

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmtabletta
Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmtabletta
2,5 mg szaxagliptin (hidroklorid formájában) és 850 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmtabletta
2,5 mg szaxagliptin (hidroklorid formájában) és 1000 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmtabletta
Világosbarna vagy barna, mindkét oldalán domború, kerek filmtabletta, az egyik oldalán „2,5/850”, a másik oldalán „4246”, kék színű jelzéssel.

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmtabletta
Világossárga vagy sárga, mindkét oldalán domború, ovális alakú filmtabletta, az egyik oldalán „2,5/1000”, a másik oldalán „4247”, kék színű jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Komboglyze a diéta és a testmozgás mellett a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtt betegek szénhidrátanyagcsere-egyensúlyának javítására javallott:

- olyan betegeknél, akiknél a metformin maximális tolerált dózisa önmagában nem biztosít megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt.
- a diabetes mellitus kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerekkel, köztük inzulinnal kombinálva, olyan betegeknél, akiknél a metformin és ezek a gyógyszerek nem biztosítanak megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt (a különböző kombinációk esetén rendelkezésre álló adatokért lásd 4.4, 4.5 és 5.1 pont).
- olyan betegeknél, akiket már külön-külön adott szaxagliptin és metformin tabletták kombinációjával kezelnek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Normál veseműködésű felnőttek (GFR \geq 90 ml/perc)

A metformin monoterápia maximális tolerált dózisa mellett nem megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegek

A csak metformin mellett nem megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegek olyan dózisban kapják a gyógyszert, amelyben a szaxagliptin teljes napi dózis 5 mg, naponta kétszer 2,5 mg-ban adagolva, és emellett azt a metformin adagot, amit már szednek.

A különálló szaxagliptin és metformin tablettákról átállításra kerülő betegek

A különálló szaxagliptin és metformin tablettákról átállításra kerülő betegek a már szedett szaxagliptin és metformin dózisokat kapják.

Az inzulin és a metformin kettős kombinációs terápiája mellett nem megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegek vagy az inzulin és a metformin plusz szaxagliptin különálló tabletták hármass kombinációs terápiája mellett megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú betegek

A gyógyszer dózisnak biztosítania kell a naponta kétszer 2,5 mg szaxagliptin adagot (5 mg teljes napi dózis), és emellett a már szedett metformin adagot. A gyógyszer inzulinnal történő együttadásakor, a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében szükségessé válhat az inzulin kisebb dózisban való alkalmazása (lásd 4.4 pont).

Azoknak a betegeknek, akiknek egy szulfonilurea és a metformin kettős kombinációs kezelés nem biztosít megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt, vagy azoknak a betegeknek, akiket a szaxagliptin, metformin és egy szulfonilurea különálló tablettákban szedett hármass kombinációs kezeléséről állítanak át.

A gyógyszer dózisnak biztosítania kell a naponta kétszer 2,5 mg szaxagliptin adagot (5 mg teljes napi dózis), és emellett a már szedett metformin adagot. A gyógyszer szulfonilureával történő együttadásakor, a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében szükségessé válhat a szulfonilurea kisebb dózisban való alkalmazása (lásd 4.4 pont).

Azoknak a betegeknek, akiknek a dapagliflozin és a metformin kettős kombinációs kezelés nem biztosít megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt, vagy azoknak a betegeknek, akiket a szaxagliptin, metformin és dapagliflozin különálló tablettákban szedett hármass kombinációs kezeléséről állítanak át.

A gyógyszer dózisnak biztosítania kell a naponta kétszer 2,5 mg szaxagliptin adagot (5 mg teljes napi dózis), és emellett a már szedett metformin adagot.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR /glomerulus filtrációs ráta/ 60 – 89 ml/perc) dózismódosítás nem szükséges.

A GFR értékét a metformintartalmú készítménnyel folytatott kezelés megkezdése előtt és a kezelés során legalább évente ellenőrizni kell. A vesekárosodás további romlása szempontjából fokozott kockázatnak kitett betegeknél és időseknél a veseműködés gyakoribb, például 3-6 havonta történő ellenőrzése szükséges. A metformin teljes napi adagját lehetőleg naponta 2-3 adagra kell elosztani. Azon betegeknél, akiknél a GFR < 60 ml/perc, a laktát acidosis kockázatát esetlegesen növelő faktorokat (lásd 4.4 pont) számba kell venni, mielőtt a metforminkezelés megkezdése felmerül.

Amennyiben nem áll rendelkezésre a Komboglyze megfelelő hatáserősségű formája, a fix dózisú kombináció helyett az egyedi monokomponenseket kell alkalmazni.

1. táblázat Adagolás vesekárosodásban szenvedő betegeknél

GFR ml/perc	Metformin	Szaxagliptin
60-89	A maximális napi adag 3000 mg. A csökkenő veseműködéshez mérten megfontolandó az adagolás csökkentése.	Maximális teljes napi adagja 5 mg.
45-59	A maximális napi adag 2000 mg. A kezdő adag legfeljebb a maximális	Maximális teljes napi adagja 5 mg.

	dózis fele.	
30-44	A maximális napi adag 1000 mg. A kezdő adag legfeljebb a maximális dózis fele.	Maximális teljes napi adagja 2,5 mg.
<30	A metformin ellenjavallt.	Maximális teljes napi adagja 2,5 mg.

Beszűkült májműködés

Ezt a gyógyszert tilos alkalmazni beszűkült májműködésű betegeknél (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Idősek (≥ 65 év)

Mivel a metformin és a szaxagliptin a veséken keresztül választódik ki, ezért ezt a gyógyszert időseknél óvatosan kell alkalmazni. A metforminnal összefüggő laktát acidosis megelőzése érdekében a veseműködés ellenőrzése szükséges, különösen idős korban (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer biztonságosságát és hatásosságát 0 - < 18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Komboglyze-t naponta kétszer, és a metforminnal járó gastrointestinalis mellékhatások csökkentése érdekében étkezéssel együtt kell adni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység vagy a körelőzményben szereplő súlyos túlérzékenységi reakció, beleértve az anaphylaxiás reakciót, az anaphylaxiás sokkot és az angiooedemát, bármely dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) inhibitorral szemben (lásd 4.4 és 4.8 pont);
- Akut metabolikus acidosis bármely formája (például laktát acidosis, diabeteses ketoacidosis);
- Diabeteses pre-coma;
- Súlyos veseelégtelenség (GFR < 30 ml/perc) (lásd 4.4 és 5.2 pont);
- Olyan akut állapotok, amelyekben fennáll a vesefunkció megváltozásának lehetősége, mint például:
 - dehydratio,
 - súlyos fertőzés,
 - sokk;
- Olyan akut vagy krónikus betegségek, amelyek szöveti hypoxiát okozhatnak, mint például:
 - szív vagy légzési elégtelenség,
 - nemrégiben lezajlott myocardialis infarctus,
 - sokk;
- Beszűkült májműködés (lásd 4.2 és 4.5 pont);
- Heveny alkoholmérgezés, alkoholizmus (lásd 4.5 pont);
- Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

A Komboglyze nem alkalmazható 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy diabeteses ketoacidosis kezelésére.

Akut pancreatitis

A DPP-4 inhibitorok alkalmazása az akut pancreatitis kialakulásának kockázatával járt. A betegeket tájékoztatni kell az akut pancreatitis jellemző tünetéről: az állandó, súlyos hasi fájdalomról. Ha felmerül a pancreatitis gyanúja, a gyógyszer adását fel kell függeszteni; ha az akut pancreatitis igazolódik, akkor a gyógyszer adását nem szabad újra elkezdni. Elővigyázatosság szükséges az olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében pancreatitis szerepel.

A szaxagliptin forgalomba hozatalát követő tapasztalatok során a spontán mellékhatás jelentésekben előfordult az akut pancreatitis.

Laktát acidosis

A laktát acidosis, amely egy nagyon ritka, de súlyos metabolikus szövődmény, leggyakrabban a veseműködés akut rosszabbodásakor, szív- és légzőszervi megbetegedésben vagy szepszisben lép fel. A veseműködés akut rosszabbodásakor a metformin felhalmozódása következik be, ami növeli a laktát acidosis kockázatát.

Dehydratio (súlyos hasmenés vagy hányás, láz vagy csökkent folyadékbevitel) esetén a Komboglyze adagolását átmenetileg fel kell függeszteni, és ajánlott felvenni a kapcsolatot egészségügyi szakemberrel.

Metforminnal kezelt betegeknél a veseműködést esetlegesen akután károsító gyógyszerek (például vérnyomáscsökkentők, vízhajtók és nem-szteroid gyulladáscsökkentők [NSAIDs]) adásának megkezdésekor elővigyázatosság szükséges. A laktát acidosis egyéb kockázati tényezői a túlzott alkoholfogyasztás, a májelégtelenség, a rosszul beállított diabetes, a ketosis, a tartós éhezés és bármilyen, hipoxiával társuló állapot, valamint laktát acidosist kiváltani képes gyógyszerek együttdása (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A betegeket és/vagy gondozóikat tájékoztatni kell a laktát acidosis kockázatáról. A laktát acidosisra jellemző az acidotikus diszpnöe, a hasi fájdalom, az izomgörcsök, az aszténia és a hipotermia, amit kóma követ. Feltételezett tünetek esetén a betegnek abba kell hagynia a metformin szedését, és azonnal orvoshoz kell fordulnia. Diagnosztikai laboratóriumi eredmény a csökkent vér pH (< 7,35), az emelkedett plazma laktátszint (> 5 mmol/l), valamint az emelkedett anionrés és laktát/piruvát arány.

Veseműködés

Mivel a metformin a veséken keresztül választódik ki, a veseműködést értékelni kell:

- A kezelés elkezdése előtt és azt követően rendszeresen (lásd 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).
- A közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködést megközelítő GFR szintek esetén és az idős betegeknél legalább 2 - 4 alkalommal évente.
- A dózis naponta egyszer 2,5 mg/850 mg vagy 2,5 mg/1000 mg a közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél, $GFR \geq 30 - < 45$ ml/perc érték mellett, akiknél nincsenek jelen azok az egyéb kockázati tényezők, amelyek fokozhatják a laktát acidosis veszélyét. A kezelés elkezdése nem ajánlott ezeknél a betegeknél. A kezelés szoros ellenőrzés mellett folytatható a megfelelően tájékozott betegeknél.
- A metformin ellenjavallt azon betegeknél, akiknél a $GFR < 30$ ml/perc, és adását átmenetileg fel kell függeszteni olyan állapotokban, amelyek a veseműködést módosítják (lásd 4.3 pont).

A csökkent veseműködés az idős betegeknél gyakori és tünetmentes. Fokozott elővigyázatosság szükséges azokban a helyzetekben, amikor a veseműködés károsodott lehet, például vérnyomáscsökkentő vagy vízhajtó kezelés elkezdésekor, vagy akkor, amikor NSAID-kezelést kezdenek el.

Sebészeti beavatkozások

A Komboglyze adását az általános, spinális vagy epidurális anesztéziával járó műtét idejére fel kell függeszteni. A készítmény leghamarabb 48 órával a műtét, illetve az orális táplálásra való visszatérés után adható újra, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult.

Jódtartalmú kontrasztanyagok alkalmazása

Jódtartalmú kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása kontrasztanyag-indukált nephropathiához vezethet, ami a metformin felhalmozódásával és a laktát acidosis kockázatának növekedésével jár. A Komboglyze adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Bőrbetegségek

A szaxagliptinnel végzett nem klinikai toxikológiai vizsgálatokban majmok perifériás testrészein megjelenő fekélyes és necroticus bőrelváltozásokról számoltak be (lásd 5.3 pont). Klinikai vizsgálatokban nem figyelték meg a bőrelváltozások gyakoribb előfordulását. A forgalomba hozatalt követően a DPP-4 inhibitor gyógyszercsoporttal összefüggésben bőrkiütésről számoltak be. A szaxagliptin esetén is észleltek nemkívánatos eseményként jelentkező bőrkiütést (lásd 4.8 pont). Ezért a diabeteses beteg rutinszerűen gondozásának megfelelően a bőrbetegségek, például a bőr felhólyagosodása, kifekélyesedése vagy bőrkiütés ellenőrzése javasolt.

Bullosus pemphigoid

A forgalomba hozatalt követően kórházi ellátást igénylő bullosus pemphigoid eseteket jelentettek a DPP-4-inhibitorok alkalmazásakor, beleértve a szaxagliptint is. A bejelentett esetekben, a helyi vagy szisztémás immunszuppresszív kezelésre és a DPP-4-inhibitorok abbahagyására a betegek általában reagáltak. Ha egy betegnél a szaxagliptin adásakor hólyagok vagy eróziók alakulnak ki és felmerül a bullosus pemphigoid gyanúja, akkor a gyógyszer alkalmazását fel kell függeszteni és a diagnózis illetve a megfelelő kezelés megállapításához bőrgyógyással történő konzultációt kell mérlegelni (lásd 4.8 pont).

Túlérzékenységi reakciók

Mivel ez a gyógyszer szaxagliptint tartalmaz, ezért az nem alkalmazható olyan betegeknél, akiknek bármilyen, dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) inhibitorral szembeni súlyos túlérzékenységi reakciójuk volt.

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során, beleértve a spontán mellékhatás jelentéseket és a klinikai vizsgálatokat is, a szaxagliptin alkalmazásával összefüggésben a következő mellékhatásokat jelentették: súlyos túlérzékenységi reakciók, beleértve az anaphylaxiás reakciót, az anaphylaxiás sokkot és az angioedemát. Amennyiben súlyos túlérzékenységi reakció gyanúja merül fel, a gyógyszer adását abba kell hagyni, meg kell állapítani a reakció egyéb lehetséges okait, és a diabetes kezelésének más módját kell alkalmazni (lásd 4.3 és 4.8 pont).

A korábban megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyban lévő 2-es típusú diabetes betegek klinikai státuszának megváltozása

Mivel ez a gyógyszer metformint tartalmaz, egy olyan, Komboglyze mellett megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyban lévő 2-es típusú diabeteses betegnél, akinél laboratóriumi eltérések vagy betegség klinikai képe alakul ki (különösen akkor, ha az bizonytalan és rosszul meghatározott betegség), azonnal keresni kell a ketoacidosisra vagy a laktát acidosisra utaló bizonyítékokat. A vizsgálatok közé kell tartozzon a szérum elektrolitok és ketonok, a vércukorszint, és ha az indokolt, akkor a vér pH-értékének, a laktát-, piruvát- és metforminszinteknek a vizsgálata. Ha az acidosis bármelyik formája kialakul, a gyógyszer adását azonnal abba kell hagyni, és egyéb megfelelő korrekciós intézkedéseket kell tenni.

