada se ovaj lijek uzima u kombinaciji s lijekovima za koje se zna da uzrokuju hipoglikemiju, poput inzulina i sulfonilureja.

3. Kako uzimati Komboglyze

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako Vam liječnik propiše ovaj lijek zajedno sa sulfonilurejom ili s inzulinom, zapamtite da taj drugi lijek morate uzimati u skladu s uputama liječnika kako biste postigli najbolje rezultate za svoje zdravlje.

Koliko lijeka uzeti

- Količina ovog lijeka koju ćete uzeti ovisi o Vašem stanju te dozi metformina i/ili pojedinačnih tableta saksagliptina i metformina koju trenutno uzimate. Liječnik će Vam reći točnu dozu ovog lijeka koju morate uzeti.
 - Preporučena doza je jedna tableta dvaput na dan.
- Ako imate smanjenu funkciju bubrega, liječnik Vam može propisati nižu dozu.

Kako se lijek uzima

- Ovaj se lijek uzima kroz usta.
- Uzimajte ga uz obrok kako bi se umanjila mogućnost želučanih tegoba.

Dijeta i tjelovježba

Da biste šećernu bolest držali pod kontrolom i dalje morate provoditi propisanu dijetu i tjelovježbu, čak i dok uzimate ovaj lijek. Stoga je važno da se pridržavate uputa o prehrani i tjelovježbi koje su Vam dali Vaš liječnik ili medicinska sestra. Posebice, ako ste na režimu prehrane za održavanje tjelesne težine namijenjenom oboljelima od šećerne bolesti, nastavite s time dok uzimate ovaj lijek.

Ako uzmete više Komboglyze tableta nego što ste trebali

Uzmete li više Komboglyze tableta nego što ste trebali, odmah se javite liječniku ili otiđite u bolnicu. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka.

Ako ste zaboravili uzeti Komboglyze

- Ako zaboravite uzeti dozu ovog lijeka, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je već vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu ovog lijeka kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Komboglyze

Uzimajte ovaj lijek sve dok Vam liječnik ne kaže da prestanete. To će pomoći da šećer u krvi držite pod kontrolom.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može izazvati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Morate prestati uzimati ovaj lijek i odmah se javiti svom liječniku ako primjetite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- **Laktacidoza**, lijek Komboglyze može uzrokovati vrlo rijetku (može se javiti u manje od 1 korisnika na 10 000), ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza (vidjeti dio „Upozorenja i mjere opreza”). Ako Vam se to dogodi, morate **prestati uzimati lijek Komboglyze i odmah se obratiti liječniku ili otići u najbližu bolnicu**, jer laktacidoza može dovesti do kome.
- **jaka i uporna bol u abdomenu** (područje trbuha), koja se može proširiti i do leđa, kao i mučnina i povraćanje, jer to može biti znak upale gušterače (pankreatitis).

Morate obavijestiti svog liječnika ako osjetite sljedeću nuspojavu:

- jaka bol u zglobovima.

Ostale nuspojave Komboglyze tableta uključuju:

Česte (mogu se javiti u 1 do 10 u 100 korisnika)

- glavobolja
- bol u mišićima (mialgija)
- povraćanje i probavne tegobe (dispepsija)
- infekcija struktura kojima se izlučuje mokraćna (infekcija mokraćnih putova)
- infekcija gornjih dišnih putova
- upala nosa ili grla kao kod prehlade ili grlobolje
- upala želuca (gastritis) ili crijeva, ponekad prouzročena infekcijom (gastroenteritis)
- infekcija sinusa, ponekad praćena osjećajem boli i začepljenosti iza obraza i očiju (sinusitis)
- vjetrovi
- omaglica
- umor.

Manje česte (mogu se javiti u 1 do 10 u 1000 korisnika)

- bol u zglobovima (artralgija)
- poteškoće u postizanju ili održavanju erekcije (erektilna disfunkcija)

Nuspojave zabilježene pri uzimanju samo saksagliptina:

Česte

- omaglica
- umor.

Nuspojave zabilježene pri uzimanju samo saksagliptina ili u kombinaciji:

Nepoznato (učestalost se ne može odrediti iz dostupnih podataka):

- konstipacija
- stvaranje mjehurića na koži (bulozni pemfigoid)

U nekih je bolesnika nastupilo blago smanjenje broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (limfocita), što se vidjelo u krvnoj slici kada je saksagliptin bio korišten sam ili u kombinaciji. Osim toga, neki su bolesnici prijavili osip i kožne reakcije (preosjetljivost) za vrijeme uzimanja saksagliptina.

