

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety  
Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 2,5 mg saxagliptínu (ako hydrochlorid) a 850 mg metformíniumchloridu.

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 2,5 mg saxagliptínu (ako hydrochlorid) a 1000 mg metformíniumchloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Svetlohnedé až hnedé, bikonvexné, okrúhle, filmom obalené tablety s atramentovo modrým označením „2.5/850“ na jednej strane a „4246“ na druhej strane.

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

Bledožlté až svetložlté, bikonvexné, oválne, filmom obalené tablety s atramentovo modrým označením „2.5/1000“ na jednej strane a „4247“ na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Komboglyze je indikovaná dospelým pacientom s diabetes mellitus typu 2 ako prídavná liečba k diéte a pohybovej aktivite na zlepšenie kontroly glykémie:

- u pacientov, ktorých ochorenie nie je dostatočne kontrolované maximálnou tolerovanou dávkou samotného metformínu
- v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetu, vrátane inzulínu, u pacientov, ktorých ochorenie je nedostatočne kontrolované metformínom a týmito liekmi (dostupné údaje o rôznych kombináciách, pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1)
- u pacientov, ktorí už sú liečení kombináciou saxagliptínu a metformínu vo forme samostatných tabliet.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

*Dospelí s normálnou funkciou obličiek (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

*U pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou metformínu v monoterapii*

Pacienti nedostatočne kontrolovaní samotným metformínom majú užívať dávku tohto lieku ekvivalentnú celkovej dennej dávke saxagliptínu 5 mg, rozdelenej do dvoch 2,5 mg dávok denne, a dávke metformínu, ktorú už užívali.

U pacientov, ktorým sa mení liečba zo samostatných tabliet saxagliptínu a metformínu

Pacienti, ktorým sa mení liečba zo samostatných tabliet saxagliptínu a metformínu, majú dostávať rovnaké dávky saxagliptínu a metformínu, ako užívali predtým.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných duálnou liečbou inzulínom a metformínom, alebo u pacientov na riadenej trojkombinačnej liečbe inzulínom a metformínom plus saxagliptínom ako samostatné tablety

Dávka tohto lieku má poskytnúť 2,5 mg saxagliptínu dvakrát denne (5 mg celková denná dávka) a dávku metformínu podobnú dávke, ktorú užívali predtým. Keď je tento liek užívaný v kombinácii s inzulínom, môže sa vyžadovať nižšia dávka inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4).

U pacientov nedostatočne kontrolovaných duálnou liečbou sulfonylmočovinou a metformínom, alebo u pacientov prechádzajúcich z trojkombinačnej liečby saxagliptínom, metformínom a sulfonylmočovinou užívanými ako samostatné tablety

Dávka tohto lieku má poskytnúť 2,5 mg saxagliptínu dvakrát denne (5 mg celková denná dávka) a dávku metformínu podobnú dávke, ktorú užívali predtým. Keď je tento liek užívaný v kombinácii so sulfonylmočovinou, môže sa vyžadovať nižšia dávka sulfonylmočoviny, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4).

U pacientov nedostatočne kontrolovaných duálnou liečbou dapagliflozínom a metformínom, alebo u pacientov prechádzajúcich z trojkombinačnej liečby saxagliptínom, metformínom a dapagliflozínom užívanými ako samostatné tablety

Dávka tohto lieku má poskytnúť 2,5 mg saxagliptínu dvakrát denne (5 mg celková denná dávka) a dávku metformínu podobnú dávke, ktorú užívali predtým.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (GFR 60 - 89 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Pred začatím liečby metformínom a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb je potrebné funkciu obličiek hodnotiť častejšie, napr. každé 3-6 mesiacov. Maximálnu dennú dávku metformínu je optimálne potrebné rozdeliť na 2-3 denné dávky. Pred zvážením začiatku liečby liekom Komboglyze u pacientov s GFR < 60 ml/min je potrebné posúdiť faktory, ktoré by mohli zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4).

Ak nie je dostupná príslušná sila lieku Komboglyze, namiesto kombinácie fixnej dávky použite jednotlivé monozložky.

**Tabuľka 1 Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek**

GFR ml/min	Metformín	Saxagliptín
60-89	Maximálna denná dávka je 3 000 mg. Je možné zvážiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek.	Maximálna celková denná dávka je 5 mg.
45-59	Maximálna denná dávka je 2 000 mg. Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.	Maximálna celková denná dávka je 5 mg.
30-44	Maximálna denná dávka je 1 000 mg. Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.	Maximálna celková denná dávka je 2,5 mg.
< 30	Metformín je kontraindikovaný.	Maximálna celková denná dávka je 2,5 mg.

### *Porucha funkcie pečene*

Tento liek sa nesmie používať u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.5).

### *Starší pacienti (≥ 65 rokov)*

Metformín a saxagliptín sa vylučujú obličkami, preto podávanie tohto lieku u starších pacientov si vyžaduje opatrnosť. Najmä u starších pacientov je potrebné sledovať funkciu obličiek, aby sa predišlo laktátovej acidóze súvisiacej s metformínom (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku u detí a dospievajúcich vo veku od narodenia až po < 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Komboglyze sa má užívať dvakrát denne s jedlom, aby sa obmedzilo riziko gastrointestinálnych nežiaducich reakcií súvisiacich s metformínom.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo(á) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, alebo so závažnými hypersenzitívnymi reakciami v anamnéze, vrátane anafylaktickej reakcie, anafylaktického šoku a angioedému, precitlivenosť na ktorýkoľvek inhibitor dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4) (pozri časti 4.4 a 4.8);
- Akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza);
- Diabetická prekóma;
- Závažné zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min) (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2);
- Akútne stavy, ktoré môžu narušiť funkciu obličiek, ako napr.:
  - dehydratácia,
  - ťažká infekcia,
  - šok,
- Akútne alebo chronické ochorenie, ktoré môže spôsobiť tkanivovú hypoxiu, ako napr.:
  - srdcové alebo respiračné zlyhanie,
  - nedávny infarkt myokardu,
  - šok;
- Porucha funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.5);
- Akútna intoxikácia alkoholom, alkoholizmus (pozri časť 4.5);
- Dojčiace (pozri časť 4.6).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Všeobecné

Komboglyze sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus typu 1 alebo v liečbe diabetickej ketoacidózy.

### Akútna pankreatitída

Použitie inhibítorov DPP-4 bolo spojené s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. Pacienti by mali byť informovaní o charakteristických príznakoch akútnej pankreatitídy; pretrvávajúcej, závažnej bolesti brucha. Pri podozrení na pankreatitídu sa má tento liek vysadiť; v prípade, že je akútna pankreatitída potvrdená, liečba týmto liekom nesmie pokračovať. U pacientov s anamnézou pankreatitídy sa odporúča postupovať opatrne.

Pri používaní saxagliptínu po jeho uvedení na trh boli spontánne hlásené prípady nežiaduceho účinku akútnej pankreatitídy.

### Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, ktorá sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorespiračnom ochorení či sepe.

Akumulácia metformínu sa objavuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek a zvyšuje riziko laktátovej acidózy.

V prípade dehydratácie (závažná hnačka alebo vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín) je potrebné dočasne prerušiť podávanie lieku Komboglyze a odporúča sa kontaktovať zdravotníckeho pracovníka.

Lieky, ktoré môžu akútne narušiť funkciu obličiek (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a NSAID), sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatrnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné používanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ošetrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dyspnoe, bolesťou brucha, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou, po ktorých nasleduje kóma. V prípade podozrenia na výskyt príznakov musí pacient prestať užívať Komboglyze a vyhľadať okamžité lekárske ošetrovanie. Diagnostickými laboratórnymi nálezmi sú znížená hodnota pH krvi ( $< 7,35$ ), zvýšené plazmatické hladiny laktátu ( $> 5$  mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu.

### Funkcia obličiek

Vzhľadom k tomu, že metformín sa vylučuje obličkami, je potrebné sledovať funkciu obličiek:

- Pred začatím liečby a potom v pravidelných intervaloch (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).
- Pri funkcii obličiek s GFR hladinami približujúcimi sa k stredne závažnej poruche funkcie obličiek a u starších pacientov najmenej 2 až 4 krát za rok.
- U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí majú  $GFR \geq 30$  až  $< 45$  ml/min, bez iných ochorení, ktoré môžu zvýšiť riziko laktátovej acidózy, dávka je 2,5 mg/1 000 mg alebo 2,5 mg/850 mg jedenkrát denne. Neodporúča sa začínať liečbu u týchto pacientov. Liečba môže pokračovať u dobre informovaných pacientov pri dôkladnom sledovaní.
- Metformín je kontraindikovaný u pacientov s  $GFR < 30$  ml/min a v prípade výskytu stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ho dočasne prestať podávať, pozri časť 4.3.

Znížená funkcia obličiek u starších pacientov je častá a asymptomatická. Zvláštnu pozornosť treba venovať situáciám, pri ktorých môže dôjsť k poruche funkcie obličiek, ako napr. na začiatku antihypertenzívnej alebo diuretickej liečby alebo na začiatku liečby NSAID.

### Chirurgické zákroky

Komboglyze sa musí vysadiť v čase chirurgického zákroku s celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestéziou. Liečba sa nesmie opätovne nasadiť skôr ako 48 hodín po chirurgickom zákroku alebo po obnovení perorálnej výživy a za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a pri zistení, že je stabilná.