Szívelégtelenség

A SAVOR-vizsgálatban a placebohoz viszonyítva a szaxagliptinnel kezelt betegeknél a szívelégtelenség miatti hospitalizáció arányának kisfokú növekedését figyelték meg, ugyanakkor oki összefüggést nem állapítottak meg (lásd 5.1 pont). Elővigyázatosság indokolt azoknál a gyógyszerrel kezelt betegeknél, akiknél fennáll a szívelégtelenség miatti hospitalizáció ismert kockázata, mint például szívelégtelenség a kórtörténetben vagy közepes - súlyos vesekárosodás. A betegeket tájékoztatni kell a szívelégtelenség jellemző tüneteiről és arról, hogy az ilyen tünetek észlelését azonnal jelezzék kezelőorvosuknak.

Arthralgia

A DPP-4 inhibitorok forgalomba hozatalát követő jelentésekben ízületi fájdalomról számoltak be, mely súlyos is lehet (lásd 4.8 pont). A betegek a gyógyszer abbahagyását követően a tünetek enyhülését tapasztalták, és néhány beteg az azonos vagy egyéb DPP-4 inhibitor kezelés újrakezdését követően a tünetek ismételt megjelenéséről számolt be. A gyógyszeres kezelés elkezdését követően a tünetek első megjelenése gyors is lehet, vagy hosszabb kezelési időszak után is kialakulhatnak. A gyógyszeres kezelés felfüggesztését egyedileg kell értékelni, ha a betegnél súlyos ízületi fájdalom jelentkezik.

Legyengült immunrendszerű betegek

Legyengült immunrendszerű betegeket, például olyan betegeket, akik szervtranszplantáción estek át, vagy olyan betegeket, akiknél humán immunhiányos szindrómát diagnosztizáltak, a szaxagliptin klinikai programban nem vizsgáltak. Ezért a szaxagliptin hatásosságát és biztonságossági profilját ezeknél a betegeknél nem állapították meg.

Erős CYP3A4-induktorokkal történő együttes alkalmazás

CYP3A4-induktorok, például a karbamazepin, dexametazon, fenobarbitál, fenitoin és rifampicin alkalmazása gyengítheti a szaxagliptin vércukorszint-csökkentő hatását (lásd 4.5 pont).

Köztudottan hypoglykaemiát okozó gyógyszerekkel történő alkalmazás

Az inzulin és a szulfonilurea ismerten hypoglykaemiát okoznak. Ezért Komboglyze-zal történő együttadáskor, a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében kisebb inzulin vagy szulfonilurea dózisa lehet szükség.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A szaxagliptin (naponta kétszer 2,5 mg) és metformin (naponta kétszer 1000 mg) többszöri dózisainak egyidejű alkalmazása 2-es típusú diabetes betegeknél nem változtatta meg jelentősen sem a szaxagliptin, sem a metformin farmakokinetikai tulajdonságait.

Nincsenek a Komboglyze-zal végzett formális interakciós vizsgálatok. Az alábbi megállapítások az egyes hatóanyagokkal kapcsolatban rendelkezésre álló információkra vonatkoznak.

Szaxagliptin

Az alábbiakban ismertetett klinikai adatok arra utalnak, hogy más gyógyszerekkel történő együttes alkalmazáskor a klinikailag jelentős kölcsönhatások kialakulásának kicsi a kockázata.

A szaxagliptin metabolizmusát elsősorban a citokróm P450 3A4/5 (CYP3A4/5) mediálja. *In vitro* vizsgálatokban sem a szaxagliptin, sem annak fő metabolitja nem gátolta a CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 vagy 3A4, illetve nem indukálta a CYP1A2, 2B6, 2C9 vagy 3A4 enzimek működését. Egészséges alanyokkal végzett vizsgálatokban a metformin, a glibenklamid, a pioglitazon, a digoxin, a szimvasztatin, az omeprazol, az antacidok vagy a famotidin nem módosította jelentős mértékben sem a szaxagliptinnek, sem a fő metabolitjának a farmakokinetikáját. Továbbá, a szaxagliptin nem módosította jelentős mértékben a metformin, a glibenklamid, a pioglitazon, a digoxin, a szimvasztatin, egy kombinált orális fogamzásgátló hatóanyagainak (etinil-ösztadiol és norgesztimát), a diltiazem vagy a ketokonazol farmakokinetikáját.

A szaxagliptin és egy közepesen erős CYP3A4/5-inhibitor, a diltiazem együttes alkalmazásakor a szaxagliptin C_{max} -értéke 63%-kal nőtt, és az AUC a 2,1-szeresére emelkedett, míg az aktív metabolit esetén ugyanezek az értékek sorrendben 44%-kal, illetve 34%-kal csökkentek.

A szaxagliptin és egy erős CYP3A4/5-inhibitor, a ketokonazol együttes alkalmazásakor a szaxagliptin C_{max} -értéke 62%-kal nőtt, és az AUC a 2,5-szeresére emelkedett, míg az aktív metabolit esetén ugyanezek az értékek sorrendben 95%-kal, illetve 88%-kal csökkentek.

A szaxagliptin és egy erős CYP3A4/5-induktor, a rifampicin együttes alkalmazásakor a szaxagliptin C_{max} -értéke 53%-kal, az AUC pedig 76%-kal csökkent. A rifampicin egy adagolási intervallum alatt nem volt hatással az aktív metabolit expozícióra, valamint a plazma DPP-4 aktivitás gátlására (lásd 4.4 pont).

A rifampicin kivételével a szaxagliptin együttes adását más CYP3A4/5-induktorokkal (például karbamazepinnel, dexametazonnal, fenobarbitállal és fenitoinnal) nem vizsgálták, de az a szaxagliptin plazmakoncentrációjának csökkenését, valamint fő metabolitja plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti. Egy erős CYP3A4-induktor és szaxagliptin együttes alkalmazásakor a szénhidrátanyagcsere-egyensúly gondos ellenőrzése szükséges.

A dohányzásnak, a diétának, a gyógynövénykészítményeknek és az alkoholfogyasztásnak a szaxagliptin farmakokinetikájára kifejtett hatását specifikusan nem vizsgálták.

Metformin

Együttadása nem ajánlott

A renális tubuláris szekrécióval eliminálódó kationos hatóanyagok (pl. cimetidin) kölcsönhatásba léphetnek a metforminnal azáltal, hogy versengenek az általános renális tubuláris transzportrendszerekért. Egy 7 egészséges önkéntessel végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a naponta kétszer adott 400 mg cimetidin 50%-kal emelte a metformin szisztémás expozícióját (AUC) és 81%-kal a C_{max} -át. Ezért a szénhidrátanyagcsere-egyensúly szoros ellenőrzése, a dózis javasolt adagoláson belüli módosítása, valamint a diabetes kezelésének megváltoztatása mérlegelendő, ha olyan kationos gyógyszerek kerülnek egyidejű alkalmazásra, amelyek renális tubuláris szekrécióval eliminálódnak.

Alkohol

A Komboglyze metformin hatóanyaga miatt az alkoholintoxikáció fokozza a laktát acidosis kockázatát, különösen éhezés, alultápláltság vagy májkárosodás fennállásakor (lásd 4.4 pont). Az alkohol és az alkohol tartalmú gyógyszerek fogyasztását kerülni kell.

Jódtartalmú kontrasztanyagok

A jódtartalmúkontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása kontrasztanyag-indukált nephropathiához vezethet, ami a metformin felhalmozódásával és a laktát acidosis kockázatának növekedésével jár. A Komboglyze adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.4 pont)

Óvatossággal adható kombinációk

A glükokortikoidoknak (szisztémásan vagy lokálisan alkalmazva), a béta-2-agonistáknak és a diuretikumoknak intrinszc hyperglykaemiás aktivitásuk van. A betegeket erről tájékoztatni kell, és a vércukorszint gyakoribb ellenőrzése szükséges, különösen az ilyen gyógyszerekkel történő kezelés kezdetén. Ha szükséges, a másik gyógyszerrel végzett kezelés ideje alatt és annak abbahagyásakor a vércukorszint-csökkentő gyógyszer adagját módosítani kell.

Egyes gyógyszerek, például az NSAID-ok, köztük a szelektív ciklooxygenáz (COX)-2-inhibitorok, az ACE-gátlók, az angiotenzin-II-receptor-blokkolók, valamint a vízhajtók, különösen a kacsdiuretikumok károsan befolyásolhatják a veseműködést, és ezáltal növelhetik a laktát acidosis kockázatát. Ezen készítmények metforminnal együttes adásának megkezdésekor, illetve a kombinációs kezelés során a veseműködés szoros ellenőrzése szükséges.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Komboglyze vagy a szaxagliptin terhes nőknél történő alkalmazását nem vizsgálták. Az állatokon végzett kísérletek az önmagában vagy metforminnal kombináltan adott nagy szaxagliptin dózisok alkalmazásakor reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem

ismert. A korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a metformin terhes nőknél történő alkalmazása nem jár a veleszületett fejlődési rendellenességek fokozott kockázatával. A metforminnal végzett állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális vagy magzati fejlődést, szülést vagy szülés utáni fejlődést károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). A gyógyszer alkalmazása nem javallt terhesség alatt. Ha a beteg teherbe szeretne esni, vagy ha terhesség alakul ki, a gyógyszeres kezelést abba kell hagyni, és amilyen hamar csak lehet, inzulin-kezelésre kell átállni.

Szoptatás

Az állatokon végzett kísérletek kimutatták, hogy mind a szaxagliptin és/vagy annak metabolitja, mind a metformin kiválasztódik a tejbe. Nem ismert, hogy a szaxagliptin kiválasztódik-e a humán anyatejbe, de a metformin kis mennyiségben igen. Ezért a gyógyszer alkalmazása szoptató nőknél tilos (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A szaxagliptin emberi termékenységre gyakorolt hatását nem vizsgálták. Toxicitás egyértelmű jeleivel járó nagy dózisok alkalmazásakor hím és nőstény patkányoknál a termékenységre gyakorolt hatásokat figyeltek meg (lásd 5.3 pont). A metformin esetén az állatokon végzett kísérletek nem mutattak reprodukciós toxicitást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A szaxagliptin vagy a metformin elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Gépjárművezetés és gépek kezelése során figyelembe kell venni, hogy a szaxagliptinnel végzett vizsgálatokban szédülésről számoltak be. Emellett a betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, amikor a Komboglyze-t más, olyan antidiabetikus gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy hypoglykaemiát okoznak (pl. inzulin, szulfonilureák).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Komboglyze tablettával nem végeztek terápiás klinikai vizsgálatokat, ugyanakkor a Komboglyze és az egyidejűleg alkalmazott szaxagliptin és metformin bioekvivalenciáját igazolták (lásd 5.2 pont).

Szaxagliptin

A biztonságossági profil összefoglalása

Hat olyan kettős-vak, kontrollós biztonságossági és hatásossági klinikai vizsgálatot végeztek, amelybe 4148, ebből 3021 szaxagliptinnel kezelt, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteget randomizáltak, és amelyben a szaxagliptinnek a szénhidrátanyagcsere-egyensúlyra kifejtett hatását vizsgálták. A randomizált, kontrollós, kettős-vak klinikai vizsgálatokban (beleértve a fejlesztés során és a forgalomba hozatalt követően végzettet is), több mint 17 000, 2-es típusú diabeteses beteget kezelték szaxagliptinnel.

Öt randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollós biztonságossági és hatásossági klinikai vizsgálat összesített analízisében, amelyekben a szaxagliptinnek a szénhidrátanyagcsere-egyensúlyra kifejtett hatását vizsgálták 1681, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegnél, akik közül 882 beteget 5 mg szaxagliptinnel kezelték, az 5 mg szaxagliptin-kezelésben részesülő betegeknél a nemkívánatos események összesített előfordulási gyakorisága hasonló volt a placeboéhoz. Az 5 mg szaxagliptint kapó betegeknél a kezelés nemkívánatos események miatt történő felfüggesztése gyakoribb volt, mint a placebo esetén (3,3% az 1,8%-hoz képest).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 5 mg szaxagliptinnel kezelt betegek $\geq 5\%$ -ánál és a placebohoz viszonyítva gyakrabban jelentett mellékhatásokat vagy az 5 mg szaxagliptinnel kezelt betegek $\geq 2\%$ -ánál és a placebohoz viszonyítva $\geq 1\%$ -kal gyakrabban jelentett mellékhatásokat az 2. táblázat foglalja össze.

Ezek a mellékhatások szervrendszeri és abszolút gyakorisági kategóriánként kerülnek felsorolásra. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat A mellékhatások szervrendszeri kategóriánkénti előfordulási gyakorisága

Szervrendszeri kategóriák Mellékhatás	A mellékhatások terápiás rezsimenkénti előfordulási gyakorisága Szaxagliptin metforminnal ¹
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	
Felső légúti fertőzés	Gyakori
Húgyúti fertőzés	Gyakori
Gastroenteritis	Gyakori
Sinusitis	Gyakori
Nasopharyngitis	Gyakori ²
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Fejfájás	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Hányás	Gyakori

¹A szaxagliptint kiegészítő kezelésként metforminhoz, illetve kezdettől metforminnal kombinációban adva.

²Csak kezdettől fogva kombinációs kezelésként adva.

A klinikai vizsgálatokból és a spontán mellékhatás bejelentésekből származó, a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalat

A 3. táblázat a szaxagliptin forgalomba hozatalát követően jelentett további mellékhatásokat mutatja. Az előfordulási gyakoriságok a klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalaton alapulnak.

3. táblázat A további mellékhatások szervrendszeri kategóriánkénti gyakorisága

Szervrendszeri kategóriák Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága ¹
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Hányinger	Gyakori
Pancreatitis	Nem gyakori
Székrekedés	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Túlérzékenységi reakciók ² (lásd 4.3 és 4.4 pont)	Nem gyakori
Anaphylaxiás reakciók, beleértve az anaphylaxiás shockot is (lásd 4.3 és 4.4 pont)	Ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Angioedema (lásd 4.3 és 4.4 pont)	Ritka
Dermatitis	Nem gyakori
Pruritus	Nem gyakori
Bőrkiütés ²	Gyakori
Urticaria	Nem gyakori
Bullosus pemphigoid	Nem ismert

¹ Az előfordulási gyakoriságok a szaxagliptint monoterápiában adva, a szaxagliptint kiegészítő kezelésként metforminhoz adva, és kezdettől metforminnal kombinációban adva, valamint kiegészítő kezelésként szulfonilureához adva és kiegészítő kezelésként tiazolidindionhoz adva végzett klinikai vizsgálatok összevont analízisén alapulnak.

² Ezeket a mellékhatásokat szintén azonosították a forgalomba hozatali engedélyt megelőző klinikai vizsgálatokban, de ezek nem felelnek meg az 2. táblázat kritériumainak.

SAVOR-vizsgálat eredményei

A SAVOR-vizsgálatban 8240, naponta egyszer 5 mg vagy 2,5 mg szaxagliptinnel és 8173, placebóval kezelt beteg vett részt. Ebben a vizsgálatban a szaxagliptinnel kezelt betegeknél a nemkívánatos események teljes incidenciája a placebóéhoz hasonló volt (sorrendben 72,5% versus 72,2%).