Nakon stavljanja saksagliptina u promet, prijavljene su dodatne nuspojave koje uključuju teške alergijske reakcije (anafilaksija) i oticanje lica, usana, jezika i grla što može otežati disanje ili gutanje. Ako imate alergijsku reakciju, prestanite uzimati ovaj lijek i odmah se obratite liječniku. Liječnik će Vam možda propisati lijek za liječenje alergijske reakcije te neki drugi lijek za liječenje šećerne bolesti.

Nuspojave zabilježene pri uzimanju samo metformina:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 korisnika)

- mučnina, povraćanje
- proljev ili bol u trbuhu
- gubitak teka.

Česte

- metalan okus u ustima.

Vrlo rijetke

- smanjene razine vitamina B12
- jetrene tegobe (hepatitis)
- crvenilo kože (osip) ili svrbež.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Komboglyze

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako je pakiranje oštećeno ili se vidi da je otvarano.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Komboglyze sadrži

Djelatne tvari su saksagliptin i metforminklorid. Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg saksagliptina (u obliku saksagliptinklorida) i 850 mg metforminklorida.

Drugi sastojci (pomoćne tvari) su:

- Jezgra tablete: povidon K30, magnezijev stearat
- Film ovojnica: polivinilni alkohol, makrogol 3350, titanijev dioksid (E171), talk (E553b), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172)
- Tinta za označavanje: šelak, boja indigo carmine aluminium lake (E132)

Kako Komboglyze izgleda i sadržaj pakiranja

- Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete ('tablete') su svijetlosmeđe do smeđe boje i okrugle, s oznakama „2.5/850“ na jednoj i „4246“ na drugoj strani, otisnutima plavom tintom.
- Komboglyze je dostupan u blisteru od aluminijske folije. Veličine pakiranja su 14, 28, 56 i 60 filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima, višestruka pakiranja sa 112 (2 pakiranja sa 56) i 196 (7 pakiranja sa 28) filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima te 60x1 filmom obloženom tabletom u perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijeka:

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 40 809034100

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

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

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

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 (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

Uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete saksagliptin/metforminklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Komboglyze i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Komboglyze
3. Kako uzimati Komboglyze
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Komboglyze
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Komboglyze i za što se koristi

Ovaj lijek sadrži dvije različite djelatne tvari koje se zovu:

saksagliptin, tvar iz skupine lijekova koji se nazivaju inhibitorima DPP-4 (inhibitorima dipeptidil peptidaze 4) i metformin, tvar iz skupine lijekova koji se nazivaju bigvanidi.

Oba lijeka pripadaju skupini lijekova koji se nazivaju oralnim antidijabeticima.

Za što se koristi Komboglyze

Ovaj lijek se koristi za liječenje jedne vrste šećerne bolesti koja se naziva 'šećerna bolest tipa 2'.

Kako Komboglyze djeluje

Saksagliptin i metformin djeluju zajedno i reguliraju razinu šećera u krvi. Povećavaju razinu inzulina nakon obroka. Također smanjuju količinu šećera koji proizvodi Vaše tijelo. Uz dijetu i tjelovježbu ovaj Vam lijek pomaže sniziti razinu šećera u krvi. Ovaj lijek se može uzimati sam ili s drugim lijekom za liječenje šećerne bolesti, inzulin.

Da biste šećernu bolest držali pod kontrolom i dalje morate provoditi propisanu dijetu i tjelovježbu, čak i dok uzimate ovaj lijek. Stoga je važno da se pridržavate uputa o prehrani i tjelovježbi koje su Vam dali Vaš liječnik ili medicinska sestra.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Komboglyze

Nemojte uzimati Komboglyze

- ako ste alergični na saksagliptin, metformin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako ste imali ozbiljnu alergijsku reakciju (reakciju preosjetljivosti) na bilo koji sličan lijek koji uzimate za regulaciju šećera u krvi.

Simptomi ozbiljne alergijske reakcije mogu obuhvaćati:

- osip
- uzdignute crvene mrlje na koži (koprivnjaču)
- oticanje lica, usana, jezika i grla što može otežati disanje ili gutanje.

Ako imate ove simptome, prestanite uzimati ovaj lijek i odmah se javite svom liječniku ili medicinskoj sestri.