### Podávanie jódovaných kontrastných látok

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo v čase postupu zobrazovania je potrebné prerušiť podávanie Komboglyze a v podávaní pokračujte nie skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú, pozrite časti 4.2 a 4.5.

### Poruchy kože

V predklinických toxikologických skúšaníach saxagliptínu boli hlásené na končatinách opíc ulcerózne a nekrotické kožné lézie (pozri časť 5.3). V klinických skúšaníach sa zvýšený výskyt kožných lézií nepozoroval. Vyrážka bola hlásená v skupine inhibítorov DPP4 po uvedení na trh. Vyrážka je tiež zaznamenaná ako nežiaduci účinok (NÚ) saxagliptínu (pozri časť 4.8). Preto sa v štandardnej

starostlivosti o diabetického pacienta odporúča sledovať poruchy kože, akými sú napr. pľuzgiere, ulcerácia alebo vyrážka.

#### Bulózny pemfigoid

V súvislosti s používaním inhibítorov DPP4, vrátane saxagliptínu, boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady bulózneho pemfigoidu vyžadujúce hospitalizáciu. V hlásených prípadoch pacienti zvyčajne reagovali na topickú alebo systémovú imunosupresívnu liečbu a na vysadenie inhibítora DPP4. Ak sa počas užívania saxagliptínu objavia u pacienta pľuzgiere alebo erózie a existuje podozrenie na bulózny pemfigoid, tento liek sa má vysadiť a je potrebné zvážiť vyšetrenie u dermatológa za účelom určenia diagnózy a vhodnej liečby (pozri časť 4.8).

#### Hypersenzitívne reakcie

Tento liek obsahuje saxagliptín, preto sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytla akákoľvek závažná hypersenzitívna reakcia na inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4).

Po uvedení lieku na trh boli v súvislosti s použitím saxagliptínu hlásené nasledujúce nežiaduce účinky, vrátane spontánnych hlásení a hlásení z klinických štúdií: závažné hypersenzitívne reakcie, vrátane anafylaktickej reakcie, anafylaktického šoku a angioedému. Ak existuje podozrenie na závažnú hypersenzitívnu reakciu na saxagliptín, prerušte užívanie tohto lieku, zhodnoťte ďalšie možné príčiny tejto udalosti a začnite alternatívnu liečbu diabetu (pozri časti 4.3 a 4.8).

#### Zmena klinického stavu u pacientov, u ktorých bol doposiaľ diabetes typu 2 pod kontrolou

Nakoľko tento liek obsahuje metformín, pacient s doposiaľ dobre kontrolovaným diabetom typu 2 užívaním tohto lieku, u ktorého sa objavia laboratórne abnormality alebo klinické ochorenie (najmä nejasné a ťažko definovateľné ochorenie), má okamžite absolvovať vyšetrenie na dôkaz ketoacidózy alebo laktátovej acidózy. Vyšetrenie má zahŕňať stanovenie elektrolytov a ketónov v sére, glukózy v krvi a ak je to indikované, pH krvi, hladín laktátu, pyruvátu a metformínu. Ak sa vyskytne ktorákoľvek forma acidózy, užívanie tohto lieku sa musí okamžite ukončiť a musia sa zahájiť ďalšie náležité nápravné opatrenia.

#### Zlyhanie srdca

V štúdií SAVOR sa u pacientov liečených saxagliptínom v porovnaní s placebom pozorovalo mierne zvýšenie miery hospitalizácie pre zlyhanie srdca, hoci kauzálny vzťah sa nedokázal (pozri časť 5.1). Pri používaní tohto lieku u pacientov so známymi rizikovými faktormi hospitalizácie pre zlyhanie srdca, ako je zlyhanie srdca alebo stredne závažné až závažné poškodenie obličiek, je potrebná opatrnosť. Pacientov treba upozorniť na charakteristické symptómy zlyhania srdca a na to, aby okamžite hlásili výskyt týchto symptómov.

#### Artralgia

V postmarketingových hláseniach pre DPP4 inhibítory sa zaznamenala bolesť kĺbov, ktorá môže byť závažná (pozri časť 4.8). U pacientov vymizli symptómy po vysadení tohto lieku a u niektorých sa tieto symptómy vyskytli znova po opätovnom nasadení toho istého alebo iného DPP4 inhibítora. Nástup týchto symptómov po začatí liečby môže byť rýchly alebo sa môžu objaviť po dlhšie trvajúcej liečbe. Ak sa u pacienta objaví závažná bolesť kĺbov, je potrebné individuálne posúdiť pokračovanie v liečbe.

#### Pacienti s oslabeným imunitným systémom

Pacienti s oslabeným imunitným systémom, akými sú pacienti po transplantácii orgánov alebo pacienti s diagnostikovaným syndrómom imunodeficiencie, neboli v klinickom programe saxagliptínu sledovaní. Preto u takýchto pacientov profil účinnosti a bezpečnosti saxagliptínu nebol stanovený.

#### Použitie so silnými induktormi CYP3A4

Použitie induktorov CYP3A4 ako je karbamazepín, dexametazón, fenobarbital, fenytoín a rifampicín môže znižovať hypoglykemický účinok saxagliptínu (pozri časť 4.5).

#### Použitie s liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu

Je známe, že inzulín a sulfonylmočovina spôsobujú hypoglykémiu. Z tohto dôvodu bude možno potrebná nižšia dávka inzulínu alebo sulfonylmočoviny, aby sa znížilo riziko hypoglykémie, keď sa užíva v kombinácii s Komboglyze.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie opakovaných dávok saxagliptínu (2,5 mg dvakrát denne) a metformínu (1000 mg dvakrát denne) nemalo u pacientov s diabetom 2. typu významný vplyv na farmakokinetiku saxagliptínu a metformínu.

Neuskutočnili sa žiadne formálne farmakokinetické interakčné štúdie s Komboglyze. Nasledovné informácie vychádzajú z dostupných údajov pre každé liečivo samostatne.

##### Saxagliptín

Klinické údaje uvedené nižšie naznačujú, že riziko klinicky významných interakcií so súbežne podávanými liečivami je nízke.

Metabolizmus saxagliptínu je primárne sprostredkovaný cytochrómom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). V *in vitro* skúšaní saxagliptín a jeho hlavný metabolit neinhibovali CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 alebo 3A4, ani neindukovali CYP1A2, 2B6, 2C9 alebo 3A4. V skúšaní u zdravých jedincov nebola farmakokinetika saxagliptínu ani jeho hlavného metabolitu významne ovplyvnená metformínom, glibenklamidom, pioglitazónom, digoxínom, simvastatínom, omeprazolom, antacidami alebo famotidínom. Okrem toho, saxagliptín nemal významný vplyv na farmakokinetiku metformínu, glibenklamidu, pioglitazónu, digoxínu, simvastatínu, liečivá kombinovaných perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a norgestimát), diltiazemu alebo ketokonazolu.

Súbežné podávanie saxagliptínu so stredne silným inhibítorom CYP3A4/5 diltiazemom zvýšilo  $C_{max}$  saxagliptínu o 63 % a AUC saxagliptínu 2,1-krát a zodpovedajúce hodnoty pre aktívny metabolit sa znížili o 44 % a 34 %.

Súbežné podávanie saxagliptínu so silným inhibítorom CYP3A4/5 ketokonazolom zvýšilo  $C_{max}$  saxagliptínu o 62 % a AUC saxagliptínu 2,5-krát a zodpovedajúce hodnoty pre aktívny metabolit sa znížili o 95 % a 88 %.

Súbežné podávanie saxagliptínu so silným induktorom CYP3A4/5 rifampicínom znížilo  $C_{max}$  saxagliptínu o 53 % a AUC saxagliptínu o 76 %. Expozícia aktívnemu metabolitu a inhibícia aktivity DPP4 v plazme počas intervalu medzi dávkami neboli rifampicínom ovplyvnené (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie saxagliptínu a induktorov CYP3A4/5 iných ako je rifampicín (akým je napr. karbamazepín, dexametazón, fenobarbital a fenytoín) sa nesledovalo a môže mať za následok zníženie plazmatickej koncentrácie saxagliptínu a zvýšenie koncentrácie jeho hlavného metabolitu. Pri súbežnom používaní saxagliptínu so silnými induktormi CYP3A4 sa má dôkladne vyšetrovať glykémia.

Vplyv fajčenia, stravy, rastlinných produktov a požitia alkoholu na farmakokinetiku saxagliptínu sa konkrétne nesledoval.

##### Metformín

###### Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Katiónové substancie, ktoré sa eliminujú renálnou tubulárnou sekréciou (napr. cimetidín), môžu interagovať s metformínom v zmysle kompetície o spoločné renálne tubulárne transportné systémy. Štúdia vykonaná u siedmich bežných zdravých dobrovoľníkov ukázala, že cimetidín podávaný v dávke 400 mg dvakrát denne zvýšil systémovú expozičnú metformínu (AUC) o 50 % a  $C_{max}$  o 81 %. Preto pri súbežnom podávaní s kationovými liekmi, ktoré sa eliminujú renálnou tubulárnou sekréciou, je potrebné zvážiť dôkladné sledovanie glykémie, úpravu dávky v rámci odporúčaného dávkovania a zmenu antidiabetickej liečby.