A beválogatás szerinti (intent-to-treat) populációban az igazolt pancreatitis események előfordulási gyakorisága 0,3% volt mind a szaxagliptinnel, mind a placebóval kezelt betegeknél.

A túlérzékenységi reakciók előfordulási gyakorisága 1,1% volt mind a szaxagliptinnel, mind a placebóval kezelt betegeknél.

A jelentett (a betegnaplóba naponta beírt) hypoglykaemia teljes előfordulási gyakorisága 17,1% volt a szaxagliptinnel kezelt betegeknél, és 14,8% volt a placebóval kezelt betegeknél. A kezelés közbeni jelentős hypoglykaemiás eseményekről (meghatározása szerint olyan esemény, ami másik személy segítségét teszi szükségessé) beszámoló betegek százalékos aránya magasabb volt a szaxagliptin-csoportban, mint a placebo-csoportban (sorrendben 2,1% és 1,6%). Az összes hypoglykaemia és a jelentős hypoglykaemia emelkedett kockázatát észlelték a szaxagliptin-csoportban, ami elsősorban a vizsgálat megkezdésekor szulfanilureával kezelt betegeknél, és nem a vizsgálat megkezdésekor inzulin vagy metformin monoterápiát kapó betegeknél fordult elő. Az összes és a jelentős hypoglykaemia emelkedett kockázatát elsősorban azoknál a betegeknél figyelték meg, akiknél a vizsgálat megkezdésekor az A1C <7%.

Csökkent lymphocytaszámról számoltak be a szaxagliptinnel kezelt betegek 0,5%-ánál, és a placebóval kezelt betegek 0,4%-ánál.

A szívelégtelenség miatti hospitalizáció nagyobb arányban fordult elő a szaxagliptin-csoportban (3,5%), mint a placebo-csoportban (2,8%), a placebónak kedvező nominális statisztikai szignifikanciával [HR = 1,27; (95%-os CI 1,07, 1,51); P = 0,007]. Lásd még 5.1 pont.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Az alábbiakban a vizsgálatot végző szerint a gyógyszerrel legalább lehetségesen összefüggő és legalább kétszer annyi, 5 mg szaxagliptinnel kezelt, mint kontroll betegnél jelentett nemkívánatos események terápiás rezsimenként kerülnek leírásra.

Monoterápiában: szédülés (gyakori) és fáradtság (gyakori).

A metformin kiegészítéseként: dyspepsia (gyakori) és myalgia (gyakori).

Kezdetől metforminnal kombinációban: gastritis (gyakori), arthralgia* (nem gyakori), myalgia (nem gyakori) és erectilis dysfunctio (nem gyakori).

Kiegészítő kezelés metformin plusz szulfonilurea terápiához: szédülés (gyakori), fáradtság (gyakori) és flatulencia (gyakori).

* Arthralgiát a forgalomba hozatalt követően szintén jelentettek.

Hypoglykaemia

A hypoglykaemia mellékhatások az összes hypoglykaemia bejelentésen alapultak, a glükózszt szint egyidejű mérése nem volt szükséges. A metforminhoz kiegészítő kezelésként adott 5 mg szaxagliptin esetén jelentett, placebohoz viszonyított hypoglykaemia előfordulási gyakorisága 5,8% volt az 5%-kal szemben. A jelentett hypoglykaemia előfordulási gyakorisága 3,4% volt a korábban még nem kezelt, 5 mg szaxagliptint és metformint, illetve 4,0% volt a csak metformint kapó betegeknél. Inszulin terápiához kiegészítő kezelésként alkalmazva (metforminnal vagy anélkül), a jelentett hypoglykaemiás esetek előfordulási gyakorisága összességében az 5 mg szaxagliptinnél 18,4%, a placebónál pedig 19,9% volt.

A metformin plusz szulfonilurea terápiához kiegészítő kezelésként alkalmazva, a jelentett hypoglykaemiás esetek előfordulási gyakorisága összességében az 5 mg szaxagliptinnél 10,1%, a placebónál pedig 6,3% volt.

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

A klinikai vizsgálatok során a nemkívánatos laboratóriumi eseménynek előfordulási gyakorisága hasonló volt az 5 mg szaxagliptinnel és a placeboval kezelt betegeknél. Az abszolút lymphocyta-szám kismértékű csökkenését figyelték meg. A placebo-kontrollos összevont analízisben a megközelítőleg 2200 sejt/μl-es kiindulási átlagos abszolút lymphocyta-szám megközelítőleg 100 sejt/μl-es átlagos csökkenését figyelték meg, a placebohoz viszonyítva. Az átlagos abszolút lymphocyta-szám a 102 hétig tartó napi adagolás során változatlan maradt. A lymphocyta-szám csökkenése nem járt klinikailag releváns mellékhatásokkal. A lymphocyta-számnak ezen, placebohoz viszonyított csökkenésének klinikai jelentősége nem ismert.

Metformin

Klinikai vizsgálati és a forgalomba hozatalát követően jelentett adatok

A 4. táblázat szervrendszeri és gyakorisági kategóriánként mutatja be a mellékhatásokat. A gyakorisági kategóriák a metformin Európai Unióban kiadott Alkalmazási előírásában található információkon alapulnak.

4. táblázat A metformin klinikai vizsgálataiban és forgalomba hozatalát követően jelentett mellékhatások előfordulási gyakorisága

Szervrendszeri kategóriák	Gyakoriság
Mellékhatás	
Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek	
Laktát acidosis	Nagyon ritka
B ₁₂ -vitamin-hiány ¹	Nagyon ritka
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Fémes szájíz	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gastrointestinalis tünetek ²	Nagyon gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Májfunkciós eltérések, hepatitis	Nagyon ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Urticaria, erythema, pruritus	Nagyon ritka

¹ A hosszan tartó metformin-kezelés a B₁₂-vitamin felszívódásának csökkenésével járt, ami nagyon ritkán klinikailag jelentős B₁₂-vitamin-hiányt (pl. megaloblastos anaemiát) eredményezhet.

² A gastrointestinalis tünetek, mint például a hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom és étvágytalanság leggyakrabban a kezelés kezdetén jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán megszűnnek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A Komboglyze túladagolására vonatkozóan nincs adat.

Szaxagliptin

A szaxagliptinről kimutatták, hogy 2 héten át per os szedve, legfeljebb napi 400 mg-os dózisokban (ez a javasolt dózis 80-szorosa) jól tolerálható, anélkül, hogy a QTc-szakaszra vagy szívverésszámra klinikailag jelentős hatást gyakorolna. Túladagolás esetén a beteg klinikai státuszától függő, megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni. A szaxagliptin és fő metabolitja haemodialysissal eltávolítható (4 óra alatt a dózis 23%-a).

Metformin

Jelentős túladagolás vagy a metformin egyidejű kockázatai laktát acidosishoz vezethetnek. A laktát acidosis egy sürgősségi állapot, amit kórházban kell kezelni. A laktát és a metformin eltávolításának leghatékonyabb módja a haemodialysis.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia. Vércukorcsökkentő szerek (per os) kombinációi, ATC kód: A10BD10

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A Komboglyze két antihyperglykaemiás gyógyszert egyesít, melyek egymást kiegészítő hatásmechanizmusa javítja a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt: a szaxagliptint, ami egy dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) inhibitor, és a metformin-hidrokloridot, ami a biguanidok csoportjának egyik tagja.

Szaxagliptin

A szaxagliptin egy igen hatékony (Ki: 1,3 nM), szelektív, reverzibilis, kompetitív DPP-4 inhibitor. A 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a szaxagliptin a DPP-4 enzimaktivitás 24 órán át tartó gátlásához vezetett. Per os glükózterhelést követően ez a DPP-4 gátlás az aktív, keringő inkretin hormonszint, közte a glukagonszerű peptid-1 (GLP-1) és a glükóz-dependens inzulinotróp polipeptid (GIP) szintjének 2-3-szoros emelkedését eredményezte, továbbá csökkentette a glukagonkoncentrációt, és növelte a glükózdependens béta-sejt válaszkésztséget, amely magasabb inzulin- és C-peptid koncentrációt eredményezett. A hasnyálmirigy béta-sejtjeiből származó inzulin szintjének emelkedése és a hasnyálmirigy alfa-sejtjeiből származó glukagon szintjének csökkenése alacsonyabb éhomi glükózkoncentrációval párosult, és per os glükózterhelés vagy étkezés után csökkentette a glükózsint emelkedését. A szaxagliptin, az éhomi és a postprandiális glükózkoncentrációk csökkentésével a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél javítja a szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt.

Metformin

A metformin egy antihyperglykaemiás hatással rendelkező biguanid, ami mind a bazális, mind a postprandiális plazma glükózsintet csökkenti. Nem serkenti az inzulinszekréciót, ezért nem okoz hypoglykaemiát.

A metformin három mechanizmussal hathat:

- a gluconeogenesis és a glycogenolysis gátlásával csökkentve a hepaticus glükóztermelést,
- az izmokban mérsékelten növelve az inzulinszenzitivitást, javítva a perifériás glükózfelvételt és felhasználást,
- késleltetve az intestinális glükózfelszívódást.

A metformin a glikogén-szintetázra hatva serkenti az intracelluláris glikogénszintézist. A metformin növeli a membrán glükóz transzporterek (GLUT-1 és GLUT-4) specifikus típusainak transzportkapacitását.

Embernél a glykaemiára gyakorolt hatásától függetlenül a metforminnak kedvező hatása van a lipid metabolizmusra. Közepesen hosszú vagy hosszú távú kontrollos klinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy a metformin csökkenti az összkoleszterinszintet, az LDL-koleszterinszintet és a trigliceridszintet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A randomizált, kontrollos, kettős-vak klinikai vizsgálatokban (beleértve a fejlesztés során és a forgalomba hozatalt követően végzettek is), több mint 17 000, 2-es típusú diabeteses beteget kezeltek szaxagliptinnel.

Szaxagliptin-metformin kombináció hatása a szénhidrátanyagcsere-egyensúlyra

A szaxagliptin és a metformin egyidejű alkalmazását 2-es típusú diabetesben szenvedő, csak metforminnal nem megfelelően beállított, és korábban még nem kezelt, csak diétával és testmozgással nem megfelelően beállított betegeknél vizsgálták. A napi egyszeri 5 mg szaxagliptin-kezelés metforminnal kombinációban (a kezelés kezdetétől vagy kiegészítő kezelésként adva) a haemoglobin A1c- (HbA1c), az éhomi plazma glükóz- (FPG) és a postprandiális glükózsztint (PPG) placebohoz viszonyított, klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte. Az A1c csökkenését észlelték az alcsoportokban is, beleértve a nemet, az életkort, a rasszt és a kiindulási BMI-t is. A szaxagliptint metforminnal kombinációban kapó terápiás csoportokban a testtömeg-csökkenés hasonló volt, mint a csak metformint kapók csoportjában. A szaxagliptin + metformin a csak metformin adásához viszonyítva nem járt az éhomi szérum lipidszintekben bekövetkező, a kezelés megkezdésétől számított jelentős változásokkal.

A metformin-kezeléshez kiegészítésként adott szaxagliptin

Metformin mellé kiegészítő terápiaként adva egy placebo-kontrollos 24-hetes vizsgálatot végeztek a metforminnal kombinált szaxagliptin hatásosságának és biztonságosságának vizsgálatára olyan betegeknél, akiknél a metformin monoterápiával nem sikerült megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt elérni (HbA1c 7-10%). A placebohoz (n=175) képest a szaxagliptin (n=186) a HbA1c-, az FPG-, és a PPG-értékek jelentős javulását eredményezte. Az 5 mg szaxagliptinnel + metforminnal végzett kezelést követően a HbA1c-, PPG- és FPG-értékekben bekövetkezett javulás a 102. hétig fennmaradt. Az 5 mg szaxagliptinnel + metforminnal (n=31) elért HbA1c-szint változás a placebo + metformin kombinációhoz (n=15) képest -0,8% volt a 102. héten.

A metformin-kezeléshez kiegészítésként adott napi kétszeri szaxagliptin

Metformin mellé kiegészítő terápiaként adva egy placebo-kontrollos, 12-hetes vizsgálatot végeztek a metforminnal kombinált napi kétszeri 2,5 mg szaxagliptin hatásosságának és biztonságosságának vizsgálatára olyan betegeknél, akiknél a metformin monoterápiával nem sikerült megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt elérni (HbA1c 7-10%). Tizenkét hét után a szaxagliptin-csoportban (n=74) nagyobb volt a HbA1c-szintben bekövetkező, a kiindulási értékhez viszonyított átlagos csökkenés, mint a placebo-csoportban (n=86) (sorrendben -0,6% vs. -0,2%, különbség -0,34%, az átlagos kiindulási HbA1c-szint a szaxagliptin-csoport esetén 7,9%, és a placebo-csoport esetén 8,0%), és nagyobb FPG-szint csökkenés (-13,73 mg/dl vs. -4,22 mg/dl), de statisztikai szignifikancia nélkül (p=0,12; 95% CI [-21,68; 2,66]).

A szaxagliptinnel és a szulfonilureával kiegészített metformin terápiák összehasonlítása

Az 5 mg szaxagliptin-metformin kombináció (428 beteg) és a szulfonilurea (glipizid, 5 mg szükség szerint 20 mg-ig titrálva, átlagos dózis: 15 mg) + metformin kombináció (430 beteg) hatásosságát és biztonságosságát egy 52-hetes vizsgálatban hasonlították össze 858 olyan betegnél, akiknél a metformin monoterápia nem eredményezett megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt (HbA1c-szint 6,5%-10% között). Az átlagos metformin dózis körülbelül 1900 mg volt mindegyik kezelési csoportban. A szaxagliptin- és a glipizid-csoportok kiindulási értéktől számított átlagos HbA1c-szint csökkenése 52 hét elteltével hasonló volt a protokoll szerinti analízisben (sorrendben -0,7% vs. -0,8%; a HbA1c átlagos kiindulási értéke mindkét csoportban 7,5% volt). A beválasztás szerinti

(intent-to-treat) analízis ezzel egyező eredményeket mutatott. Az FPG-szint csökkenése némileg kisebb volt a szaxagliptin-csoportban, és az éhomi plazma glükózszt szint kritériumokon alapuló hatásosság hiánya miatt a vizsgálat első 24 hetében több betegnél került sor a terápia felfüggesztésére (3,5% vs. 1,2%). A szaxagliptin jelentős mértékben csökkentette azoknak a betegeknek az arányát is, akiknél hypoglykaemia jelentkezett, 3% (19 esemény 13 betegnél) a szaxagliptin, míg 36,3% (750 esemény 156 betegnél) a glipizid mellett. A szaxagliptinnel kezelt betegeknek a kiindulási értékhez viszonyított jelentős testsúlycsökkenést észleltek, míg a glipizidet kapó betegeknek testsúlynövekedést tapasztaltak (-1,1 kg vs. +1,1 kg).