- ako ste ikada bili u dijabetičkoj komi;
- ako imate nekontroliranu šećernu bolest uz, primjerice, tešku hiperglikemiju (visoka razina glukoze u krvi), mučninu, povraćanje, proljev, brz gubitak tjelesne težine, laktacidozu (vidjeti „Rizik od laktacidoze” niže) ili ketoacidozu. Ketoacidoza je stanje u kojem se tvari koje se nazivaju „ketonska tijela“ nakupljaju u krvi i mogu dovesti do dijabetičke predkome. Simptomi uključuju bol u trbuhu, ubrzano i duboko disanje, pospanost ili Vam dah ima neobičan voćni miris;
- ako imate jako smanjenu funkciju bubrega ili problema sa Vašom jetrom;
- ako ste nedavno imali srčani udar ili patite od zatajivanja srca, ili imate ozbiljne tegobe s cirkulacijom ili poteškoće s disanjem, što može ukazivati na srčane tegobe;
- ako imate tešku infekciju ili ste dehidrirali (izgubili mnogo tekućine iz organizma);
- ako dojite (vidjeti i dio „Trudnoća i dojenje“);
- ako pijete velike količine alkohola (bilo svakodnevno ili samo povremeno) (vidjeti dio „Komboglyze s alkoholom“);

Nemojte uzimati ovaj lijek ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Rizik od laktacidoze

Komboglyza može uzrokovati vrlo rijetku, ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza, osobito ako Vam bubrezi ne rade ispravno. Rizik od razvoja laktacidoze također je povećan uz nekontroliranu šećernu bolest, ozbiljne infekcije, dugotrajno gladovanje ili uzimanje alkohola, dehidraciju (dodatne informacije vidjeti niže), tegobe s jetrom i sva zdravstvena stanja u kojima dio tijela ima smanjenu opskrbu kisikom (kao što je akutna teška srčana bolest).

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku za daljnje upute.

Prestanite nakratko uzimati lijek Komboglyze ako imate stanje koje može biti povezano s dehidracijom (značajan gubitak tjelesnih tekućina) kao što je jako povraćanje, proljev, vrućica, izloženost toplini ili ako pijete manje tekućine nego obično. Obratite se liječniku za daljnje upute.

Prestanite uzimati lijek Komboglyze i odmah se obratite liječniku ili otidite u najbližu bolnicu ako osjetite neke od simptoma laktacidoze, jer to stanje može dovesti do kome.

Simptomi laktacidoze uključuju:

- povraćanje
- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- grčevi u mišićima
- opće loše osjećanje uz jaki umor
- otežano disanje
- smanjena tjelesna temperatura i usporen rad srca

Laktacidoza je hitno stanje i mora se liječiti u bolnici.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije uzimanja lijeka Komboglyze:

- ako imate šećernu bolesti tipa 1 (tijelo uopće ne proizvodi inzulin). Ovaj lijek se ne smije uzimati za liječenje te bolesti;
- imate ili ste imali bolest gušterače;

- ako uzimate inzulin ili lijek za liječenje šećerne bolesti koji se naziva „sulfonilureja“, liječnik će možda htjeti smanjiti dozu inzulina ili sulfonilureje kada bilo koji od tih dvaju lijekova uzimate zajedno s ovim lijekom, kako ne bi došlo do niske razine šećera u krvi;
- ako ste imali alergijske reakcije na neki drugi lijek koji uzimate za regulaciju količine šećera u krvi;
- ako bolujete od neke bolesti ili uzimate lijek koji može oslabiti otpornost organizma na infekcije;
- ako ste ikada imali zatajenje srca ili imate druge čimbenike rizika za razvoj zatajenja srca, poput problema s Vašim bubrezima. Vaš liječnik će Vas savjetovati o znakovima i simptomima zatajenja srca. Trebate odmah obavijestiti svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako osjetite bilo koji od tih simptoma. Simptomi mogu uključivati, ali nisu ograničeni na: pogoršanje nedostatka zraka, brzi porast tjelesne težine i oticanje stopala (edem stopala);

Ako se morate podvrgnuti velikom kirurškom zahvatu, morate prestati uzimati lijek Komboglyze tijekom i još neko vrijeme nakon zahvata. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Komboglyze.