### *Alkohol*

Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy najmä v prípadoch hladovania, nedostatočnej výživy alebo poškodenia funkcie pečene kvôli metformínu, liečivu v Komboglyze (pozri časť 4.4). Konzumácii alkoholu a užívaniu liekov obsahujúcich alkohol je potrebné sa vyhnúť.

### *Jódové kontrastné látky*

Intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa Komboglyze musí vysadiť a nesmie sa opätovne nasadiť, kým neuplynie minimálne 48 hodín potom, za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a zistilo sa, že je stabilná, pozri časti 4.2 a 4.4

### Kombinácia, pri ktorej sa vyžaduje opatrnosť pri používaní

Glukokortikoidy (podávané systémovo a lokálne), beta-2 agonisty a diuretiká majú prirodzenú hyperglykemickú aktivitu. Je potrebné informovať o tom pacienta a hladina glukózy v krvi sa má sledovať častejšie, najmä na začiatku liečby takýmito liekmi. V prípade potreby sa má dávka antihyperglykemického lieku počas liečby ďalším liekom a po jeho vysadení upraviť.

Niektoré lieky môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy II (COX), inhibítorov ACE, antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretík, obzvlášť kľúčkových diuretík. Ak sa začína používať alebo používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Použitie Komboglyze alebo saxagliptínu sa u gravidných žien neštudovalo. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach saxagliptínu samotného alebo v kombinácii s metformínom (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe. Obmedzené množstvo údajov naznačuje, že použitie metformínu u gravidných žien nie je spojené so zvýšeným rizikom kongenitálnych malformácií. Štúdie s metformínom na zvieratách nenaznačujú škodlivé účinky týkajúce sa gravidity, embryonálneho alebo fetálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja (pozri časť 5.3). Tento liek sa nemá užívať počas gravidity. Ak si pacientka želá otehotnieť alebo ak otehotnie, má sa liečba s týmto liekom ukončiť a prejsť čo najskôr na liečbu inzulínom.

### Dojčenie

V štúdiách na zvieratách sa zistilo vylučovanie saxagliptínu a/alebo metabolitu a metformínu do mlieka. Nie je známe, či sa saxagliptín vylučuje do materského mlieka u ľudí, ale metformín sa vylučuje do materského mlieka u ľudí v malých množstvách. Dojčiace ženy preto nesmú používať tento liek (pozri časť 4.3).

### Fertilita

Účinok saxagliptínu na fertilitu u ľudí sa neštudoval. Účinky na fertilitu pri použití vysokých dávok so zjavnými príznakmi toxicity sa pozorovali u samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3). V prípade metformínu skúšania na zvieratách reprodukčnú toxicitu nepreukázali (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Saxagliptín alebo metformín má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidla a obsluhu strojov, je potrebné brať do úvahy, že v klinických skúšaní so saxagliptínom boli hlásené závraty. Pri užívaní Komboglyze majú byť pacienti navyše upozornení na riziko hypoglykémie v kombinácii s ďalšími antidiabetikami, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu (napr. inzulín alebo sulfonylmočovina).

## **4.8 Nežiaduce účinky**



S tabletami Komboglyze sa nevykonali žiadne terapeutické klinické skúšania, preukázala sa však bioekvivalencia Komboglyze so súbežne podávaným saxagliptínom a metformínom (pozri časť 5.2).

### Saxagliptín

#### Zhrnutie bezpečnostného profilu

V rámci šiestich dvojito-zaslepených, kontrolovaných klinických skúšaní bezpečnosti a účinnosti zameraných na hodnotenie účinku saxagliptínu na kontrolu glykémie bolo randomizovaných 4148 pacientov s diabetes mellitus typu 2, vrátane 3021 pacientov liečených saxagliptínom.

V randomizovaných, kontrolovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách (vrátane vývojových skúseností a skúseností po uvedení lieku na trh) bolo viac ako 17 000 pacientov s diabetom typu 2 liečených saxagliptínom.

V súhrnnej analýze u 1 681 pacientov s diabetom typu 2, vrátane 882 pacientov liečených saxagliptínom 5 mg, randomizovaných v piatich dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných klinických štúdiách bezpečnosti a účinnosti, ktoré sa uskutočnili na vyhodnotenie účinkov saxagliptínu na glykemickú kontrolu, bol celkový výskyt nežiaducich udalostí u pacientov liečených saxagliptínom 5 mg podobný placebo. Počet prípadov prerušenia liečby kvôli nežiaducim udalostiam bol u pacientov užívajúcich saxagliptín 5 mg vyšší ako v skupine s placebo (3,3 % vs. 1,8 %).

#### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené u  $\geq 5$  % pacientov liečených saxagliptínom 5 mg a častejšie ako u pacientov dostávajúcich placebo alebo hlásené u  $\geq 2$  % pacientov liečených so saxagliptínom 5 mg a o  $\geq 1$  % častejšie v porovnaní s placebo, sú uvedené v Tabuľke 2.

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie výskytu. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) alebo veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (nie je možné ich odhadnúť z dostupných údajov).

**Tabuľka 2** Výskyt nežiaducich reakcií podľa triedy orgánových systémov

<b>Trieda orgánových systémov</b> Nežiaduca reakcia	<b>Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií podľa liečebných režimov</b> <b>Saxagliptín s metformínom<sup>1</sup></b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	
Infekcie horných dýchacích ciest	Časté
Infekcie močových ciest	Časté
Gastroenteritída	Časté
Sinusitída	Časté
Nazofaryngitída	Časté <sup>2</sup>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Bolesť hlavy	Časté
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Vracanie	Časté

<sup>1</sup>Zahŕňa saxagliptín ako prídavnú liečbu k metformínu a iniciálnu kombináciu s metformínom.

<sup>2</sup>Iba v iniciálnej kombinovanej liečbe.

#### Spontánne hlásenia a hlásenia z klinických skúšaní po uvedení lieku na trh

Tabuľka 3 ukazuje dodatočné nežiaduce reakcie, ktoré sa zaznamenali po uvedení saxagliptínu na trh. Frekvencie vychádzajú z hlásení z klinických skúšaní.

**Tabuľka 3** Frekvencia dodatočných nežiaducich reakcií podľa triedy orgánových systémov

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií<sup>1</sup></b>
Nežiaduca reakcia	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Nauzea	Časté
Pankreatitída	Menej časté
Zápcha	Neznáme
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Hypersenzitívne reakcie <sup>2</sup> (pozri časti 4.3 a 4.4)	Menej časté
Anafylaktické reakcie vrátane anafylaktického šoku (pozri časti 4.3 a 4.4)	Zriedkavé
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Angioedém (pozri časti 4.3 and 4.4)	Zriedkavé
Dermatitída	Menej časté
Pruritus	Menej časté
Vyrážka <sup>2</sup>	Časté
Urtikária	Menej časté
Bulózny pemfigoid <sup>3</sup>	

<sup>1</sup> Odhady frekvencie sú založené na združenej analýze klinických skúšaní saxagliptínu v monoterapii, saxagliptínu pridaného k metformínu a saxagliptínu v iniciálnej kombinácii s metformínom, saxagliptínu pridaného k sulfonylmočovine a saxagliptínu pridaného k tiazolidíndiónu.

<sup>2</sup> Tieto reakcie sa tiež zistili v klinických skúšaní pred schválením, ale nespĺňajú kritériá v Tabuľke 2.

<sup>3</sup> Pozri časť 4.4

#### *Výsledky štúdie SAVOR*

Štúdia SAVOR zahŕňala 8 240 pacientov liečených saxagliptínom 5 mg alebo 2,5 mg jedenkrát denne a 8 173 pacientov, ktorí užívali placebo. Celkový výskyt nežiaducich udalostí u pacientov liečených saxagliptínom v tejto štúdii bol porovnateľný s placebom (72,5 % oproti 72,2 %, v uvedenom poradí).

Výskyt posudzovaných udalostí pankreatitídy bol 0,3 % u pacientov liečených saxagliptínom aj u pacientov, ktorí užívali placebo v populácii so zámerom liečiť (ITT).

Výskyt hypersenzitívnych reakcií bol 1,1 % u pacientov liečených saxagliptínom aj u pacientov, ktorí užívali placebo.

Celkový výskyt hlásenej hypoglykémie (zaznamenaný v denníkoch pacientov) bol 17,1 % u pacientov liečených saxagliptínom a 14,8 % u pacientov, ktorí dostávali placebo. Percento pacientov s hlásenými udalosťami veľkej hypoglykémie (definovanej ako udalosť, ktorá vyžadovala pomoc inej osoby) počas liečby bolo vyššie v skupine so saxagliptínom ako v skupine s placebom (2,1 % a 1,6 %, v uvedenom poradí). Zvýšené riziko celkovo hypoglykémie a veľkej hypoglykémie zaznamenané v skupine pacientov liečených saxagliptínom bolo predovšetkým u pacientov liečených na začiatku s SU, nie však u pacientov liečených na začiatku inzulínom alebo metformínom v monoterapii. Zvýšené riziko celkovej a veľkej hypoglykémie bolo pozorované hlavne u pacientov s A1C < 7 % na začiatku.