A szaxagliptinnel és a szitagliptinnel kiegészített metformin terápiák összehasonlítása

Az 5 mg szaxagliptin + metformin kombináció (403 beteg) és a 100 mg szitagliptin + metformin kombináció (398 beteg) hatásosságát és biztonságosságát egy 18-hetes vizsgálatban hasonlították össze 801 olyan betegnél, akiknél a metformin monoterápia nem eredményezett megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt. Tizennyolc hét elteltével a szaxagliptin a kiindulási értéktől számított átlagos HbA1c-szint csökkentése tekintetében mind a protokoll szerinti, mind az összes elemzett halmazban nem volt rosszabb (non-inferior), mint a szitagliptin. A szaxagliptin- és szitagliptin-csoportok kiindulási értéktől számított HbA1c-szint csökkenése az elsődleges protokoll szerinti elemzésben sorrendben -0,5% (átlagos és középérték) és -0,6% (átlagos és középérték) volt. A megerősítő teljes analízisben az átlagos csökkenés -0,4% volt a szaxagliptin és -0,6% volt a szitagliptin esetében, a középérték-csökkenés pedig mindkét csoportban -0,5% volt.

A kezdeti kezelésként adott szaxagliptin és metformin kombináció

A kezdeti kezelésként metforminnal kombinált 5 mg szaxagliptin hatásosságának és biztonságosságának értékelésére egy 24-hetes vizsgálatot végeztek olyan betegeknek, akik korábban nem részesültek kezelésben, és akiknél a szénhidrátanyagcsere-egyensúly nem volt megfelelő (HbA1c 8-12%). A szaxagliptinnel (n=317) vagy metforminnal elkezdett monoterápiákkal (n=313) összehasonlítva az 5 mg szaxagliptinnel + metforminnal elkezdett kombinált kezelést (n=306) a HbA1c-szint, az FPG- és a PPG-értékek jelentős javulását eredményezte. Minden vizsgált, a kiindulási HbA1c-érték alapján meghatározott alcsoportban, a HbA1c-szint kiindulási értékhez viszonyított csökkenését figyelték meg a 24. hétre, és nagyobb mértékű csökkenést figyeltek meg azoknál a betegeknek, akiknél a kiindulási HbA1c-érték $\geq 10\%$ volt (lásd 5. táblázat). Az 5 mg szaxagliptinnel + metforminnal elkezdett kezelést követően a HbA1c-, PPG- és FPG-értékekben bekövetkezett javulás a 76. hétig fennmaradt. Az 5 mg szaxagliptinnel + metforminnal (n=177) elért HbA1c-szint változás a metformin + placebo kombinációhoz (n=147) képest -0,5% volt a 76. héten.

Szaxagliptin kiegészítő kezelés inzulinnal (metforminnal vagy anélkül)

Összesen 455, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg vett részt egy 24-hetes, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban, amelyben a szaxagliptin hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták, állandó dózisú inzulinnal (kiindulási átlag: 54,2 egység) kombinációban adva olyan betegeknek, akiknél az inzulint önmagában (n = 141) vagy az inzulint állandó dózisú metforminnal kombinációban (n = 314) adva nem sikerült megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt elérni (HbA1c $\geq 7,5\%$ és $\leq 11\%$). A metforminnal vagy anélkül adott inzulin terápiahoz kiegészítő kezelésként adott 5 mg szaxagliptin 24 hét után a HbA1c-szint és a PPG jelentős javulását eredményezte a metforminnal vagy anélkül adott inzulin terápiahoz kiegészítésként adott placebohoz viszonyítva. Az inzulinhoz kiegészítő kezelésként adott 5 mg szaxagliptint kapó betegeknek hasonló HbA1c-szint-csökkenést értek el, mint a placeboval, tekintet nélkül a metformin alkalmazására (-0,4% mindkét alcsoportnál). Az 52. héten az inzulin terápiahoz kiegészítő szaxagliptin-kezelést kapó csoportot a metforminnal vagy anélkül adott inzulin terápiahoz kiegészítésként adott placebo-csoporthoz viszonyítva, a kiindulási HbA1c-értékben bekövetkezett javulás stabil maradt. Az 52. héten a szaxagliptin-csoportban (n = 244) elért HbA1c-szint változás a placebohoz (n = 124) viszonyítva -0,4% volt.

Szaxagliptin kiegészítő kezelés metformin plusz szulfonilurea terápiahoz

Összesen 257, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg vett részt egy 24-hetes, randomizált kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban, ami a metforminnal és szulfonilureával (SU) kombinációban adott szaxagliptin (naponta egyszer 5 mg) biztonságosságát értékelte olyan betegeknek, akiknél nem sikerült

megfelelő szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt elérni (HbA1c \geq 7% és \leq 10%). A placebohoz (n = 128) viszonyítva a szaxagliptin (n = 127) jelentős javulást eredményezett a HbA1c-szintben és a PPG-ben. A 24. héten a szaxagliptin kezeléssel elért HbA1c-szint változása a placebohoz viszonyítva - 0,7% volt.

Szaxagliptin kiegészítő kezelés dapagliflozin plusz metformin terápiához

Egy 24-hetes, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban az 5 mg-os szaxagliptint hasonlították össze placeboval kiegészítő kezelésként adva, olyan 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek, akiket dapagliflozinnal (SGLT-2-inhibitor) és metforminnal kezeltek, és a HbA1c-értékük 7-10,5% között volt. A kezdeti 24-hetes vizsgálati időszakot befejező betegek alkalmasak voltak egy 28-hetes hosszú távú (52 hét) kiterjesztéses vizsgálatba való belépésre.

Azoknál a betegeknek, akiknél a szaxagliptint hozzáadták a dapagliflozinhoz és a metforminhoz (n = 153), statisztikailag szignifikánsan (p-érték < 0,0001) nagyobb HbA1c-csökkenést értek el a 24. héten, mint annál a csoportnál, amelyben placebót adtak a dapagliflozinhoz és a metforminhoz (n = 162) (lásd 5. táblázat). A HbA1c-re gyakorolt, a 24. héten megfigyelt hatás az 52. hétig fennmaradt. A dapagliflozin plusz metforminhoz adott szaxagliptin biztonságossági profilja a hosszú távú kezelési időszak alatt megegyezett azzal, amit ennek a vizsgálatnak a 24-hetes kezelési időszakában is megfigyeltek, valamint azzal a vizsgálatban megfigyelt tapasztalattal, amiben kiegészítő kezelésként a szaxagliptint és dapagliflozint egyidejűleg hozzáadták a metforminhoz (alábbiakban részletezve).

A 7% alatti HbA1c-értéket elérő betegek aránya

Az 5 mg szaxagliptin plusz dapagliflozin plusz metformin csoportban a 24. hétre a 7% alatti HbA1c-értéket elérő betegek aránya magasabb volt (35,3%) (95%-os CI [28,2, 42,4]), mint a placebo plusz dapagliflozin plusz metformin csoportban (23,1%) (95%-os CI [16,9, 29,3]). A 24. héten megfigyelt HbA1c-re gyakorolt hatás az 52. hétig fennmaradt.

5. táblázat Szaxagliptin és metformin placebo-kontrollos, kombinációs terápiás vizsgálatainak legfontosabb hatásossági eredményei

	Kiindulási átlagos HbA1c (%)	A kiindulási HbA1c értéktől mért átlagos változás¹ (%)	HbA1c érték placebóra korrigált átlagos változása (%) (95%-os CI)
A metformint kiegészítő/kezdetétől azzal kombinált vizsgálatok			
24-hét			
Saxa 5 mg naponta, a metforminhoz adott kiegészítés; CV181014-vizsgálat (n = 186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) ²
Saxa 5 mg naponta, kezdetétől fogva metforminnal kombinációban; CV181039-vizsgálat ³ :			
Teljes populáció (n = 306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) ⁴
Kiindulási HbA1c \geq 10%-os réteg (n = 107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) ⁵
12-hét			
Saxa 2,5 mg naponta kétszer, a metforminhoz adott kiegészítés; CV181080-vizsgálat (n = 74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6; -0,1) ⁶
Kiegészítő/kombinációs vizsgálatok további kezelésekkkel			

Inzulinhoz adott kiegészítés (+/- metformin)

Saxa 5 mg naponta; CV181057-vizsgálat: Teljes populáció (n = 300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) ²
---	-----	------	--------------------------------

24-hét

Saxa 5 mg naponta, a metformin plusz szulfonilureához adott kiegészítés; D1680L00006-vizsgálat (n = 257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9; -0,5) ²
---	-----	------	--------------------------------

Saxa 5 mg naponta, a metformin plusz dapagliflozinhoz adott kiegészítés; CV181168-vizsgálat (n = 315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5; -0,2) ⁷
--	-----	------	--------------------------------

n=randomizált betegek.

¹ Korrigált átlagos változás a vizsgálat megkezdésétől kezdve, a kiindulási értékre korrigálva (ANCOVA - variancia-kovariancia-elemzés).

² p < 0,0001 a placebohoz viszonyítva.

³ A metformint napi 500 - 2000 mg-ra emelték, a toleranciától függően.

⁴ Az átlagos HbA1c-változás a különbség az 5 mg szaxagliptin + metformin és a csak metformin-csoport között (p < 0,0001).

⁵ Az átlagos HbA1c-változás a különbség az 5 mg szaxagliptin + metformin és a csak metformin-csoport között.

⁶ p-érték = 0,0063 (a csoportok közötti összehasonlításban az α = 0,05 értéknél szignifikáns).

⁷ A szaxagliptin + dapagliflozin + metformin és a dapagliflozin + metformin csoport közötti HbA1c változás átlaga (p < 0,0001).

Szaxagliptin és dapagliflozin kiegészítő kezelés metformin terápiához

Összesen 534, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, kizárólag metforminnal nem megfelelően beállított szénhidrátanyagcsere-egyensúlyú beteg (HbA1c 8% - 12%) vett részt ebben a 24-hetes randomizált, kettős-vak, aktív komparátor-kontrollos vizsgálatban, amely a metforminhoz egyidejűleg hozzáadott szaxagliptin és dapagliflozin kombinációt hasonlította össze a metforminhoz adott szaxagliptinnel vagy dapagliflozinnal. A betegeket a három, kettős-vak terápiás csoport egyikére randomizálták, amelyekben metforminhoz adott 5 mg szaxagliptint és 10 mg dapagliflozint, metforminhoz adott 5 mg szaxagliptint és placebót, vagy metforminhoz adott 10 mg dapagliflozint és placebót kaptak.

A szaxagliptin és dapagliflozin csoport a HbA1c szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenését érte el a 24. hétre, mint akár a szaxagliptin-csoport, akár a dapagliflozin-csoport (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: A HbA1c a 24. héten a metforminhoz egyidejűleg hozzáadott szaxagliptin és dapagliflozin kombinációt metforminhoz adott szaxagliptinnel vagy dapagliflozinnal összehasonlító, aktív-kontrollos vizsgálatban

Hatásossági paraméter	5 mg szaxagliptin + 10 mg dapagliflozin + metformin N = 179 ²	5 mg szaxagliptin + metformin N = 176 ²	10 mg dapagliflozin + metformin N = 179 ²
HbA1c (%) a 24. héten¹			
Kiindulási érték (átlag)	8,93	9,03	8,87

A kiindulási értékekhez viszonyított változás (korrigált átlag ³) (95%-os konfidencia intervallum [CI])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
A szaxagliptin + metforminhoz viszonyított különbség (korrigált átlag ³) (95%-os CI)	-0,59 ⁴ (-0,81; -0,37)	-	-
A dapagliflozin + metforminhoz viszonyított különbség (korrigált átlag ³) (95%-os CI)	-0,27 ⁵ (-0,48; -0,05)	-	-

1. LRM = Longitudinális ismételt mérések (Longitudinal repeated measures - a „mentőkezelés” előtti értékek felhasználásával).
2. Olyan randomizált és kezelt betegek, akiknek a vizsgálat megkezdésekor és a vizsgálat megkezdése után legalább 1 hatásszálló vizsgálati eredményük volt.
3. A kiindulási érték korrigált legkisebb négyzetes becslés átlaga.
4. p-érték <0,0001.
5. p-érték = 0,0166.

A 7% alatti HbA1c-értéket elérő betegek aránya

A szaxagliptin és dapagliflozin kombinációval kezelt csoport betegeinek 41,4%-a (95%-os CI [34,5; 48,2]) ért el 7% alatti HbA1c-szintet, szemben a szaxagliptin csoport betegeinek 18,3%-ával (95%-os CI [13,0; 23,5]) és a dapagliflozin csoport betegeinek 22,2%-ával (95%-os CI [16,1; 28,3]).

A cukorbetegknél szaxagliptin mellett regisztrált vasculáris eredmények értékelése - thrombolysis myocardialis infarctusban (SAVOR-vizsgálat, Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus - Thrombolysis in Myocardial Infarction)

A SAVOR egy cardiovascularis végpont vizsgálat volt, amit 16 492 olyan beteggel végeztek, akiknél a HbA1c $\geq 6,5\%$ és $< 12\%$ közé esett (12 959 betegnek igazolt cardiovascularis betegsége volt, míg 3533 betegnek csak többszörös kockázati tényezője), és akiket szaxagliptinre (n = 8280) vagy placebóra (n = 8212) randomizáltak, amit a HbA1c és a cardiovascularis kockázati tényezők régiókra jellemző standard kezelésének kiegészítéseként adtak. A vizsgálati populációba tartoztak azok a ≥ 65 éves (n = 8561) és ≥ 75 éves betegek (n = 2330), akiknek a veseműködése normális volt vagy enyhe vesekárosodásban (n = 13 916) szenvedtek, valamint közepesen súlyos (n = 2240) vagy súlyos (n = 336) vesekárosodásuk volt.

Az elsődleges biztonságossági (non-inferioritás) és hatásossági (szuperioritás) végpont egy összetett végpont volt, ami az alábbi jelentős cardiovascularis nemkívánatos események (major adverse CV events, MACE) valamelyikének az első megjelenéséig eltelt idő volt: cardiovascularis eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus vagy nem végzetes ischaemiás stroke.

Az átlagosan 2 éves követés után a vizsgálat teljesítette az elsődleges biztonságossági végpontját, igazolva, hogy a szaxagliptin a placebohoz képest nem növeli a cardiovascularis kockázatot a 2-es típusú diabeteses betegekénél, ha azt a folyamatban lévő háttérkezelés kiegészítéseként adják.

A jelentős cardiovascularis nemkívánatos eseményekre (MACE) vagy az összmortalitásra vonatkozóan előnyt nem állapítottak meg.