Dijabetičke kožne promjene su česta komplikacija šećerne bolesti. Osip je zabilježen kod primjene saksagliptina i nekih drugih antidijabetika iz iste skupine kao saksagliptin. Slijedite preporuke za njegu kože i stopala koje ste dobili od svog liječnika ili medicinske sestre. Obratite se svom liječniku ako uočite mjehuriće na koži jer to može biti znak stanja koje se zove bulozni pemfigoid. Vaš liječnik može zatražiti da prestanete uzimati Komboglyze.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas ili ako niste sigurni, provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Kontrole bubrežne funkcije

Tijekom liječenja ovim lijekom, liječnik će Vam provjeravati funkciju bubrega najmanje jedanput godišnje ili češće ako ste starija osoba i/ili ako Vam se funkcija bubrega pogoršava.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Nije poznato je li ovaj lijek siguran i djelotvoran kada se primjenjuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Komboglyze

Ako trebate dobiti injekciju kontrastnog sredstva koje sadrži jod u krvnu žilu, na primjer, u sklopu rendgenskog snimanja ili skeniranja, morate prestati uzimati lijek Komboglyze prije ili u vrijeme injekcije. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Komboglyze.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Možda ćete češće morati raditi pretrage glukoze u krvi ili testove funkcije bubrega ili će Vam liječnik trebati prilagoditi dozu lijeka Komboglyze. Osobito je važno spomenuti sljedeće:

- cimetidin, lijek za liječenje želučanih tegoba
- ketokonazol, lijek za liječenje gljivičnih infekcija
- bronhodilatatore (beta-2 agoniste), lijekove za liječenje astme
- diltiazem, lijek za liječenje visokog krvnog tlaka
- rifampicin, antibiotik kojim se liječe infekcije poput tuberkuloze
- kortikosteroidne, lijekove za liječenje upala kod bolesti poput astme i artritisa
- karbamazepin, fenobarbital ili fenitoin, lijekove za ublažavanje napadaja (konvulzija) ili dugotrajne boli.
- lijekove koji povećavaju stvaranje mokraće (diuretici)
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje boli i upale (NSAIL i COX-2-inhibitori, kao što su ibuprofen i celekoksib)
- određene lijekove za liječenje povišenog krvnog tlaka (ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina II)

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas ili ako niste sigurni, provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete Komboglyze.

Komboglyze s alkoholom

Izbjegavajte prekomjerni unos alkohola dok uzimate lijek Komboglyze jer to može povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio „Upozorenja i mjere opreza”).

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste trudni ili biste mogli zatrudnjeti jer ovaj lijek može utjecati na dijete.

Nemojte uzimati ovaj lijek ako dojite ili planirate dojiti jer se metformin u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Saksagliptin i metformin mogu zanemarivo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Hipoglikemija može utjecati na sposobnost upravljanja vozilom i rada bez sigurnog oslonca. Rizik od hipoglikemije postoji kada se ovaj lijek uzima u kombinaciji s lijekovima za koje se zna da uzrokuju hipoglikemiju, poput inzulina i sulfonilureja.

3. Kako uzimati Komboglyze

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako Vam liječnik propiše ovaj lijek zajedno sa sulfonilurejom ili s inzulinom, zapamtite da taj drugi lijek morate uzimati u skladu s uputama liječnika kako biste postigli najbolje rezultate za svoje zdravlje.

Koliko lijeka uzeti

- Količina ovog lijeka koju ćete uzeti ovisi o Vašem stanju te dozi metformina i/ili pojedinačnih tableta saksagliptina i metformina koju trenutno uzimate. Liječnik će Vam reći točnu dozu ovog lijeka koju morate uzeti.
 - Preporučena doza je jedna tableta dvaput na dan.
- Ako imate smanjenu funkciju bubrega, liječnik Vam može propisati nižu dozu.

Kako se lijek uzima

- Ovaj se lijek uzima kroz usta.
- Uzimajte ga uz obrok kako bi se umanjila mogućnost želučanih tegoba.

Dijeta i tjelovježba

Da biste šećernu bolest držali pod kontrolom i dalje morate provoditi propisanu dijetu i tjelovježbu, čak i dok uzimate ovaj lijek. Stoga je važno da se pridržavate uputa o prehrani i tjelovježbi koje su Vam dali Vaš liječnik ili medicinska sestra. Posebice, ako ste na režimu prehrane za održavanje tjelesne težine namijenjenom oboljelima od šećerne bolesti, nastavite s time dok uzimate ovaj lijek.

Ako uzmete više Komboglyze tableta nego što ste trebali

Uzmete li više Komboglyze tableta nego što ste trebali, odmah se javite liječniku ili otiđite u bolnicu. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka.