Znížené počty lymfocytov sa zaznamenali u 0,5 % pacientov liečených saxagliptínom a u 0,4 % pacientov, ktorí dostávali placebo.

Hospitalizácia pre srdcové zlyhanie sa vyskytovala vo vyššej miere v skupine so saxagliptínom (3,5 %) v porovnaní s placebom (2,8 %) s nominálnou štatistickou významnosťou v prospech placeba [HR=1,27; 95 % CI 1,07, 1,51); P = 0,007]. Pozri tiež časť 5.1.

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce udalosti, ktoré skúšajúci pokladal za prinajmenšom možno súvisiace s liekom a ktoré boli hlásené u najmenej dvoch ďalších pacientov liečených saxagliptínom 5 mg v porovnaní s kontrolou, sú uvedené nižšie podľa liečebného režimu.

Ako monoterapia: závraty (častý výskyt) a únava (častý výskyt).

Ako prídavná liečba k liečbe metformínom: dyspepsia (častý výskyt) a myalgia (častý výskyt).

Ako iniciálna kombinácia s metformínom: gastritída (častý výskyt), artralgia\* (menej častý výskyt), myalgia (menej častý výskyt) a erektilná dysfunkcia (menej častý výskyt).

Ako prídavná liečba k liečbe metformínom a sulfonylmočovinou: závrat (časté), únava (časté) a plynatosť (časté).

\* Artralgia sa zaznamenala aj počas postmarketingového sledovania (pozri časť 4.4).

### *Hypoglykémia*

Nežiaduce reakcie hypoglykémie vychádzali zo všetkých hlásení hypoglykémie; súbežné meranie hladiny glukózy sa nevyžadovalo. Výskyt hlásení hypoglykémie pre saxagliptín 5 mg v porovnaní s placebom ako prídavnou liečbou k metformínu bol 5,8 % vs. 5 %. Výskyt hlásenej hypoglykémie pre kombináciu saxagliptín 5 mg a metformín u pacientov bez predchádzajúcej liečby predstavoval 3,4 %, v skupine pacientov liečených metformínom samotným 4 %. Pri použití saxagliptínu 5 mg ako doplnku k liečbe inzulínom (s metformínom alebo bez neho) bol celkový výskyt hlásení hypoglykémie 18,4 % a 19,9 % pre placebo.

Keď sa použil ako prídavná liečba ku metformínu a sulfonylmočovine, zaznamenal sa celkový výskyt hypoglykémie 10,1 % pre saxagliptín 5 mg a 6,3 % pre placebo.

### *Vyšetrenia*

Vo všetkých klinických skúšaní bol výskyt nežiaducich udalostí týkajúcich sa výsledkov laboratórnych vyšetrení u pacientov liečených saxagliptínom 5 mg a placebom podobný. Pozoroval sa malý pokles absolútneho počtu lymfocytov. V placebom kontrolovanej súhrnnej analýze sa v porovnaní s placebom pozoroval priemerný pokles o približne 100 buniek/ $\mu$ l pri východiskovom absolútnom počte lymfocytov približne 2200 buniek/ $\mu$ l. Priemerný počet lymfocytov ostal pri každodennom užívaní stabilný až 102 týždňov. Pokles počtu lymfocytov nebol spojený s klinicky relevantnými nežiaducimi reakciami. Klinický význam tohto zníženia počtu lymfocytov v porovnaní s placebom nie je známy.

### Metformín

#### Údaje z klinického skúšania a po uvedení lieku na trh

Tabuľka 4 uvádza nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a podľa kategórie frekvencie ich výskytu. Kategórie frekvencie výskytu vychádzajú z informácií, ktoré sú k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku pre metformín platnom v Európskej únii.

**Tabuľka 4. Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií súvisiacich s metformínom zistených z klinického skúšania a po uvedení lieku na trh**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia výskytu</b>
Nežiaduca reakcia	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Laktátová acidóza	Veľmi zriedkavé
Deficiencia vitamínu B12 <sup>1</sup>	Veľmi zriedkavé
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Kovová pachuť v ústach	Časté
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Gastrointestinálne príznaky <sup>2</sup>	Veľmi časté
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	

Poruchy funkcie pečene, hepatitída	Veľmi zriedkavé
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Urtikária, erytém, pruritus	Veľmi zriedkavé

<sup>1</sup>Dlhodobá liečba metformínom bola spojená s poklesom absorpcie vitamínu B12, čo môže veľmi zriedkavo viesť ku klinicky významnej deficiencii vitamínu B12 (napr. megaloblastická anémia).

<sup>2</sup>Gastrointestinálne príznaky, ako je nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla sa najčastejšie vyskytujú na začiatku liečby a vo väčšine prípadov samovoľne vymiznú.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa predávkovania s Komboglyze.

#### Saxagliptín

Bolo preukázané, že saxagliptín je dobre tolerovaný, bez klinicky významného účinku na QTc interval alebo srdcovú frekvenciu pri perorálnych dávkach až do 400 mg denne podávaných počas 2 týždňov (80-násobok odporúčanej dávky). V prípade predávkovania je potrebné zahájiť vhodnú podpornú liečbu v závislosti od klinického stavu pacienta. Saxagliptín a jeho hlavný metabolit sa môžu odstrániť hemodialýzou (23 % dávky počas 4 hodín).

#### Metformín

Závažné predávkovanie metformínom alebo súbežné riziká metformínu môžu viesť k laktátovej acidóze. Laktátová acidóza predstavuje akútny zdravotný problém a vyžaduje si hospitalizáciu. Najúčinnjším spôsobom odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká. Kombinácia perorálnych antidiabetík, ATC kód: A10BD10.

#### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Komboglyze je kombináciou dvoch antihyperglykemických liekov s komplementárnymi mechanizmami účinku na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov s diabetom typu 2: saxagliptín, inhibitor dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4) a metformíniumchlorid, patriaci do skupiny biguanidov.

#### Saxagliptín

Saxagliptín je vysoko účinný (K<sub>i</sub>: 1,3 nM), selektívny, reverzibilný, kompetitívny inhibitor DPP-4. U pacientov s diabetes mellitus typu 2 viedlo podávanie saxagliptínu k inhibícii aktivity enzýmu DPP-4 na 24 hodín. Inhibícia DPP-4 mala po perorálnom užití glukózy za následok 2 až 3-násobné zvýšenie hladín cirkulujúcich aktívnych inkretínových hormónov, vrátane peptidu podobného glukagónu (GLP-1) a inzulotropného polypeptidu závislého na glukóze (GIP), zníženie koncentrácie glukagónu a zvýšenie odpovede beta buniek závislých od glukózy, čo malo za následok zvýšenie koncentrácií inzulínu a C-peptidu. Zvýšené uvoľňovanie inzulínu z beta buniek pankreasu a znížené uvoľňovanie glukagónu z alfa buniek pankreasu bolo spojené so znížením koncentrácie glukózy nalačno a znížením výkyvov hladín glukózy po perorálnom podaní glukózy alebo po jedle. Saxagliptín zlepšuje kontrolu glykémie tým, že u pacientov s diabetes mellitus typu 2 znižuje koncentrácie glukózy nalačno aj po jedle.

#### Metformín

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, znižujúci bazálnu aj postprandiálnu hladinu glukózy v plazme. Nestimuluje sekréciu inzulínu, a preto nevyvoláva hypoglykémiu.

Metformín môže účinkovať prostredníctvom 3 mechanizmov:

- znížením produkcie glukózy v pečeni inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy vo svaloch;
- miernym zvýšením citlivosti na inzulín, zlepšením periférneho vychytávania a využitia glukózy;
- spomalením absorpcie glukózy v črevách.

Metformín stimuluje syntézu intracelulárneho glykogénu pôsobením na glykogénsyntázu. Metformín zvyšuje transportnú kapacitu špecifických typov membránových transportérov glukózy (GLUT-1 a GLUT-4).

U ľudí má metformín, nezávisle od jeho účinku na glykémiu, priaznivé účinky na metabolizmus lipidov. Tieto účinky sa preukázali pri terapeutických dávkach v kontrolovaných strednodobých alebo dlhodobých klinických skúšaní: metformín znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triglyceridov.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V randomizovaných, kontrolovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách (vrátane vývojových skúseností a skúseností po uvedení lieku na trh) bolo viac ako 17 000 pacientov s diabetom typu 2 liečených saxagliptínom.

#### Saxagliptín v kombinácii s metformínom na glykemickú kontrolu

Súbežné podávanie saxagliptínu a metformínu sa sledovalo u pacientov s diabetes mellitus typu 2, ktorí neboli dostatočne kontrolovaní metformínom samotným a u pacientov bez predchádzajúcej liečby kontrolovaných iba diétou a pohybovou aktivitou. Liečba saxagliptínom 5 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom v kombinácii s metformínom (ako iniciálna liečba alebo prídavná liečba) vyvolala klinicky relevantné a štatisticky významné zlepšenie hodnôt hemoglobínu A1c (HbA1c), hladiny glukózy nalačno (FPG) a hladiny glukózy po jedle (PPG). Zníženie hodnôt A1c bolo pozorované vo všetkých podskupinách podľa pohlavia, veku, rasy a východiskového indexu telesnej hmotnosti (BMI). Zníženie telesnej hmotnosti bolo v skupinách s liečbou saxagliptínom v kombinácii s metformínom podobné ako v skupinách s liečbou, kde sa metformín podával ako monoterapia. Liečba saxagliptínom v kombinácii s metformínom v porovnaní s liečbou metformínom samotným nespôsobila významné zmeny hladín lipidov v sére nalačno oproti východiskovému stavu.