7. táblázat: A SAVOR-vizsgálat elsődleges és másodlagos klinikai végpontjai terápiás csoportonként

	<u>Szaxagliptin</u> <u>(N = 8280)</u>	<u>Placebo</u> <u>(N = 8212)</u>	
--	--	---	--

<u>Végpont</u>	<u>Betegek, akiknél esemény következett</u> <u>he</u> <u>n (%)</u>	<u>100 betegévenkénti eseményráta</u>	<u>Betegek, akiknél esemény következett</u> <u>he</u> <u>n (%)</u>	<u>100 betegévenkénti eseményráta</u>	<u>Relatív hazard</u> <u>(95%-os CI)[†]</u>
<u>Elsődleges összetett végpont: MACE</u>	<u>613</u> <u>(7,4)</u>	<u>3,76</u>	<u>609</u> <u>(7,4)</u>	<u>3,77</u>	<u>1,00</u> <u>(0,89;</u> <u>1,12)^{‡,§,#}</u>
<u>Másodlagos összetett végpont: MACE plusz</u>	<u>1059</u> <u>(12,8)</u>	<u>6,72</u>	<u>1034</u> <u>(12,6)</u>	<u>6,60</u>	<u>1,02</u> <u>(0,94; 1,11)[¶]</u>
<u>Összmortalitás</u>	<u>420</u> <u>(5,1)</u>	<u>2,50</u>	<u>378</u> <u>(4,6)</u>	<u>2,26</u>	<u>1,11</u> <u>(0,96; 1,27)[¶]</u>

* Beválogatás szerinti (intent-to-treat) populáció

[†] A kiindulási vesefunkció kategóriákra és a kiindulási cardiovascularis kórkép kockázati kategóriáira korrigált relatív hazard.

[‡] A placebohoz viszonyított non-inferioritási p-érték <0,001 (relatív hazard < 1,3 alapján).

[§] A placebohoz viszonyított szuperioritási p-érték <0,001 (relatív hazard < 1,0 alapján).

[#] Az események az idő múlásával párhuzamosan egyenletesen gyűltek, és a szaxagliptin illetve a placebo esetén az eseményráta nem vált szét jelentősen.

[¶] A szignifikanciát nem vizsgálták.

A másodlagos összetett végpont egyik komponense, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, nagyobb arányban fordult elő a szaxagliptin-csoportban (3,5%), mint a placebo-csoportban (2,8%), a placebónak kedvező nominális statisztikai szignifikanciával [HR = 1,27; (95%-os CI 1,07; 1,51); P = 0,007]. A szaxagliptin-kezeléssel összefüggő, az emelkedett relatív kockázatra prediktív, klinikailag jelentős tényezőket nem sikerült egyértelműen beazonosítani. Azokat a betegeket, akiknél magasabb a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázata, tekintet nélkül az alkalmazott kezelésre, a szívelégtelenség ismert kockázati tényezői alapján azonosítani lehet, ilyenek például az anamnézisben a kezelés megkezdésekor már szereplő szívelégtelenség vagy beszűkült vesefunkció. Ugyanakkor azoknál a szaxagliptint kapó betegeknél, akiknek az anamnézisben a kezelés megkezdésekor már szívelégtelenség vagy beszűkült vesefunkció szerepelt, nem volt nagyobb az elsődleges vagy másodlagos összetett végpontok vagy az összmortalitás placebohoz viszonyított relatív kockázata.

Egy másik másodlagos végpont, az összmortalitás aránya 5,1% volt a szaxagliptin-csoportban, és 4,6% a placebo-csoportban (lásd 7. táblázat). A cardiovascularis eredetű halálozás kiegyenlített volt a terápiás csoportok között. A nem cardiovascularis eredetű halálozásban számszerű eltérés volt a placebohoz (1,4%) viszonyítva, a szaxagliptin (1,8%) melletti több eseménnyel [HR = 1,27; (95%-os CI 1,00; 1,62); P = 0,051].

Egy előzetes analízisben az A1C alacsonyabb volt a szaxagliptin, mint a placebo esetén.

Metformin

Egy prospektív randomizált (UKPDS) vizsgálat igazolta az intenzív vércukorszint beállítás hosszú távú kedvező hatásait 2-es típusú diabetesben. A csak diétás kezelése után metforminnal kezelt túlsúlyos betegek eredményeinek analízise azt mutatta, hogy:

- szignifikánsan csökken valamennyi, diabéteszsel összefüggő szövödmény abszolút kockázata a metformin-csoportban (29,8 esemény/1000 betegév) a csak diétához képest (43,3 esemény/1000 betegév), p=0,0023, valamint a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápiás csoportokhoz képest (40,1 esemény/1000 betegév), p=0,0034.
- szignifikánsan csökken valamennyi, diabéteszsel összefüggő mortalitás abszolút kockázata: a metformin esetén 7,5 esemény/1000 betegév, a csak diéta esetén 12,7 esemény/1000 betegév, p=0,017.

- szignifikánsan csökken az ösztörtalitás abszolút kockázata, ami a metformin esetén 13,5 esemény/1000 betegév, a csak diétához képest 20,6 esemény/1000 betegév ($p = 0,011$), valamint a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápiás csoportokhoz képest 18,9 esemény/1000 betegév ($p=0,021$).
- szignifikánsan csökken a myocardialis infarctus abszolút kockázata: a metformin esetén 11 esemény/1000 betegév, a csak diéta esetén 18 esemény/1000 betegév ($p=0,01$).

Idősek

A SAVOR-vizsgálat 65 év feletti és 75 év feletti alcsoportjaiban a hatásosság és biztonságosság konzisztens volt a teljes vizsgálati populációban észlelve.

A GENERATION egy 52-hetes, a szénhidrátanyagcsere-egyensúlyra vonatkozó vizsgálat volt, amit 720 idős beteggel végeztek, akiknek az átlagéletkora 72,6 év volt. 433 beteg (60,1%) életkora < 75 év és 287 beteg (39,9%) életkora ≥ 75 év volt. Az elsődleges végpont a 7% alatti HbA1c-t igazolt vagy súlyos hypoglykaemia nélkül elérő betegek aránya volt. Úgy tűnt, hogy nincs különbség a kezelésre reagálók százalékos arányában: 37,9% (szaxagliptin) és 38,2% (glimepirid) érte el az elsődleges végpontot. A szaxagliptin-csoportban a betegek alacsonyabb aránya (44,7%) érte el a kitűzött 7,0%-os HbA1c-célértéket, mint a glimepirid-csoportban (54,7%). A szaxagliptin-csoportban a betegek alacsonyabb arányánál (1,1%) észleltek igazolt vagy súlyos hypoglykaemiát, mint a glimepirid-csoportban (15,3%).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Komboglyze vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetes mellitusban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az egészséges alanyokkal elvégzett bioekvivalencia vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a Komboglyze kombinált tablettá bioekvivalens a szaxagliptin és a metformin-hidroklorid megfelelő dózisainak önálló tablettákban történő egyidejű adásával.

Az alábbi megállapítások a Komboglyze egyes hatóanyagaival kapcsolatban rendelkezésre álló farmakokinetikai tulajdonságokra vonatkoznak.

Szaxagliptin

A szaxagliptin és fő metabolitjának farmakokinetikája egészséges alanyoknál és a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél hasonló volt.

Felszívódás

Éhomi állapotban per os adagolást követően a szaxagliptin gyorsan felszívódott, a szaxagliptin és fő metabolitja a maximális plazmakoncentrációt (C_{max}) sorrendben 2 óra és 4 órán belül érte el (t_{max}). A szaxagliptin és fő metabolitjának C_{max} - és AUC-értékei a szaxagliptin dózis növelésével arányosan emelkedtek, és ezt a dózis-arányosságot legfeljebb 400 mg-os dózisokig észlelték. A szaxagliptin egyszeri, 5 mg-os dózist követően egészséges alanyoknál a szaxagliptin átlagos plazma AUC-értéke 78 ng•óra/ml, a fő metabolitjéé pedig 214 ng•óra/ml volt. A megfelelő plazma C_{max} -értékek sorrendben 24 ng/ml és 47 ng/ml voltak. A szaxagliptin C_{max} és AUC esetén az intraindividuális variációs koefficiensek 12%-nál kisebbek voltak.

A szaxagliptin per os alkalmazását követő, legalább 24 órán át tartó plazma-DPP-4 aktivitás-gátlást az aktív centrumhoz történő nagyon erős, nagy affinitású és elnyújtott idejű kötődés okozza.

Kölcsönhatás az étellel

Egészséges alanyoknál az étel viszonylag kis mértékben befolyásolta a szaxagliptin farmakokinetikáját. Étellel (nagy zsírtartalmú étellel) együtt történő adása nem okozta a szaxagliptin C_{max} változását, ellenben az éhomi állapothoz képest az AUC-érték 27%-kal megnövekedett. Étkezés

mellett a szaxagliptin C_{max} kialakulásához szükséges idő (t_{max}) az éhomi állapotban észlelhető képest körülbelül 0,5 órával megnövekedett. Ezeket a változásokat nem tartották klinikailag jelentősnek.

Eloszlás

Humán szérumban a szaxagliptinnek és fő metabolitjának *in vitro* fehérjekötődése elhanyagolható. Ezért a betegségek különböző állapotában (pl. vese- vagy májkárosodás) fellépő vérfehérjeszint-változások feltehetőleg nem befolyásolják a szaxagliptin eloszlását.

Biotranszformáció

A szaxagliptin biotranszformációját elsősorban a citokróm P450 3A4/5 (CYP3A4/5) mediálja. A szaxagliptin fő metabolitja szintén szelektív, reverzibilis, kompetitív DPP-4 inhibitor, fele olyan hatékony, mint a szaxagliptin.

Elimináció

A szaxagliptin átlagos plazma terminális felezési ideje ($t_{1/2}$) 2,5 óra, fő metabolitjéé 3,1 óra, a plazma DPP-4 gátlás átlagos $t_{1/2}$ -értéke 26,9 óra. A szaxagliptin a vesén és a májon keresztül is eliminálódik. Egyszeri 50 mg-os ^{14}C -szaxagliptin-dózsist követően annak 24%-a szaxagliptin, 36%-a a fő metabolit formájában, valamint a teljes radioaktivitás 75%-a választódott ki a vizelettel. A szaxagliptin átlagos renális clearance-e (~230 ml/perc) nagyobb volt, mint az átlagos becsült glomerulus filtrációs ráta (~120 ml/perc), ami némi aktív renális kiválasztásra utal. A fő metabolit renális clearance-értéke a becsült glomerulus filtrációs rátához hasonló volt. A bevitt radioaktivitás összesen 22%-a volt visszanyerhető a székletből, ami a szaxagliptin dózisanak az epébe kiválasztott frakciójából és/vagy a tápcsatornából fel nem szívódott gyógyszerből tevődik össze.

Linearitás

A szaxagliptinnek és fő metabolitjának C_{max} - és AUC-értékei a szaxagliptin dózissal arányosan növekedtek. Napi egyszeri ismételt adagolás során egyetlen dózisszintnél sem figyelték meg a szaxagliptinnek vagy fő metabolitjának az észrevehető akkumulációját. Tizennégy napon keresztül, napi egyszeri 2,5 mg-tól a 400 mg-ig terjedő szaxagliptin dózisok alkalmazása során a szaxagliptin és fő metabolitja clearance-ében nem észleltek sem dózis-, sem időfüggőséget.

Különleges betegcsoportok

Beszűkült veseműködés

Egy 10 mg-os per os szaxagliptin dózis farmakokinetikájának értékelésére egy egyszeri dózisu, nyílt elrendezésű vizsgálatot végeztek különböző fokú, krónikus vesekárosodásban szenvedő betegnél, és ezt egészséges veseműködésű alanyokéval hasonlították össze. A vizsgálatban olyan beszűkült veseműködésű betegek vettek részt, akiknek az állapotát a kreatinin-clearance alapján enyhének (a GFR-érték megközelítőleg $\geq 45 - < 90$ ml/perc), közepesen súlyosnak (a GFR-érték megközelítőleg $\geq 30 - < 45$ ml/perc) vagy súlyosnak (a GFR-érték megközelítőleg < 30 ml/perc) ítélték. A szaxagliptin-expozíció sorrendben 1,2-szer, 1,4-szer és 2,1-szer volt magasabb, és a BMS-510849-expozíció sorrendben 1,7-szer, 2,9-szer és 4,5-szer volt magasabb, mint amit az egészséges veseműködésű alanyoknál észleltek.

Beszűkült májműködés

Az enyhe (Child-Pugh A stádium), közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium) vagy súlyos (Child-Pugh C stádium) fokban beszűkült májműködésű betegeknél a szaxagliptin-expozíció sorrendben 1,1-szer, 1,4-szer és 1,8-szer volt magasabb, és a BMS-510849-expozíció sorrendben 22%-kal, 7%-kal és 33%-kal volt alacsonyabb, mint amit egészséges alanyoknál észleltek.

Idősek (≥ 65 év)

Idős (65-80 éves) betegeknél a szaxagliptin AUC-értéke kb. 60%-kal nagyobb volt, mint a fiatal (18-40 éves) betegeknél. Ezt nem tekintik klinikai szempontból jelentős különbségnek, ezért kizárólag az életkor alapján nem javasolt a gyógyszer adagját módosítani.

Metformin

Felszívódás

Egy szájon át alkalmazott metformin dózis után a t_{max} 2,5 óra múlva kialakul. Egészséges alanyoknál egy 500 mg-os metformin tableta abszolút biohasznosulása megközelítőleg 50-60%-os. Egy szájon át alkalmazott dózis után a székletből visszanyert frakció 20-30% volt.

Per os alkalmazást követően a metformin felszívódása telíthető és inkomplett. A feltételezések szerint a metformin felszívódás farmakokinetikája nem lineáris. A szokásos metformin adagok és adagolási rend mellett a dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációk 24-48 órán belül kialakulnak, és azok általában 1 µg/ml alatt vannak. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a metformin maximális plazmaszintjei (C_{max}) még a maximális dózisok mellett sem haladták meg a 4 µg/ml-es szintet.

Kölcsönhatás az ételekkel

A táplálék csökkenti a metformin felszívódás mértékét, és kissé késlelteti is azt. Egy 850 mg-os dózis adása után 40%-kal alacsonyabb plazma csúcskoncentrációt, az AUC 25%-os csökkenését, valamint a plazma csúcskoncentráció eléréséhez szükséges idő 35 perccel történő megnyúlását észlelték. Ennek a csökkenésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

Eloszlás

A plazmafehérjéhez történő kötődés elhanyagolható. A metformin belép az erythrocytáiba. A vér csúcskoncentráció alacsonyabb, mint a plazma csúcskoncentráció, és megközelítőleg ugyanabban az időben alakul ki. A vörösvértestek a legnagyobb valószínűséggel egy másodlagos megoszlási kompartmentet képviselnek. Az átlagos V_d 63-276 l között van.