Ako ste zaboravili uzeti Komboglyze

- Ako zaboravite uzeti dozu ovog lijeka, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je već vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu ovog lijeka kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Komboglyze

Uzimajte ovaj lijek sve dok Vam liječnik ne kaže da prestanete. To će pomoći da šećer u krvi držite pod kontrolom.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može izazvati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Morate prestati uzimati ovaj lijek i odmah se javiti svom liječniku ako primjetite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- **Laktacidoza**, lijek Komboglyze može uzrokovati vrlo rijetku (može se javiti u manje od 1 korisnika na 10 000), ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza (vidjeti dio „Upozorenja i mjere opreza”). Ako Vam se to dogodi, morate **prestati uzimati lijek Komboglyze i odmah se obratiti liječniku ili otići u najbližu bolnicu**, jer laktacidoza može dovesti do kome.
- **jaka i uporna bol u abdomenu** (područje trbuha), koja se može proširiti i do leđa, kao i mučnina i povraćanje, jer to može biti znak upale gušterače (pankreatitis).

Morate obavijestiti svog liječnika ako osjetite sljedeću nuspojavu:

- jaka bol u zglobovima

Ostale nuspojave Komboglyze tableta uključuju:

Česte (mogu se javiti u 1 do 10 u 100 korisnika)

- glavobolja
- bol u mišićima (mialgija)
- povraćanje i probavne tegobe (dispepsija)
- infekcija struktura kojima se izlučuje mokraćna (infekcija mokraćnih putova)
- infekcija gornjih dišnih putova
- upala nosa ili grla kao kod prehlade ili grlobolje
- upala želuca (gastritis) ili crijeva, ponekad prouzročena infekcijom (gastroenteritis)
- infekcija sinusa, ponekad praćena osjećajem boli i začepljenosti iza obraza i očiju (sinusitis)
- vjetrovi
- omaglica
- umor.

Manje česte (mogu se javiti u 1 do 10 u 1000 korisnika)

- bol u zglobovima (artralgija)
- poteškoće u postizanju ili održavanju erekcije (erektilna disfunkcija)

Nuspojave zabilježene pri uzimanju samo saksagliptina:

Česte

- omaglica
- umor.

Nuspojave zabilježene pri uzimanju samo saksagliptina ili u kombinaciji:

Nepoznato (učestalost se ne može odrediti iz dostupnih podataka):

- konstipacija
- stvaranje mjehurića na koži (bulozni pemfigoid)

U nekih je bolesnika nastupilo blago smanjenje broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (limfocita), što se vidjelo u krvnoj slici kada je saksagliptin bio korišten sam ili u kombinaciji. Osim toga, neki su bolesnici prijavili osip i kožne reakcije (preosjetljivost) za vrijeme uzimanja saksagliptina.

Nakon stavljanja saksagliptina u promet, prijavljene su dodatne nuspojave koje uključuju teške alergijske reakcije (anafilaksija) i oticanje lica, usana, jezika i grla što može otežati disanje ili gutanje. Ako imate alergijsku reakciju, prestanite uzimati ovaj lijek i odmah se obratite liječniku. Liječnik će Vam možda propisati lijek za liječenje alergijske reakcije te neki drugi lijek za liječenje šećerne bolesti.

Nuspojave zabilježene pri uzimanju samo metformina:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 korisnika)

- mučnina, povraćanje
- proljev ili bol u trbuhu
- gubitak teka

Česte

- metalan okus u ustima

Vrlo rijetke

- smanjene razine vitamina B12
- jetrene tegobe (hepatitis)
- crvenilo kože (osip) ili svrbež

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Komboglyze

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako je pakiranje oštećeno ili se vidi da je otvarano.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Komboglyze sadrži

Djelatne tvari su saksagliptin i metforminklorid. Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg saksagliptina (u obliku saksagliptinklorida) i 1000 mg metforminklorida.

Drugi sastojci (pomoćne tvari) su:

- Jezgra tablete: povidon K30, magnezijev stearat
- Film ovojnica: polivinilni alkohol, makrogol 3350, titanijev dioksid (E171), talk (E553b), žuti željezov oksid (E172)
- Tinta za označavanje: šelak, boja indigo carmine aluminium lake (E132)

Kako Komboglyze izgleda i sadržaj pakiranja

- Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete ('tablete') su blijedožute do svijetložute boje i ovalne, s oznakama „2.5/1000“ na jednoj i „4247“ na drugoj strani, otisnutima plavom tintom.
- Komboglyze je dostupan u blisteru od aluminijske folije. Veličine pakiranja su 14, 28, 56 i 60 filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima, višestruka pakiranja sa 112 (2 pakiranja sa 56) i 196 (7 pakiranja sa 28) filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima te 60x1 filmom obloženom tabletom u perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijeka:

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 40 809034100

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

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

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

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 (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

Uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>