#### *Prídavná liečba saxagliptínom k liečbe metformínom*

Prídanie k metformínu v placebom kontrolovanom klinickom skúšaní v trvaní 24 týždňov sa uskutočnilo za účelom hodnotiť účinnosť a bezpečnosť saxagliptínu v kombinácii s metformínom u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie (HbA1c 7-10 %) pri podávaní metformínu samotného. Saxagliptín (n = 186) v porovnaní s placebom (n = 175) významne zlepšil hodnoty HbA1c, FPG a PPG. Zlepšenie hodnôt HbA1c, PPG a FPG po liečbe saxagliptínom 5 mg spolu s metformínom sa zachovalo až do 102. týždňa. Zmena hodnôt HbA1c pri podávaní saxagliptínu 5 mg spolu s metformínom (n = 31) v porovnaní s podávaním placebo s metformínom (n = 15) bola v 102. týždni -0,8 %.

#### *Prídavná liečba saxagliptínom dvakrát denne k liečbe metformínom*

Sledovanie prídavnej liečby saxagliptínom k liečbe metformínom sa uskutočnilo v 12-týždňovom skúšaní kontrolovanom placebom, s cieľom hodnotenia účinnosti a bezpečnosti saxagliptínu 2,5 mg dvakrát denne v kombinácii s metformínom u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie (HbA1c 7-10 %) pri podávaní metformínu samotného. Po 12 týždňoch bolo priemerné zníženie hodnôt HbA1c v porovnaní s východiskovým stavom vyššie v skupine so saxagliptínom (n = 74) ako v skupine s placebom (n = 86) (-0,6 % vs. -0,2 % v uvedenom poradí, rozdiel -0,34 %, priemerná východisková hodnota HbA1c bola 7,9 % pre saxagliptín a 8,0 % pre placebo) a väčšie zníženie hodnôt FPG (-13,73 mg/dl vs. -4,22 mg/dl), ale bez štatistickej významnosti (p = 0,12, 95 % CI [-21,68; 2,66]).

#### *Prídavná liečba saxagliptínom k liečbe metformínom v porovnaní s prídavnou liečbou sulfonylmočovinou k liečbe metformínom*

Vykonalo sa 52-týždňové klinické skúšanie na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti saxagliptínu 5 mg v kombinácii s metformínom (428 pacientov) v porovnaní so sulfonylmočovinou (glipizid 5 mg titrovaný podľa potreby do 20 mg, priemerná dávka 15 mg) v kombinácii s metformínom (430 pacientov) u 858 pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie (HbA1c 6,5-10 %) pri liečbe metformínom samotným. Priemerná dávka metformínu v každej skupine liečby predstavovala približne 1900 mg. Po 52 týždňoch boli priemerné poklesy HbA1c od východiskových hodnôt na základe analýzy podľa protokolu v skupine so saxagliptínom a v skupine s glipizidom podobné (-0,7 % vs. -0,8 %, priemerná východisková hodnota HbA1c predstavovala u oboch skupín 7,5 %). Analýza všetkých randomizovaných pacientov (ITT) ukázala zhodné výsledky. Počas prvých 24 týždňov štúdie bolo zníženie FPG o niečo menšie v skupine so saxagliptínom a liečba bola viackrát prerušená (3,5 % vs. 1,2 %) kvôli nedostatočnej účinnosti na základe kritéria FPG. Saxagliptínom sa dosiahol významne nižší podiel pacientov s hypoglykémiou, 3 % (19 príhod u 13 pacientov) vs. 36,3 % (750 príhod u 156 pacientov) u pacientov liečených glipizidom. Pacienti liečení saxagliptínom vykazovali významné zníženie hmotnosti od východiskového stavu v porovnaní s nárastom hmotnosti u pacientov užívajúcich glipizid (-1,1 vs. +1,1 kg).

#### *Prídavná liečba saxagliptínom k liečbe metformínom v porovnaní s prídavnou liečbou sitagliptínom k liečbe metformínom*

Vykonalo sa 18-týždňové klinické skúšanie u 801 pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie pri liečbe metformínom samotným, na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti saxagliptínu 5 mg v kombinácii s metformínom (403 pacientov) v porovnaní so sitagliptínom 100 mg v kombinácii s metformínom (398 pacientov). Po 18 týždňoch tak v analýze všetkých randomizovaných pacientov ako aj v celom analyzovanom súbore nebol účinok saxagliptínu na priemerné zníženie hodnôt HbA1c v porovnaní s východiskovým stavom nižší ako účinok sitagliptínu. Priemerný pokles hodnôt HbA1c oproti východiskovým hodnotám na základe primárnej analýzy podľa protokolu v skupine so saxagliptínom bol -0,5 % (priemer a medián) a v skupine so sitagliptínom -0,6 % (priemer a medián). V súbornej konfirmačnej analýze bol pokles pre saxagliptín -0,4 % a pre sitagliptín -0,6 %, medián poklesu pre obidve skupiny predstavoval -0,5 %.

#### *Saxagliptín v kombinácii s metformínom ako iniciálna liečba*

V 24-týždňovom klinickom skúšaní sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť saxagliptínu 5 mg v kombinácii s metformínom ako iniciálnej kombinovanej liečby pacientov bez predchádzajúcej liečby a s nedostatočnou kontrolou glykémie (HbA1c 8-12 %). Iniciálna liečba kombináciou saxagliptínu 5 mg s metformínom (n = 306) významne zlepšila hodnoty HbA1c, FPG a PPG v porovnaní s iniciálnou liečbou tak saxagliptínom samotným (n = 317) ako aj metformínom samotným (n = 313). Pokles hodnôt HbA1c oproti východiskovému stavu do 24. týždňa bol pozorovaný vo všetkých hodnotených podskupinách definovaných východiskovou hodnotou HbA1c, pričom väčší pokles sa zaznamenal u pacientov s východiskovou hodnotou HbA1c  $\geq 10$  % (pozri tabuľku 5). Zlepšenie hodnôt HbA1c, PPG a FPG po iniciálnej liečbe saxagliptínom 5 mg spolu s metformínom sa zachovalo až do 76. týždňa. Zmena hodnoty HbA1c pri podávaní saxagliptínu 5 mg spolu s metformínom (n = 177) v porovnaní s podávaním metformínu spolu s placebom (n = 147) v 76. týždni bola -0,5 %.

#### *Saxagliptín pridaný v kombinovanej liečbe s inzulínom (s alebo bez metformínu)*

Celkovo sa v 24-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s cieľom vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť saxagliptínu v kombinácii so stabilnou dávkou inzulínu (východisková hodnota: 54,2 jednotiek) u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie (HbA1c  $\geq 7,5$  % a  $\leq 11$  %) iba inzulínom samotným (n = 141) alebo inzulínom v kombinácii so stabilnou dávkou metformínu (n = 314) zúčastnilo 455 pacientov s diabetom typu 2. Saxagliptín 5 mg pridaný k liečbe inzulínom s alebo bez metformínu viedol počas 24 týždňov k významnému zlepšeniu v HbA1c a PPG v porovnaní s placebom pridaným k liečbe inzulínom s metformínom alebo bez neho. Podobné zníženie HbA1c v porovnaní s placebom sa dosiahol u pacientov, ktorí dostávali 5 mg saxagliptínu pridaného k inzulínu, bez ohľadu na užívanie metformínu (-0,4 % u oboch podskupín). V 52. týždni trvalé zlepšenie oproti východiskovej hodnote HbA1c bolo v skupine so saxagliptínom pridaným k inzulínu v porovnaní so skupinou s placebom pridaným k liečbe inzulínom s metformínom alebo bez neho. V 52. týždni bola zmena HbA1c -0,4 % pre skupinu so saxagliptínom (n = 244) v porovnaní s placebom (n = 124).

### *Saxagliptín pridaný v kombinovanej liečbe s metformínom a sulfonylmočovinou*

Celkovo sa v 24-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s cieľom vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť saxagliptínu (5 mg raz denne) v kombinácii s metformínom plus sulfonylmočovinou u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie (HbA1c  $\geq 7\%$  a  $\leq 10\%$ ) zúčastnilo 257 pacientov s diabetom typu 2. Saxagliptín (n = 127) viedol k významnému zlepšeniu v HbA1c a PPG v porovnaní s placebom (n = 128). V 24. týždni bola zmena HbA1c -0,7 % pre saxagliptín v porovnaní s placebom.

### *Saxagliptín pridaný k liečbe dapagliflozínom a metformínom*

V 24-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií uskutočnenej u pacientov s diabetes mellitus typu 2 sa porovnával saxagliptín v dávke 5 mg s placebom ako prídavná liečba u pacientov s HbA1c 7-10,5 % liečených dapagliflozínom (inhibitor SGLT2) a metformínom. Pacienti, ktorí dokončili úvodnú 24-týždňovú štúdiu, mohli pokračovať v kontrolovanej 28-týždňovej dlhodobej predĺženej štúdií (52 týždňov).