Biotranszformáció

A metformin változatlan formában választódik ki a vizeletben. Embernél nem azonosítottak metabolitokat.

Elimináció

A metformin renális clearance-e > 400 ml/perc, ami arra utal, hogy a metformin glomerulus filtrációval és tubuláris szekrécióval is eliminálódik. Egy per os dózis adását követően a látszólagos terminális eliminációs felezési idő megközelítőleg 6,5 óra. A veseműködés károsodásakor a renális clearance a kreatinin-clearance-szel arányosan csökken, és ezáltal az eliminációs felezési idő megnyúlik, ami a metformin plazmaszint emelkedéséhez vezet.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A szaxagliptin és a metformin egyidejű alkalmazása

A szaxagliptin és a metformin kombinációjával kutyákkal egy 3-hónapos, és patkányokkal és nyulakkal embrio-foetális fejlődési vizsgálatokat végeztek.

A vemhes patkányoknak és nyulaknak az organogenesis időszaka alatt együttesen adott szaxagliptin és metformin egyik fajnál sem okozott magzati letalitást vagy teratogenitást, ha azokat a maximális javasolt humán dózis (Recommended Human Dose, RHD; 5 mg szaxagliptin és 2000 mg metformin) melletti szisztémás expozíció (AUC) sorrendben legfeljebb 100-szorosáig és 10-szereséig vizsgálták patkányoknál, illetve annak 249-szereséig és 1,1-szereséig vizsgálták nyulaknál. Patkányoknál a minimális fejlődési toxicitás a késői elcsontosodás nagyobb előfordulási gyakoriságára („lengő bordák”), a kísérő anyai toxicitás pedig a testtömegnek a 13 - 18. gesztációs nap közötti 5-6%-os csökkenésére korlátozódott, és ez az anyaállat csökkent táplálékfelvétellel függött össze. Nyulaknál sok anyaállat rosszul tolerálta az egyidejű alkalmazást, ami az állat pusztulásához, moribund állapotához vagy abortuszhoz vezetett. Ugyanakkor a vizsgálható alommal rendelkező, túlélő anyaállatoknál az anyai toxicitás a testtömeg 21 - 29. gesztációs nap közötti jelentéktelen csökkenésére, míg a kísérő fejlődési toxicitás ezeknél a kölyköknél a testtömeg 7%-os csökkenésére, valamint a foetalis nyelvcsontról a késői elcsontosodásának alacsony előfordulási gyakoriságára korlátozódott.

A szaxagliptin és a metformin kombinációjával kutyákkal egy 3-hónapos vizsgálatot végeztek. A szaxagliptin és a metformin esetén javasolt humán dózis melletti AUC-expozíció sorrendben 68-szorosánál, illetve 1,5-szeresénél nem észleltek kombinált toxicitást.

A Komboglyze-ban lévő készítmények kombinációjával a karcinogenezis, a mutagenesis vagy a csökkent fertilitás értékelésére irányuló állatkísérleteket nem végeztek. Az alábbi adatok a szaxagliptinnel és metforminnal külön-külön végzett vizsgálatok eredményein alapulnak.

Szaxagliptin

Makákó majmokban a szaxagliptin, ≥ 3 mg/kg/nap dózisokban adva a perifériás területeken (farok, ujjak, herezacskó és/vagy orr) reverzibilis bőrelváltozásokat (hegeket, kifekélyesedést és necrosist) okozott. A léziókat még nem okozó expozíció szintje (no effect level, NOEL) a napi 5 mg-os javasolt humán dózis (RHD) mellett kialakuló humán expozíció egyszerűsége a szaxagliptin, és kétszerese a fő metabolit esetében.

A bőrelváltozások klinikai jelentősége nem ismert, ugyanakkor a majmok bőrelváltozásainak megfelelő klinikai jelenséget a szaxagliptinnel végzett humán klinikai vizsgálatokban nem észleltek.

A lépben, a nyirokcsomókban és a csontvelőben jelentkező, szövődménnyel nem járó, kismértékű, nem progresszív immunrendszeri elváltozásokról, lymphoid hyperplasiáról számoltak be minden olyan állatfaj esetén, amelyet a javasolt humán dózis 7-szereséről induló expozíciók mellett vizsgáltak.

Nagyobb dózisokban adva, a szaxagliptin kutyáknál véres/nyákos székletürítéssel járó gastrointestinalis toxicitást, valamint enteropathiát okozott, és a javasolt humán dózis mellett a NOEL a szaxagliptin esetében a humán expozíció 4-szerese, míg a fő metabolit esetében a humán expozíció 2-szerese volt.

In vitro, *in vivo* a hagyományos genotoxicitási vizsgálatosorozatokban a szaxagliptin nem bizonyult genotoxikusnak. Egerekkel és patkányokkal végzett 2-éves karcinogenitási vizsgálatokban nem észleltek karcinogén potenciált.

Toxicitás egyértelmű jeleivel járó nagy dózisok alkalmazásakor hím és nőstény patkányoknál a termékenységre gyakorolt hatásokat figyelték meg. A szaxagliptin patkányoknál vagy nyulaknál egyetlen vizsgált dózisban sem volt teratogén. Nagy dózisban a szaxagliptin patkányoknál a magzati medence csontosodásának csökkenését (fejlődésbeli visszamaradást), valamint csökkent magzati testtömeget (anyai toxicitás mellett) okozott, és a javasolt humán dózis mellett a NOEL a szaxagliptin esetében a humán expozíció 303-szorosa, a fő metabolit esetében a humán expozíció 30-szorosa volt. Nyulaknál a szaxagliptin hatása a vázrendszert érintő kisebb elváltozásokra korlátozódott, amit csak anyai toxicitást okozó dózisok mellett észleltek (a javasolt humán dózis mellett a NOEL a szaxagliptin esetében a humán expozíció 158-szorosa, a fő metabolit esetében a humán expozíció 224-szerese volt). Patkányokkal végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatokban a szaxagliptin anyai toxicitást okozó dózisokban a kölykök testtömegének csökkenését idézte elő, a javasolt humán dózis mellett a NOEL a szaxagliptin esetében a humán expozíció 488-szorosa, a fő metabolit esetében a humán expozíció 45-szerese volt. Az utódok testtömegére gyakorolt hatást nőstényeknél a 92., hímeknél a 120. posztnatális napig észlelték.

Metformin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó, metforminra vonatkozó preklinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag
Povidon K30
Magnézium-sztearát

Filmbevonat
Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmtabletta
Polivinil-alkohol
Makrogol 3350
Titán-dioxid (E171)
Talkum (E553b)
Vörös vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmtabletta
Polivinil-alkohol
Makrogol 3350
Titán-dioxid (E171)
Talkum (E553b)
Sárga vas-oxid (E172)

Jelölőfesték
Sellak
Indigókármin alumínium lakk (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alu/Alu buborékcsomagolás.

14, 28, 56 és 60 filmtablettát nem perforált buborékcsomagolásban tartalmazó kiszerelések.
Gyűjtőcsomagolások 112 (2, 56 db-os csomagolás) és 196 (7, 28 db-os csomagolás) filmtablettát nem perforált buborékcsomagolásban tartalmaznak.

60 × 1 filmtablettát adagonként perforált buborékcsomagolásban tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmtabletta

EU/1/11/731/001 28 filmtabletta
EU/1/11/731/002 56 filmtabletta
EU/1/11/731/003 60 filmtabletta
EU/1/11/731/004 112 filmtabletta (2, 56 db-os csomagolás)
EU/1/11/731/005 196 filmtabletta (7, 28 db-os csomagolás)
EU/1/11/731/006 60 × 1 filmtabletta
EU/1/11/731/013 14 filmtabletta

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmtabletta

EU/1/11/731/007 28 filmtabletta
EU/1/11/731/008 56 filmtabletta
EU/1/11/731/009 60 filmtabletta
EU/1/11/731/010 112 filmtabletta (2, 56 db-os csomagolás)
EU/1/11/731/011 196 filmtabletta (7, 28 db-os csomagolás)
EU/1/11/731/012 60 × 1 filmtabletta
EU/1/11/731/014 14 filmtabletta

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. november 24.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. július 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svédország

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Nagy-Britannia

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmtabletta
szaxagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg szaxagliptin (hidroklorid formájában) és 850 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
28 filmtabletta
56 filmtabletta
60 filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 112 (2, 56 db-os csomagolás) filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 196 (7, 28 db-os csomagolás) filmtabletta

60 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/731/001 28 filmtabletta
EU/1/11/731/002 56 filmtabletta
EU/1/11/731/003 60 filmtabletta
EU/1/11/731/004 112 (2, 56 db-os csomagolás)
EU/1/11/731/005 196 (7, 28 db-os csomagolás)
EU/1/11/731/006 60 × 1 filmtabletta
EU/1/11/731/013 14 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZTES CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmtabletta
szaxagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg szaxagliptin (hidroklorid formájában) és 850 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás összetevője, külön nem forgalmazható.
28 filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás összetevője, külön nem forgalmazható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PERFORÁLT/NEM PERFORÁLT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Komboglyze 2,5 mg/850 mg tableta
szaxagliptin/metformin HCl

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmtabletta
szaxagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg szaxagliptin (hidroklorid formájában) és 1000 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
28 filmtabletta
56 filmtabletta
60 filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 112 (2, 56 db-os csomagolás) filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 196 (7, 28 db-os csomagolás) filmtabletta

60 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/731/007 28 filmtabletta
EU/1/11/731/008 56 filmtabletta
EU/1/11/731/009 60 filmtabletta
EU/1/11/731/010 112 (2, 56 db-os csomagolás)
EU/1/11/731/011 196 (7, 28 db-os csomagolás)
EU/1/11/731/012 60 × 1 filmtabletta
EU/1/11/731/014 14 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZTES CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmtabletta
szaxagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg szaxagliptin (hidroklorid formájában) és 1000 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás összetevője, külön nem forgalmazható.
28 filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás összetevője, külön nem forgalmazható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PERFORÁLT/NEM PERFORÁLT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg tableta
szaxagliptin/metformin HCl

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmtabletta szaxagliptin/metformin-hidroklorid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Komboglyze és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Komboglyze szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Komboglyze-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Komboglyze-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Komboglyze és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Ez a gyógyszer két különböző hatóanyagot tartalmaz, ezek a

szaxagliptin, amely a DPP-4 gátlók (dipeptidil-peptidáz-4 inhibitorok) gyógyszerosztályába tartozik, és a metformin, amely a biguanidok gyógyszerosztályába tartozik.

Mindkettő az úgynevezett orális antidiabetikumok, vagyis a szájon át szedhető vércukorszint-csökkentő gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Komboglyze?

Ezt a gyógyszert a cukorbetegség egyik típusa, az úgynevezett „2-es típusú diabétesz” kezelésére alkalmazzák.

Hogyan hat a Komboglyze?

A szaxagliptin és a metformin együttesen szabályozza vércukorszintjét. Emelik az inzulin étkezések utáni szintjét. Csökkentik továbbá a szervezete által termelt cukor mennyiségét. A diéta és a testmozgás mellett ez segít csökkenteni vércukorszintjét. Ez a gyógyszer önmagában vagy egyéb antidiabetikus gyógyszerekkel, köztük inzulinnal együtt alkalmazható.

A cukorbetegség kézben tartása érdekében továbbra is diétáznia és mozognia kell, még akkor is, ha ezt a gyógyszert szedi. Ezért fontos, hogy betartsa kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember diétára és testmozgásra vonatkozó tanácsait.

2. Tudnivalók a Komboglyze szedése előtt

Ne szedje a Komboglyze-t

- ha allergiás a szaxagliptinre, a metforminra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyos allergiás (túlérzékenységi) reakciója volt egyéb hasonló gyógyszerre, amelyet a vércukorszintjének szabályozására szedett.
A súlyos allergiás reakció tünetei közé tartozhatnak:
 - Bőrkiütés.
 - Kiemelkedő vörös foltok a bőrén (csalánkiütés).
 - Az arc, ajkak, nyelv és torok duzzanata, amely légzési vagy nyelési nehézséget okozhat.
 Ha ilyen tünetei vannak, hagyja abba a gyógyszer szedését, és azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.
- ha valaha diabéteszes kómája volt.
- ha nem beállított diabétesze (cukorbetegsége) van, amely például súlyos hiperglikémiával (magas vércukorszinttel), hányingerrel, hányással, hasmenéssel, gyors súlyvesztéssel, laktacidózissal (tejsavas acidózissal) (lásd "A laktacidózis (tejsavas acidózis) kockázata" című részt) vagy ketoacidózissal jár. A ketoacidózis lényege, hogy a ketontesteknek nevezett anyagok felszaporodnak a vérben, ami diabéteszes prekómához (a kómát megelőző állapothoz) vezethet. Ennek tünetei közé tartozik a hasi fájdalom, a gyors és mély légzés, az aluszékonyság, vagy a szokatlan, gyümölcsös szagú lehelet.
- ha súlyosan csökkent a vesefunkciója vagy májbetegségben szenved.
- ha nemrégiben szívrohama volt vagy ha szívelégtelensége vagy súlyos vérkeringési zavara vagy nehézlégzése van, ami szívbetegség jele lehet.
- ha súlyos fertőzése van vagy kiszáradt (szervezete sok vizet veszített).
- ha szoptat (lásd még „Terhesség és szoptatás”).
- ha nagy mennyiségű alkoholt iszik (akár minden nap, akár csak alkalmanként) (kérjük, nézze meg „A Komboglyze egyidejű bevétele alkohollal” fejezetet).

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a fentiek bármelyike igaz Önre. Ha nem biztos benne, akkor a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A laktacidózis (tejsavas acidózis) kockázata

A Komboglyze egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett laktacidózist (tejsavas acidózist) okozhat, különösen, ha az Ön veséi nem működnek megfelelően. A laktacidózis (tejsavas acidózis) kialakulásának esélye szintén fokozódik nem beállított diabétesz (cukorbetegség), súlyos fertőzés, tartós éhezés vagy alkoholfogyasztás, dehidratáció (testfolyadékhiány; további tájékoztatást lásd alább), májproblémák és minden olyan betegség esetén, amelyben a test egy részének oxigénellátása csökken (mint például súlyos akut szívbetegségben).

Ha a fentiek közül bármelyik Önre vonatkozik, további utasításért forduljon kezelőorvosához.

Rövid ideig hagyja abba a Komboglyze szedését, ha olyan betegsége van, amely dehidratációval (jelentős testfolyadékhiánnyal) járhat, például súlyos hányás, hasmenés, láz vagy hőhatás, vagy ha a szokásosnál kevesebb folyadékot fogyaszt. További utasításért forduljon kezelőorvosához.

Hagyja abba a Komboglyze szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha a laktacidózis (tejsavas acidózis) tünetei közül néhányat tapasztal, mivel az állapot kómához vezethet.

A laktacidózis (tejsavas acidózis) tünetei:

- hányás,
- hasi fájdalom,
- izomgörcsök,
- súlyos fáradtságérzéssel járó általános rosszullét,
- légzési nehézség,
- csökkent testhőmérséklet és lassú szívverés.

A laktacidózis (tejsavas acidózis) sürgősségi állapot, amely kórházi kezelést igényel.

A Komboglyze szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- Ha 1-es típusú cukorbetegsége van (szervezete egyáltalán nem termel inzulint). A gyógyszer nem alkalmazható ennek a betegségnek a kezelésére.
- Ha hasnyálmirigy-betegsége van vagy volt valaha.
- Ha inzulint kap vagy egy „szulfonilureának” nevezett antidiabetikus gyógyszert szed, kezelőorvosa bármelyiknek a gyógyszerrel történő együttes alkalmazása során, az alacsony vércukorszint kialakulásának elkerülése érdekében elrendelheti az inzulin vagy a szulfonilurea adag csökkentését.
- Ha allergiás reakciója volt bármilyen más olyan gyógyszerre, amit a vércukorszintje beállítására szed.
- Ha a szervezete fertőzések elleni védekezőrendszere beteg, vagy olyan gyógyszert szed, ami gyengíti azt.
- Ha szívelégtelenségben szenved vagy fennáll a szívelégtelenség kialakulásának olyan egyéb kockázati tényezője, mint például a vesebetegség. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja a szívelégtelenség okozta panaszokról és tünetekről. Azonnal keresse fel kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha ezeknek a tüneteknek bármelyikét észleli. A tünetek közé tartoznak (a teljesség igénye nélkül) a növekvő légszomj, a gyors testtömeg növekedés és a lábdagadás (lábödéma).

Ha Önnek nagyobb műtetre van szüksége, a beavatkozás idejére és azt követően egy bizonyos időre fel kell függesztenie a Komboglyze szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Komboglyze szedését.

A diabéteszes bőrelváltozások a cukorbetegség gyakori szövődményei. A szaxagliptin és bizonyos, a szaxagliptinnel azonos csoportba tartozó antidiabetikus gyógyszerek alkalmazásakor bőrkiütések jelentkezését figyelték meg. Kövesse kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek a bőr- és lábápolásra vonatkozó tanácsait. Keresse fel kezelőorvosát, ha a bőrén felhólyagosodást talál, mivel ez a bullózus pemphigoid nevű bőrbetegség tünete lehet. Kezelőorvosa arra kérheti, hogy hagyja abba a Komboglyze alkalmazását.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, vagy nem biztos benne, akkor a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Vesevizsgálatok vagy a veseműködés ellenőrzése

A gyógyszeres kezelés során kezelőorvosa legalább évente egyszer ellenőrzi az Ön veseműködését. Gyakoribb ellenőrzésekre lehet szükség idős vagy romló veseműködésű betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A Komboglyze alkalmazása gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél nem javasolt. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer biztonságos és hatásos, amikor gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél alkalmazzák.

Egyéb gyógyszerek és a Komboglyze

Ha Önnél kontrasztanyagos röntgenvizsgálatra vagy más képalkotó vizsgálatra van szükség, amelynek során vérkeringésébe jódtartalmú kontrasztanyagot juttatnak, a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére fel kell függesztenie a Komboglyze szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Komboglyze szedését.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Gyakoribb vércukorszint- és veseműködés-ellenőrzésekre lehet szüksége, illetve lehet, hogy kezelőorvosa módosítja a Komboglyze dózísát. Különösen fontos, hogy megemlítsse az alábbiakat:

- cimetidin, egy gyógyszer, melyet gyomorproblémák kezelésére alkalmaznak,
- ketokonazol, melyet a gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmaznak,
- hörgőtágítók (béta-2 agonisták), melyeket az asztma kezelésére alkalmaznak,

- diltiazem, melyet a magas vérnyomás kezelésére alkalmaznak,
- rifampicin, olyan fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikum, mint például a tuberkulózis (tüdőbaj),
- kortikoszteroidok, melyeket a gyulladás kezelésére alkalmaznak olyan betegségekben, mint az asztma és az ízületi gyulladás,
- karbamazepin, fenobarbitál vagy fenitoin, melyeket az epilepsziás görcsrohamok vagy a hosszan tartó fájdalom kezelésére alkalmaznak,
- vizeletürítést fokozó gyógyszerek (vízhajtó),
- fájdalom- és gyulladáscsökkentő gyógyszerek (nem-szteroid gyulladáscsökkentők és COX-2-gátlók, például ibuprofén és celecoxib),
- egyes vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók).

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, vagy nem biztos benne, akkor a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Komboglyze egyidejű bevétele alkohollal

Kerülje a túlzott alkoholfogyasztást a Komboglyze szedése idején, mivel az alkohol megnövelheti a laktacidózis (tejsavas acidózis) előfordulásának kockázatát (lásd a "Figyelmeztetések és óvintézkedések" című részt).

Terhesség és szoptatás

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha terhes, vagy ha lehet, hogy terhes. Ennek az az oka, hogy hatással lehet a gyermekre.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha szoptat, vagy ha szoptatást tervez. Ennek az az oka, hogy a metformin kis mennyiségben bejut az emberi anyatejbe.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A szaxagliptin vagy a metformin elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A túl alacsony vércukorszint (hipoglikémia) befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit vagy a magasban végzett biztonságos munkavégzést, és fennáll a túl alacsony vércukorszint kockázata, amikor ezt a gyógyszert együttesen alkalmazza olyan, köztudottan hipoglikémiát okozó gyógyszerekkel, mint például az inzulin vagy a szulfonilureák.

3. Hogyan kell szedni a Komboglyze-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha kezelőorvosa a gyógyszert egy „szulfonilureával” vagy inzulinnal együtt írja fel, akkor az egészségére gyakorolt lehető legjobb eredmény elérése érdekében ne felejtse el ezt a másik gyógyszert mindig a kezelőorvosa utasításának megfelelően alkalmazni.

Mennyit kell szednie?

- A gyógyszer mennyisége, amit szedni fog, függ az Ön állapotától és a jelenleg szedett metformin és/vagy különálló tablettában alkalmazott szaxagliptin és metformin adagjaitól. Kezelőorvosa pontosan el fogja mondani Önnek, hogy mennyi gyógyszert vegyen be.
- Az ajánlott adag naponta kétszer egy tablettá.

Ha Ön csökkent vesefunkcióval rendelkezik, kezelőorvosa alacsonyabb adagot írhat fel Önnek.

Hogyan kell szedni ezt a gyógyszert?

- Ezt a gyógyszert szájon át vegye be.
- A gyomorpanaszok esélyének csökkentése érdekében étkezéssel együtt vegye be.

Diéta és testmozgás

A cukorbetegség kézbentartása érdekében továbbra is diétáznia és mozognia kell, még akkor is, ha ezt a gyógyszert szedi. Ezért fontos, hogy betartsa kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember diétára és testmozgásra vonatkozó tanácsait. Különösen fontos, hogy ha diabéteszes súlycsökkentő étrendet tart, azt aközben is tartsa be, amíg ezt a gyógyszert szedi.

Ha az előírtnál több Komboglyze-t vett be

Ha az előírtnál több Komboglyze tablettát vett be, azonnal beszéljen egy orvossal vagy menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer csomagolását.

Ha elfelejtette bevenni a Komboglyze-t

- Ha elfelejt bevenni egy adag gyógyszert, vegye be, amint eszébe jut. Ugyanakkor, ha már itt az ideje a következő adagnak, hagyja ki az elfelejtett adagot, és a szokott időben vegye be a következő adagot.
- Ne alkalmazzon kétszeres gyógyszer adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha abbahagyja a Komboglyze szedését

Addig folytassa a gyógyszer szedését, amíg kezelőorvosa azt nem mondja Önnek, hogy hagyja abba. Erre azért van szükség, hogy segítsen megfelelő szinten tartani a vércukorszintjét.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a Komboglyze szedését és azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

- **Laktát acidózis**, ami nagyon ritkán észlelhető (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).
A Komboglyze egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett laktátacidózist (tejsavas acidózist) okozhat (lásd a "Figyelmeztetések és óvintézkedések" című részt). Ha ez bekövetkezik, **hagyja abba a Komboglyze szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat**, mivel a laktát acidózis kómához vezethet.
- **Erős és állandó hasi fájdalom** (a gyomortájékon), amely a hátba sugározhat, valamint hányinger és hányás, mivel ezek a hasnyálmirigy-gyulladás (pankréatitisz) tünetei lehetnek.

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatást észleli:

- súlyos ízületi fájdalom.

A Komboglyze további mellékhatásai közé tartoznak:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fejfájás,
- izomfájdalom (mialgia),
- hányás vagy emésztési zavar (diszpepszia),
- a vizeletelvezető rendszer fertőzése (húgyúti fertőzés),
- a felső légutak fertőzése,
- orrüreg- vagy torokgyulladás, mint például egy megfázásnál vagy torokfájásnál,

- a gyomornyálkahártya gyulladása (gasztritisz) vagy a bélnyalkahártya gyulladása, amit néha fertőzés okoz (gasztroenteritisz),
- a melléküregek fertőzése, néha az orrcák és a szemek mögött kialakuló fájdalommal és feszülés érzéssel (színuszitisz),
- bélgázosság,
- szédülés,
- fáradtság.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- ízületi fájdalom (artralgia),
- a hímvessző merevedés elérésének vagy fenntartásának zavara (erektilis diszfunkció).

A szaxagliptin önmagában történő szedésekor észlelt mellékhatások:

Gyakori

- szédülés,
- fáradtság.

A szaxagliptin önmagában vagy kombinációban történő alkalmazásakor észlelt mellékhatások:

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- székrekedés,
- a bőr felhólyagosodása (bullózus pemphigoid).

Amikor a szaxagliptint önmagában vagy kombinációban alkalmazták, a betegek egy részénél kismértékben lecsökkent a fehérvérsejtek egyik fajtájának (a nyiroksejteknek) a száma, amit a vérvizsgálat jelez. Emellett a betegek egy részénél a szaxagliptin szedése közben bőrkiütésről és bőrreakciókról (túlérzékenységről) számoltak be.

A szaxagliptin forgalomba hozatalát követően a további mellékhatásokat jelentették, beleértve a súlyos allergiás reakciókat (anafilaxia), illetve az arc, ajkak, nyelv és torok duzzanatát, amely légzési vagy nyelési nehézséget okozhat. Ha Önnél allergiás reakció lép fel, hagyja abba a gyógyszer szedését, és azonnal értesítse kezelőorvosát. Kezelőorvosa az allergiás reakció kezelésére szolgáló gyógyszert, illetve a cukorbetegsége kezelésére szolgáló más gyógyszert írhat fel Önnek.

A metformin önmagában történő szedésekor észlelt mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- hányinger, hányás,
- hasmenés vagy hasi fájdalom,
- étvágytalanság.

Gyakori

- fémes íz a szájbán.

Nagyon ritka

- csökkent B₁₂-vitaminszint,
- májbetegségek (májgyulladás),
- a bőr kivörösödése (bőrkiütés) vagy viszketése.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Komboglyze-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP és Felhasználható:) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Ne használja fel a gyógyszert, ha a csomagolása sérült vagy a megbontás jeleit mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Komboglyze?

A hatóanyagok a szaxagliptin és a metformin-hidroklorid. Filmtablettánként 2,5 mg szaxagliptint (hidroklorid formájában) és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz.

Egyéb összetevők (segédanyagok):

- Tabletta mag: povidon K30, magnézium-sztearát.
- Filmbevonat: polivinil-alkohol, makrogol 3350, titán-dioxid (E171), talkum (E553b), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172).
- Jelölőfesték: sellak, indigókármin alumínium lakk (E132).

Milyen a Komboglyze külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmtabletta („tabletta”) világosbarna vagy barna, kerek és az egyik oldalán „2,5/850”, a másik oldalán „4246” kék színű jelzéssel.
- A Komboglyze alumínium fólia buboréksomagolásban kerül forgalomba. 14, 28, 56 és 60 filmtablettát nem perforált buboréksomagolásban, gyűjtőcsomagolások 112 (2, 56 db-os csomagolás) és 196 (7, 28 db-os csomagolás) filmtablettát nem perforált buboréksomagolásban, valamint 60 × 1 filmtablettát adagonként perforált buboréksomagolásban tartalmazó kiserelések.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svédország

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire

SK10 2NA
Nagy-Britannia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmtabletta szaxagliptin/metformin-hidroklorid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Komboglyze és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Komboglyze szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Komboglyze-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Komboglyze-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Komboglyze és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Ez a gyógyszer két különböző hatóanyagot tartalmaz, ezek a

szaxagliptin, amely a DPP-4 gátlók (dipeptidil-peptidáz-4 inhibitorok) gyógyszerosztályába tartozik, és a metformin, amely a biguanidok gyógyszerosztályába tartozik.

Mindkettő az úgynevezett orális antidiabetikumok, vagyis a szájon át szedhető vércukorszint-csökkentő gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Komboglyze?

Ezt a gyógyszert a cukorbetegség egyik típusa, az úgynevezett „2-es típusú diabétesz” kezelésére alkalmazzák.

Hogyan hat a Komboglyze?

A szaxagliptin és a metformin együttesen szabályozza vércukorszintjét. Emelik az inzulin étkezések utáni szintjét. Csökkentik továbbá a szervezete által termelt cukor mennyiségét. A diéta és a testmozgás mellett ez segít csökkenteni vércukorszintjét. Ez a gyógyszer önmagában vagy egyéb antidiabetikus gyógyszerekkel, köztük inzulinnal együtt alkalmazható.

A cukorbetegség kézben tartása érdekében továbbra is diétáznia és mozognia kell, még akkor is, ha ezt a gyógyszert szedi. Ezért fontos, hogy betartsa kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember diétára és testmozgásra vonatkozó tanácsait.