Pacienti liečení saxagliptínom pridaným k dapagliflozínu a metformínu (n = 153) dosiahli štatisticky signifikantne (p-hodnota < 0,0001) väčšie zníženie HbA1c oproti skupine s placebom pridaným k dapagliflozínu plus metformínu (n = 162) v 24. týždni (pozri tabuľku 5). Vplyv na HbA1c pozorovaný v 24. týždni pretrvával až do 52. týždňa. Bezpečnostný profil saxagliptínu pridaného k dapagliflozínu plus metformínu v dlhodobej liečbe sa zhodoval s tým, ktorý bol pozorovaný v 24-týždňovej etape tejto štúdie a v klinickom skúšaní, v ktorom bol saxagliptín a dapagliflozín podávaný súbežne ako prídavná liečba pacientom liečeným metformínom (popísané nižšie).

### *Podiel pacientov, ktorí dosiahli HbA1c < 7 %*

Podiel pacientov, ktorí dosiahli HbA1c < 7 % v 24. týždni bol vyšší v skupine so saxagliptínom v dávke 5 mg plus dapagliflozínom plus metformínom 35,3 % (95 % CI [28,2; 42,4]) v porovnaní so skupinou s placebom plus dapagliflozínom plus metformínom 23,1 % (95 % CI [16,9; 29,3]). Vplyv na HbA1c pozorovaný v 24. týždni pretrvával až do 52. týždňa.

**Tabuľka 5 Dôležité výsledky v placebom kontrolovanej, kombinovanej liečbe v skúšaniach so saxagliptínom a metformínom**

	Priemerná východisková hodnota HbA1c (%)	Priemerná zmena <sup>1</sup> hodnoty HbA1c oproti východiskovej hodnote (%)	Priemerná zmena hodnoty HbA1c (%) (95 % CI) korigovaná oproti placebu
<b>Prídavná/iniciálna kombinácia v skúšaniach s metformínom</b>			
<b>24-týždňov</b>			
Saxa 5 mg denne ako prídavná liečba k metformínu; Skúšanie CV181014 (n = 186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) <sup>2</sup>
Saxa 5 mg denne iniciálna kombinácia s metformínom; skúšanie CV181039 <sup>3</sup> :			
Celková populácia (n = 306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) <sup>4</sup>
Východisková hodnota HbA1c $\geq 10\%$ strata (n = 107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) <sup>5</sup>
<b>12-týždňov</b>			
Saxa 2,5 mg dvakrát denne ako prídavná liečba k metformínu; skúšanie CV181080 (n = 74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6,-0,1) <sup>6</sup>
<b>Prídavné/kombinované štúdie s ďalšími liečbami</b>			

<b>Pridanie k inzulínu (+/-metformín)</b>			
Saxa 5 mg denne, Skúšanie CV181057:			
Celková populácia (n = 300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) <sup>2</sup>
<b>24- týždňov</b>			
Saxa 5 mg denne ako prídavná liečba k metformínu plus sulfonylmočovina; Štúdia D1680L00006 (n = 257)			
	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9; -0,5) <sup>2</sup>
Saxa 5 mg denne ako prídavná liečba k metformínu plus dapagliflozín; Štúdia CV181168 (n = 315)			
	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5; -0,2) <sup>7</sup>

n=Randomizovaní pacienti

<sup>1</sup> Upravená priemerná zmena oproti východiskovej hodnote upravená na východiskovú hodnotu (ANCOVA).

<sup>2</sup> p < 0,0001 v porovnaní s placebo.

<sup>3</sup> Metformín bol titrovaný z 500 na 2000 mg denne podľa tolerancie.

<sup>4</sup> Priemerná zmena hodnoty HbA1c je rozdiel medzi skupinami saxagliptín 5 mg + metformín a metformín samotný (p < 0,0001).

<sup>5</sup> Priemerná zmena hodnoty HbA1c je rozdiel medzi skupinami saxagliptín 5 mg + metformín a metformín samotný.

<sup>6</sup> p-hodnota = 0,0063 (porovnanie medzi skupinou signifikantné na  $\alpha = 0,05$ )

<sup>7</sup> Priemerná zmena hodnoty HbA1c je rozdiel medzi skupinami saxagliptín 5 mg + dapagliflozín + metformín a dapagliflozín + metformín (p < 0,0001).

### *Saxagliptín a dapagliflozín pridaný k liečbe metformínom*

Celkovo 534 dospelých pacientov s diabetes mellitus typu 2 a nedostatočnou kontrolou glykémie samotným metformínom (HbA1c 8 % – 12 %) sa zúčastnilo tohto 24-týždňového randomizovaného, dvojito zaslepeného skúšania, kontrolovaného aktívnym komparátorom, porovnávajúceho kombináciu saxagliptínu a dapagliflozínu pridanú súbežne k metformínu, oproti saxagliptínu alebo dapagliflozínu pridanému k metformínu. Pacienti boli randomizovaní do jednej z troch dvojito zaslepených liečených skupín a dostávali 5 mg saxagliptínu a 10 mg dapagliflozínu pridaných k metformínu, 5 mg saxagliptínu a placebo pridané k metformínu, alebo 10 mg dapagliflozínu a placebo pridané k metformínu.

Skupina so saxagliptínom a dapagliflozínom dosiahla významne väčšie zníženia HbA1c v 24. týždni oproti skupine so saxagliptínom alebo skupine s dapagliflozínom (pozri tabuľku 6).

**Tabuľka 6 HbA1c v 24. týždni v aktívne kontrolovanej štúdii porovnávajúcej kombináciu saxagliptínu a dapagliflozínu pridanú súbežne k metformínu oproti saxagliptínu alebo dapagliflozínu pridanému k metformínu**

Parameter účinnosti	Saxagliptín 5 mg + dapagliflozín 10 mg + metformín n = 179 <sup>2</sup>	Saxagliptín 5 mg + metformín n = 176 <sup>2</sup>	Dapagliflozín 10 mg + metformín n = 179 <sup>2</sup>
<b>HbA1c (%) v 24. týždni<sup>1</sup></b>			
Východisková hodnota (priemer)	8,93	9,03	8,87
Zmena od východiskovej hodnoty (upravený priemer <sup>3</sup> ) (95 % interval spoľahlivosti [CI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Rozdiel medzi skupinou saxagliptín + metformín (upravený priemer <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81, -0,37)	-	-
Rozdiel medzi skupinou dapagliflozín + metformín (upravený priemer <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48, -0,05)	-	-

<sup>1</sup> LRM = longitudinálne opakované merania (s použitím hodnôt pred odstúpením zo štúdie)



<sup>2</sup> Randomizovaní a liečení pacienti s východiskovou hodnotou a aspoň 1 meraním účinnosti po stanovení východiskovej hodnoty.

<sup>3</sup> Priemer najmenších štvorcov upravený na východiskovú hodnotu.

<sup>4</sup> p-hodnota < 0,0001.

<sup>5</sup> p-hodnota = 0,0166.

#### Podiel pacientov, ktorí dosiahli HbA1c < 7 %

V skupine s kombináciou saxagliptínu a dapagliflozínu 41,4 % (95 % CI [34,5, 48,2]) pacientov dosiahlo hladiny HbA1c menej ako 7 % v porovnaní s 18,3 % (95 % CI [13,0, 23,5]) pacientov v skupine so saxagliptínom a 22,2 % (95 % CI [16,1, 28,3]) pacientov v dapagliflozínovej skupine.

#### Štúdia hodnotiaca vaskulárne výsledky saxagliptínu u pacientov s diabetes mellitus – trombolýza pri infarkte myokardu (SAVOR)

SAVOR bola KV štúdiou u 16 492 pacientov s HbA1c  $\geq 6,5$  % a <12 % (12 959 s diagnostikovaným KV ochorením, 3 533 len s viacerými rizikovými faktormi), ktorí boli randomizovaní na saxagliptín (n = 8 280) alebo placebo (n = 8 212) pridané k regionálnej štandardnej liečbe pre HbA1c a KV rizikové faktory. Skúmaná populácia zahŕňala pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov (n = 8 561) a  $\geq 75$  rokov (n = 2 330) s normálnou funkciou obličiek alebo s miernou poruchou funkcie obličiek (n = 13 916), rovnako ako s miernou (n = 2 240) alebo závažnou (n = 336) poruchou funkcie obličiek.

Primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti (noninferiorita) a účinnosti (superiorita) bol kombinovaný koncový ukazovateľ pozostávajúci z času do prvého výskytu niektorej z nasledovných hlavných nežiaducich KV udalostí (major adverse CV events - MACE): KV úmrtie, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna ischemická mozgová príhoda.

Po strednej dobe sledovania 2 roky štúdia dosiahla svoj primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti, čo preukazuje, že saxagliptín nezvyšuje kardiovaskulárne riziko u pacientov s diabetom typu 2 v porovnaní s placebom po jeho pridaní k súbežnej základnej liečbe.

Pre MACE ani pre mortalitu zo všetkých príčin sa nepozoroval žiadny prínos.