2. Tudnivalók a Komboglyze szedése előtt

Ne szedje a Komboglyze-t

- ha allergiás a szaxagliptinre, a metforminra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyos allergiás (túlérzékenységi) reakciója volt egyéb hasonló gyógyszerre, amelyet a vércukorszintjének szabályozására szedett.
A súlyos allergiás reakció tünetei közé tartozhatnak:
 - Bőrkiütés.
 - Kiemelkedő vörös foltok a bőrén (csalánkiütés).
 - Az arc, ajkak, nyelv és torok duzzanata, amely légzési vagy nyelési nehézséget okozhat.
 Ha ilyen tünetei vannak, hagyja abba a gyógyszer szedését, és azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.
- ha valaha diabéteszes kómája volt.
- ha nem beállított diabétesze (cukorbetegsége) van, amely például súlyos hiperglikémiával (magas vércukorszinttel), hányingerrel, hányással, hasmenéssel, gyors súlyvesztéssel, laktátacidózissal (tejsavas acidózissal) (lásd "A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kockázata" című részt) vagy ketoacidózissal jár. A ketoacidózis lényege, hogy a ketontesteknek nevezett anyagok felszaporodnak a vérben, ami diabéteszes prekómához (a kómát megelőző állapothoz) vezethet. Ennek tünetei közé tartozik a hasi fájdalom, a gyors és mély légzés, az aluszékonyság, vagy a szokatlan, gyümölcsös szagú lehelet.
- ha súlyosan csökkent a vesefunkciója vagy májbetegségben szenved.
- ha nemrégiben szívrohama volt vagy ha szívelégtelensége vagy súlyos vérkeringési zavara vagy nehézlégzése van, ami szívbetegség jele lehet.
- ha súlyos fertőzése van vagy kiszáradt (szervezete sok vizet veszített).
- ha szoptat (lásd még „Terhesség és szoptatás”).
- ha nagy mennyiségű alkoholt iszik (akár minden nap, akár csak alkalmanként) (kérjük, nézze meg „A Komboglyze egyidejű bevétele alkohollal” fejezetet).

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a fentiek bármelyike igaz Önre. Ha nem biztos benne, akkor a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kockázata

A Komboglyze egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett laktátacidózist (tejsavas acidózist) okozhat, különösen, ha az Ön veséi nem működnek megfelelően. A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kialakulásának esélye szintén fokozódik nem beállított diabétesz (cukorbetegség), súlyos fertőzés, tartós éhezés vagy alkoholfogyasztás, dehidratáció (testfolyadékhiány; további tájékoztatást lásd alább), májproblémák és minden olyan betegség esetén, amelyben a test egy részének oxigénellátása csökken (mint például súlyos akut szívbetegségben).

Ha a fentiek közül bármelyik Önre vonatkozik, további utasításért forduljon kezelőorvosához.

Rövid ideig hagyja abba a Komboglyze szedését, ha olyan betegsége van, amely dehidratációval (jelentős testfolyadékhiánnyal) járhat, például súlyos hányás, hasmenés, láz vagy hőhatás, vagy ha a szokásosnál kevesebb folyadékot fogyaszt. További utasításért forduljon kezelőorvosához.

Hagyja abba a Komboglyze szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha a laktátacidózis (tejsavas acidózis) tünetei közül néhányat tapasztal, mivel az állapot kómához vezethet.

A laktátacidózis (tejsavas acidózis) tünetei:

- hányás,
- hasi fájdalom,
- izomgörcsök,
- súlyos fáradtságérzéssel járó általános rosszullét,
- légzési nehézség,
- csökkent testhőmérséklet és lassú szívverés.

A laktátacidózis (tejsavas acidózis) sürgősségi állapot, amely kórházi kezelést igényel.

A Komboglyze szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- Ha 1-es típusú cukorbetegsége van (szervezete egyáltalán nem termel inzulint). A gyógyszer nem alkalmazható ennek a betegségnek a kezelésére.
- Ha hasnyálmirigy-betegsége van vagy volt valaha.
- Ha inzulint kap vagy egy „szulfonilureának” nevezett antidiabetikus gyógyszert szed, kezelőorvosa bármelyiknek a gyógyszerrel történő együttes alkalmazása során, az alacsony vércukorszint kialakulásának elkerülése érdekében elrendelheti az inzulin vagy a szulfonilurea adag csökkentését.
- Ha allergiás reakciója volt bármilyen más olyan gyógyszerre, amit a vércukorszintje beállítására szed.
- Ha a szervezete fertőzések elleni védekezőrendszere beteg, vagy olyan gyógyszert szed, ami gyengíti azt.
- Ha szívelégtelenségben szenved vagy fennáll a szívelégtelenség kialakulásának olyan egyéb kockázati tényezője, mint például a vesebetegség. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja a szívelégtelenség okozta panaszokról és tünetekről. Azonnal keresse fel kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha ezeknek a tüneteknek bármelyikét észleli. A tünetek közé tartoznak (a teljesség igénye nélkül) a növekvő légszomj, a gyors testtömeg növekedés és a lábdagadás (lábödéma).

Ha Önnek nagyobb műtetre van szüksége, a beavatkozás idejére és azt követően egy bizonyos időre fel kell függesztenie a Komboglyze szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Komboglyze szedését.

A diabéteszes bőrelváltozások a cukorbetegség gyakori szövődményei. A szaxagliptin és bizonyos, a szaxagliptinnel azonos csoportba tartozó antidiabetikus gyógyszerek alkalmazásakor bőrkiütések jelentkezését figyelték meg. Kövesse kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek a bőr- és lábápolásra vonatkozó tanácsait. Keresse fel kezelőorvosát, ha a bőrén felhólyagosodást talál, mivel ez a bullózus pemphigoid nevű bőrbetegség tünete lehet. Kezelőorvosa arra kérheti, hogy hagyja abba a Komboglyze alkalmazását.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, vagy nem biztos benne, akkor a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Vesevizsgálatok vagy a veseműködés ellenőrzése

A gyógyszeres kezelés során kezelőorvosa legalább évente egyszer ellenőrzi az Ön veseműködését. Gyakoribb ellenőrzésekre lehet szükség idős vagy romló veseműködésű betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A Komboglyze alkalmazása gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél nem javasolt. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer biztonságos és hatásos, amikor gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél alkalmazzák.

Egyéb gyógyszerek és a Komboglyze

Ha Önnél kontrasztanyagos röntgenvizsgálatra vagy más képalkotó vizsgálatra van szükség, amelynek során vérkeringésébe jódtartalmú kontrasztanyagot juttatnak, a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére fel kell függesztenie a Komboglyze szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Komboglyze szedését.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Gyakoribb vércukorszint- és veseműködés-ellenőrzésekre lehet szüksége, illetve lehet, hogy kezelőorvosa módosítja a Komboglyze dózísát. Különösen fontos, hogy megemlítsse az alábbiakat:

- cimetidin, egy gyógyszer, melyet gyomorproblémák kezelésére alkalmaznak,
- ketokonazol, melyet a gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmaznak,
- hörgőtágítók (béta-2 agonisták), melyeket az asztma kezelésére alkalmaznak,

- diltiazem, melyet a magas vérnyomás kezelésére alkalmaznak,
- rifampicin, olyan fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikum, mint például a tuberkulózis (tüdőbaj),
- kortikoszteroidok, melyeket a gyulladás kezelésére alkalmaznak olyan betegségekben, mint az asztma és az ízületi gyulladás,
- karbamazepin, fenobarbitál vagy fenitoin, melyeket az epilepsziás görcsrohamok vagy a hosszan tartó fájdalom kezelésére alkalmaznak,
- vizeletürítést fokozó gyógyszerek (vízhajtó),
- fájdalom- és gyulladáscsökkentő gyógyszerek (nem-szteroid gyulladáscsökkentők és COX-2-gátlók, például ibuprofén és celecoxib),
- egyes vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók).

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, vagy nem biztos benne, akkor a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Komboglyze egyidejű bevétele alkohollal

Kerülje a túlzott alkoholfogyasztást a Komboglyze szedése idején, mivel az alkohol megnövelheti a laktacidózis (tejsavas acidózis) előfordulásának kockázatát (lásd a "Figyelmeztetések és óvintézkedések" című részt).

Terhesség és szoptatás

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha terhes, vagy ha lehet, hogy terhes. Ennek az az oka, hogy hatással lehet a gyermekre.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha szoptat, vagy ha szoptatást tervez. Ennek az az oka, hogy a metformin kis mennyiségben bejut az emberi anyatejbe.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A szaxagliptin vagy a metformin elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A túl alacsony vércukorszint (hipoglikémia) befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit vagy a magasban végzett biztonságos munkavégzést, és fennáll a túl alacsony vércukorszint kockázata, amikor ezt a gyógyszert együttesen alkalmazza olyan, köztudottan hipoglikémiát okozó gyógyszerekkel, mint például az inzulin vagy a szulfonilureák.

3. Hogyan kell szedni a Komboglyze-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha kezelőorvosa a gyógyszert egy „szulfonilureával” vagy inzulinnal együtt írja fel, akkor az egészségére gyakorolt lehető legjobb eredmény elérése érdekében ne felejtse el ezt a másik gyógyszert mindig a kezelőorvosa utasításának megfelelően alkalmazni.

Mennyit kell szednie?

- A gyógyszer mennyisége, amit szedni fog, függ az Ön állapotától és a jelenleg szedett metformin és/vagy különálló tablettában alkalmazott szaxagliptin és metformin adagjaitól. Kezelőorvosa pontosan el fogja mondani Önnek, hogy mennyi gyógyszert vegyen be.
- Az ajánlott adag naponta kétszer egy tablettá.

Ha Ön csökkent vesefunkcióval rendelkezik, kezelőorvosa alacsonyabb adagot írhat fel Önnek.

Hogyan kell szedni ezt a gyógyszert?

- Ezt a gyógyszert szájon át vegye be.
- A gyomorpanaszok esélyének csökkentése érdekében étkezéssel együtt vegye be.

Diéta és testmozgás

A cukorbetegség kézbentartása érdekében továbbra is diétáznia és mozognia kell, még akkor is, ha ezt a gyógyszert szedi. Ezért fontos, hogy betartsa kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember diétára és testmozgásra vonatkozó tanácsait. Különösen fontos, hogy ha diabéteszes súlycsökkentő étrendet tart, azt aközben is tartsa be, amíg a Komboglyze-t szedi.

Ha az előírtnál több Komboglyze-t vett be

Ha az előírtnál több Komboglyze tablettát vett be, azonnal beszéljen egy orvossal vagy menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer csomagolását.

Ha elfelejtette bevenni a Komboglyze-t

- Ha elfelejt bevenni egy adag gyógyszert, vegye be, amint eszébe jut. Ugyanakkor, ha már itt az ideje a következő adagnak, hagyja ki az elfelejtett adagot, és a szokott időben vegye be a következő adagot.
- Ne alkalmazzon kétszeres gyógyszer adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha abbahagyja a Komboglyze szedését

Addig folytassa a gyógyszer szedését, amíg kezelőorvosa azt nem mondja Önnek, hogy hagyja abba. Erre azért van szükség, hogy segítsen megfelelő szinten tartani a vércukorszintjét.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a Komboglyze szedését és azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

- **Laktát acidózis**, ami nagyon ritkán észlelhető (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).
A Komboglyze egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett laktátacidózist (tejsavas acidózist) okozhat (lásd a "Figyelmeztetések és óvintézkedések" című részt). Ha ez bekövetkezik, **hagyja abba a Komboglyze szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat**, mivel a laktát acidózis kómához vezethet.
- **Erős és állandó hasi fájdalom** (a gyomortájékon), amely a hátba sugározhat, valamint hányinger és hányás, mivel ezek a hasnyálmirigy-gyulladás (pankréatitisz) tünetei lehetnek.

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatást észleli:

- súlyos ízületi fájdalom.

A Komboglyze további mellékhatásai közé tartoznak:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fejfájás,
- izomfájdalom (mialgia),
- hányás vagy emésztési zavar (diszpepszia),
- a vizeletelvezető rendszer fertőzése (húgyúti fertőzés),
- a felső légutak fertőzése,
- orrüreg- vagy torokgyulladás, mint például egy megfázásnál vagy torokfájásnál,

- a gyomornyálkahártya gyulladása (gasztritisz) vagy a bélnyalkahártya gyulladása, amit néha fertőzés okoz (gasztroenteritisz),
- a melléküregek fertőzése, néha az orcák és a szemek mögött kialakuló fájdalommal és feszülés érzéssel (színuszitisz),
- bélgázosság,
- szédülés,
- fáradtság.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érintet)

- ízületi fájdalom (artralgia),
- a hímvessző merevedés elérésének vagy fenntartásának zavara (erektilis diszfunkció).

A szaxagliptin önmagában történő szedésekor észlelt mellékhatások:

Gyakori

- szédülés,
- fáradtság.

A szaxagliptin önmagában vagy kombinációban történő alkalmazásakor észlelt mellékhatások:

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- székrekedés,
- a bőr felhólyagosodása (bullózus pemphigoid).

Amikor a szaxagliptint önmagában vagy kombinációban alkalmazták, a betegek egy részénél kismértékben lecsökkent a fehérvérsejtek egyik fajtájának (a nyiroksejteknek) a száma, amit a vérvizsgálat jelez. Emellett a betegek egy részénél a szaxagliptin szedése közben bőrkiütésről és bőrreakciókról (túlérzékenységről) számoltak be.

A szaxagliptin forgalomba hozatalát követően a további mellékhatásokat jelentették, beleértve a súlyos allergiás reakciókat (anafilaxia), illetve az arc, ajkak, nyelv és torok duzzanatát, amely légzési vagy nyelési nehézséget okozhat. Ha Önnél allergiás reakció lép fel, hagyja abba a gyógyszer szedését, és azonnal értesítse kezelőorvosát. Kezelőorvosa az allergiás reakció kezelésére szolgáló gyógyszert, illetve a cukorbetegsége kezelésére szolgáló más gyógyszert írhat fel Önnek.

A metformin önmagában történő szedésekor észlelt mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- hányinger, hányás,
- hasmenés vagy hasi fájdalom,
- étvágytalanság.

Gyakori

- fémes íz a szájbán.

Nagyon ritka

- csökkent B₁₂-vitaminszint,
- májbetegségek (májgyulladás),
- a bőr kivörösödése (bőrkiütés) vagy viszketése.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Komboglyze-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP és Felhasználható:) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Ne használja fel a gyógyszert, ha a csomagolása sérült vagy a megbontás jeleit mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Komboglyze?

A hatóanyagok a szaxagliptin és a metformin-hidroklorid. Filmtablettánként 2,5 mg szaxagliptint (hidroklorid formájában) és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz.

Egyéb összetevők (segédanyagok):

- Tabletta mag: povidon K30, magnézium-sztearát.
- Filmbevonat: polivinil-alkohol, makrogol 3350, titán-dioxid (E171), talkum (E553b), sárga vas-oxid (E172).
- Jelölőfesték: sellak, indigókármin alumínium lakk (E132).

Milyen a Komboglyze külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmtabletta („tabletta”) világossárga vagy sárga, ovális alakú és az egyik oldalán „2,5/1000”, a másik oldalán „4247” kék színű jelzéssel.
- A Komboglyze alumínium fólia buboréksomagolásban kerül forgalomba. 14, 28, 56 és 60 filmtablettát nem perforált buboréksomagolásban, gyűjtőcsomagolások 112 (2, 56 db-os csomagolás) és 196 (7, 28 db-os csomagolás) filmtablettát nem perforált buboréksomagolásban, valamint 60 × 1 filmtablettát adagonként perforált buboréksomagolásban tartalmazó kiserelések.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svédország

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire

SK10 2NA
Nagy-Britannia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.