**Tabuľka 7: Primárne a sekundárne klinické koncové ukazovatele podľa liečenej skupiny v štúdiu SAVOR\***

Koncový ukazovateľ	Saxagliptín (N = 8 280)		Placebo (N = 8 212)		Pomer rizika (95 % CI) <sup>†</sup>
	Jedinci s udalosťami n (%)	Miera udalostí na 100 pacientorokov	Jedinci s udalosťami n (%)	Miera udalostí na 100 pacientorokov	
Primárny kombinovaný koncový ukazovateľ: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) <sup>‡,§, #</sup>
Sekundárny kombinovaný koncový ukazovateľ: MACE plus	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) <sup>¶</sup>
Mortalita zo všetkých príčin	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) <sup>¶</sup>

\* Populácia so zámerom liečiť (ITT).

<sup>†</sup> Pomer rizika upravený pre východiskovú skupinu renálnej funkcie a východiskovú skupinu rizika KV ochorenia.

<sup>‡</sup> p-hodnota < 0,001 pre noninferioritu (na základe HR < 1,3) v porovnaní s placebom.

<sup>§</sup> p-hodnota = 0,99 pre superioritu (na základe HR < 1,0) v porovnaní s placebom.

<sup>#</sup> Udaloosti sa časom stále hromadili a miery udalostí pre saxagliptín a placebo sa v priebehu času výrazne neodlišovali.

<sup>¶</sup> Význam nebol skúmaný.

Jedna zložka sekundárneho kombinovaného koncového ukazovateľa, hospitalizácia pre srdcové zlyhanie, sa vyskytovala vo vyššej miere v skupine so saxagliptínom (3,5 %) v porovnaní so skupinou

s placebom (2,8 %), s nominálnou štatistickou významnosťou v prospech placebo [HR = 1,27; (95 % CI 1,07, 1,51); P = 0,007]. Klinicky významné faktory predpovedajúce zvýšené relatívne riziko pri liečbe saxagliptínom nebolo možné jednoznačne identifikovať. Jedincov vystavených vyššiemu riziku hospitalizácie pre srdcové zlyhanie, bez ohľadu na priradenú liečbu, možno identifikovať podľa známych rizikových faktorov pre vznik srdcového zlyhania, ako je základná anamnéza srdcového zlyhania alebo porucha funkcie obličiek. Jedinci liečení saxagliptínom s anamnézou srdcového zlyhania alebo poruchy funkcie obličiek na začiatku však neboli vystavení zvýšenému riziku v porovnaní s jedincami užívajúcimi placebo pre primárne alebo sekundárne kombinované koncové ukazovatele alebo mortalitu zo všetkých príčin.

Druhý sekundárny koncový ukazovateľ, mortalita zo všetkých príčin, sa vyskytoval v miere 5,1 % v skupine so saxagliptínom a 4,6 % v skupine s placebom (pozri tabuľku 7). KV úmrtia boli vyvážené v liečených skupinách. Pri non-KV úmrtiach bola zistená numerická nerovnováha, viac udalostí bolo pri saxagliptíne (1,8 %) ako pri placebe (1,4 %) [HR = 1,27; (95 % CI 1,00, 1,62); P = 0,051].

A1C bolo nižšie pri saxagliptíne v porovnaní s placebom v exploračnej analýze.

### Metformín

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) preukázala dlhodobý priaznivý vplyv intenzívnej kontroly hladiny glukózy v krvi u dospelých pacientov s diabetom 2. typu. Analýza výsledkov u pacientov s nadváhou liečených metformínom po zlyhaní liečby samotnou diétou ukázala:

- významný pokles absolútneho rizika akýchkoľvek diabetických komplikácií v skupine liečenej metformínom (29,8 prípadov/1000 pacientorokov) vs. skupina liečená iba diétou (43,3 prípadov/1000 pacientorokov),  $p = 0,0023$ , a vs. skupiny liečené sulfonylmočovinou alebo inzulínom v monoterapii (40,1 prípadov/1000 pacientorokov),  $p = 0,0034$ ;
- významný pokles absolútneho rizika mortality v akejkoľvek súvislosti s diabetom: metformín 7,5 prípadov/1000 pacientorokov, diéta samotná 12,7 prípadov/1000 pacientorokov,  $p = 0,017$ ;
- významný pokles absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 prípadov/1000 pacientorokov vs. diéta samotná 20,6 prípadov/1000 pacientorokov ( $p = 0,011$ ) a vs. skupiny liečené sulfonylmočovinou alebo inzulínom v monoterapii 18,9 prípadov/1000 pacientorokov ( $p = 0,021$ );
- významný pokles absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 prípadov/1000 pacientorokov, diéta samotná 18 prípadov/1000 pacientorokov ( $p = 0,01$ ).

### Starší pacienti

V podskupinách pacientov starších ako 65 rokov a starších ako 75 rokov v štúdiu SAVOR sa účinnosť a bezpečnosť zhodovali s celkovou skúmanou populáciou.

Štúdia GENERATION bola 52-týždňová štúdia glykemickej kontroly u 720 starších pacientov, priemerný vek bol 72,6 roka; 433 jedincov (60,1 %) bolo vo veku <75 rokov a 287 jedincov (39,9 %) bolo vo veku  $\geq 75$  rokov. Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí dosiahli  $HbA_{1c} < 7\%$  bez potvrdenej alebo závažnej hypoglykémie. V percente respondérov sa neobjavil žiadny rozdiel: 37,9 % (saxagliptín) a 38,2 % (glimepirid) dosiahlo primárny koncový ukazovateľ. Nižší podiel pacientov v skupine so saxagliptínom (44,7 %) v porovnaní so skupinou s glimepiridom (54,7 %) dosiahol cieľovú hodnotu  $HbA_{1c} 7,0\%$ . U nižšieho podielu pacientov v skupine so saxagliptínom (1,1 %) v porovnaní so skupinou s glimepiridom (15,3 %) sa vyskytla potvrdená alebo závažná hypoglykemická udalosť.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Komboglyze vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre diabetes mellitus typu 2 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Štúdie bioekvivalencie u zdravých jedincov preukázali, že kombinované tablety Komboglyze sú bioekvivalentné ako so súbežne podávanými zodpovedajúcimi dávkami saxagliptínu a metformíniumchloridu v samostatných tabletoch.

Nasledujúce informácie odrážajú farmakokinetické vlastnosti každého liečiva v Komboglyze samostatne.

### Saxagliptín

Farmakokinetika saxagliptínu a jeho hlavného metabolitu bola u zdravých jedincov a u pacientov s diabetes mellitus typu 2 porovnateľná.

### Absorpcia

Po perorálnom podaní nalačno sa saxagliptín rýchlo absorboval a maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{\max}$ ) saxagliptínu sa dosiahla v priebehu 2 hodín a maximálna plazmatická koncentrácia jeho hlavného metabolitu sa dosiahla v priebehu 4 hodín ( $T_{\max}$ ). Hodnoty  $C_{\max}$  a AUC saxagliptínu a jeho hlavného metabolitu vzrastali priamo úmerne so zvyšovaním dávky saxagliptínu a táto dávková proporionalita sa zistila pri dávkach až do 400 mg. Po podaní jednotlivej perorálnej dávky 5 mg saxagliptínu zdravým jedincom boli priemerné plazmatické hodnoty AUC saxagliptínu 78 ng·h/ml a jeho hlavného metabolitu 214 ng·h/ml. Zodpovedajúce hodnoty  $C_{\max}$  v plazme boli 24 ng/ml a 47 ng/ml. Koeficienty pre intraindividuálnu variabilitu  $C_{\max}$  a AUC saxagliptínu boli nižšie ako 12 %.

Inhibícia aktivity DPP-4 v plazme saxagliptínom na minimálne 24 hodín po perorálnom podaní saxagliptínu je spôsobená jeho vysokou účinnosťou, vysokou afinitou a extenzívnou väzbou na aktívne miesto.

### Interakcia s jedlom

Príjem potravy mal relatívne mierny vplyv na farmakokinetiku saxagliptínu u zdravých jedincov. Podanie spolu s jedlom (obsahujúcim vysoké množstvo tuku) nemalo žiadny vplyv na  $C_{\max}$  saxagliptínu a spôsobilo 27 %-ný nárast AUC v porovnaní s podaním nalačno. Čas do dosiahnutia  $C_{\max}$  ( $T_{\max}$ ) saxagliptínu sa zvýšil približne o 0,5 hodiny pri podaní spolu s jedlom v porovnaní s podaním nalačno. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné.

### Distribúcia

Väzba saxagliptínu a jeho hlavného metabolitu na sérové proteíny u ľudí v podmienkach *in vitro* je zanedbateľná. Preto sa nepredpokladá, že by zmeny hladín krvných proteínov pri rôznych ochoreniach (napr. porucha funkcie obličiek alebo pečene) ovplyvňovali distribúciu saxagliptínu v organizme.

### Biotransformácia

Biotransformácia saxagliptínu je primárne sprostredkovaná cytochrómom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Hlavný metabolit saxagliptínu je tiež selektívnym, reverzibilným, kompetitívnym inhibítorom DPP-4, s polovičnou účinnosťou v porovnaní so saxagliptínom.

### Eliminácia

Priemerný terminálny polčas v plazme ( $t_{1/2}$ ) pre saxagliptín je 2,5 hodiny a pre jeho hlavný metabolit je 3,1 hodiny a priemerná  $t_{1/2}$  hodnota inhibície plazmatickej DPP-4 je 26,9 hodiny. Saxagliptín je eliminovaný renálnou aj hepatálnou cestou. Po podaní jednotlivej dávky 50 mg izotopom  $^{14}\text{C}$  značeného saxagliptínu sa 24 % vylúčilo močom ako saxagliptín, 36 % ako jeho hlavný metabolit a celkovo 75 % izotopom značenej látky. Priemerný renálny klírens saxagliptínu (~230 ml/min) bol vyšší ako priemerná odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (~120 ml/min), čo naznačuje na čiastočnú aktívnu renálnu exkréciu. Hodnoty renálneho klírnsu hlavného metabolitu boli porovnateľné s odhadovanou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie. Celkovo sa identifikovalo 22 % podanej izotopom značenej látky v stolici, čo predstavuje frakciu dávky saxagliptínu vylúčenú do žlče a/alebo liečiva neabsorbovaného z gastrointestinálneho traktu.

### Linearita

$C_{max}$  a AUC saxagliptínu a jeho hlavného metabolitu sa zvyšovali úmerne s dávkou saxagliptínu. Nezistila sa zjavná kumulácia saxagliptínu ani jeho hlavného metabolitu po opakovanom dávkovaní jedenkrát denne pri akejkoľvek dávke. Nezistila sa závislosť klirensu saxagliptínu a jeho hlavného metabolitu od dávky a od času počas 14 dní pri dávkach saxagliptínu v rozmedzí od 2,5 mg až 400 mg jedenkrát denne.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

Otvorené klinické skúšanie s podaním jednorazovej dávky malo za úlohu hodnotiť farmakokinetiku saxagliptínu v dávke 10 mg podanej perorálne u jedincov s rôznym stupňom chronického poškodenia obličiek v porovnaní s jedincami s normálnou renálnou funkciou. Štúdia zahŕňala pacientov s poruchou funkcie obličiek klasifikovanou na základe klirensu kreatinínu ako s miernou (približne  $GFR \geq 45$  až  $< 90$  ml/min), stredne závažnou (približne  $GFR \geq 30$  až  $\leq 45$  ml/min) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (približne  $GFR < 30$  ml/min). Expozícia saxagliptínu bola 1,2-, 1,4- a 2,1-krát vyššia a expozičia BMS-510849 bola 1,7-, 2,9- a 4,5-krát vyššia ako expozičia pozorovaná u jedincov s normálnou funkciou obličiek.

#### *Porucha funkcie pečene*

U jedincov s miernou (Child-Pughova trieda A), stredne závažnou (Child-Pughova trieda B) alebo závažnou (Child-Pughova trieda C) poruchou funkcie pečene bola expozičia saxagliptínu 1,1-, 1,4- a 1,8-krát vyššia a expozičia BMS-510849 bola o 22 %, 7 % a 33 % nižšia ako expozičia pozorovaná u zdravých jedincov.

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

U starších pacientov (65-80 rokov) bola hodnota AUC saxagliptínu približne o 60 % vyššia v porovnaní s mladými pacientmi (18-40 rokov). Tento rozdiel sa nepovažuje za klinicky významný, preto nie je potrebné upravovať dávku tohto lieku len na základe veku pacienta.

### Metformín

#### *Absorpcia*

Po perorálnom podaní metformínu sa  $t_{max}$  dosiahne za 2,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť 500 mg tablety metformínu je u zdravých jedincov približne 50–60 %. Neabsorbovaná frakcia zistená v stolici po perorálnom podaní bola 20-30 %.

Absorpcia metformínu je po perorálnom podaní saturateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu nie je lineárna. Pri zvyčajných dávkach a dávkovacích režimoch metformínu sa rovnovážna plazmatická koncentrácia dosiahne v priebehu 24 až 48 hodín a je zvyčajne nižšia než 1  $\mu$ g/ml. V kontrolovaných klinických skúšaniach maximálne plazmatické hladiny metformínu ( $C_{max}$ ) neprekročili 4  $\mu$ g/ml ani pri maximálnych dávkach.

#### *Interakcia s jedlom*

Jedlo znižuje mieru absorpcie metformínu a zároveň ju aj mierne spomaľuje. Po podaní dávky 850 mg sa pozorovala o 40 % nižšia maximálna plazmatická koncentrácia, 25 % pokles AUC a predĺženie času potrebného na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie o 35 minút. Klinický význam tohto poklesu nie je známy.

#### *Distribúcia*

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín sa distribuuje do erytrocytov. Najvyššia hladina v krvi je nižšia ako maximálna hladina v plazme a dosiahne sa približne v rovnakom čase. Erytrocyty predstavujú s najväčšou pravdepodobnosťou sekundárny kompartment distribúcie. Priemerný distribučný objem  $V_d$  sa pohyboval medzi 63-276 l.

#### *Biotransformácia*

Metformín sa vylučuje v nezmenenej forme močom. U ľudí sa neidentifikovali žiadne metabolity.

#### *Eliminácia*

Renálny klírens metformínu je > 400 ml/min, čo nasvedčuje, že metformín sa eliminuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnom podaní je zdanlivý terminálny polčas eliminácie približne 6,5 hodiny. Pri poruche funkcie obličiek je renálny klírens znížený proporcionálne ku klírnsu kreatinínu, preto sa polčas eliminácie predlžuje, čo vedie k zvýšeným koncentráciám metformínu v plazme.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### Súbežné podávanie saxagliptínu a metformínu

S kombináciou saxagliptínu a metformínu sa vykonalo trojmesačné skúšanie na psoch a skúšania na potkanoch a králikoch zamerané na sledovanie embryofetálneho vývoja.

Súbežné podávanie saxagliptínu a metformínu gravidným samiciam potkanov a králikov v období organogenézy sa u týchto druhov neprejavilo ani embryonálnou letalitou ani teratogenitou pri dávkach dosahujúcich systémové expozície (AUC) až do 100 násobku a 10 násobku maximálnych dávok odporúčaných pre ľudí (RHD; 5 mg saxagliptín a 2000 mg metformín) u potkanov a 249 a 1,1 násobku RHD u králikov. U potkanov bol ľahší stupeň vývojovej toxicity obmedzený na zvýšený výskyt oneskorenej osifikácie („zvlnené rebrá“); toxicita súvisiaca s graviditou bola obmedzená na úbytok hmotnosti 5 % až 6 % v období gestačných dní 13 až 18 a s tým spojenú zníženú konzumáciu potravy. U mnohých samíc králikov bola znášanlivosť súbežného podávania zlá a vyúsťovala do úmrtia samíc, odumierania plodu alebo potratu. U samíc, ktoré prežili a vrhli hodnotiteľné mláďatá, bola toxicita v gravidite obmedzená na marginálny pokles hmotnosti počas gestačných dní 21 až 29; a súvisiaca toxicita na vývoj u týchto mláďat bola obmedzená na zníženie hmotnosti plodu o 7 % a nízky výskyt oneskorenej osifikácie jazyky plodu.

S kombináciou saxagliptínu a metformínu sa vykonalo trojmesačné skúšanie na psoch. Pri AUC expozícii 68-násobku RHD pre saxagliptín a 1,5-násobku RHD pre metformín sa žiadna toxicita tejto kombinácie nezaznamenala.

S kombináciou liečiv v Komboglyze sa na zvieratách nevykonali žiadne skúšania na hodnotenie karcinogenézy, mutagenity alebo poškodenia fertility. Údaje uvedené nižšie vychádzajú zo skúšaní zameraných na hodnotenie saxagliptínu a metformínu samostatne.

#### Saxagliptín

U opíc rodu cynomolgus saxagliptín spôsobil reverzibilné kožné lézie (chrasty, ulcerácie a nekrózu) na akrálnych častiach tela (chvost, prsty, skrótum a/alebo nos) v dávkach  $\geq 3$  mg/kg/deň. Hladina, pri ktorej sa nepozoroval žiadny účinok (NOEL) na tvorbu lézií, je 1 až 2-krát vyššia ako expozícia saxagliptínu a jeho hlavnému metabolitu u ľudí pri odporúčanej dávke (RHD) 5 mg/deň.

Klinický význam kožných lézií nie je známy, avšak klinický súvis s kožnými léziami u opíc sa v klinických skúšaniach saxagliptínu u ľudí nepozoroval.

Imunitné nálezy týkajúce sa minimálnej, neprogresívnej lymfoidnej hyperplázie sleziny, lymfatických uzlín a kostnej drene bez nežiaduceho následku sa zistili u všetkých druhov testovaných zvierat pri expozícii od 7-násobku RHD.

Saxagliptín vyvoláva gastrointestinálnu toxicitu u psov vrátane krvavej/hlienovitej stolice a enteropatiu pri vyšších dávkach s NOEL 4-krát vyššou ako je expozícia saxagliptínu u ľudí a 2-krát vyššou ako je expozícia jeho hlavnému metabolitu u ľudí pri RHD.

Saxagliptín nebol genotoxický v sérii bežných testov v genotoxických skúšaniach *in vitro* ani *in vivo*. Nezistil sa karcinogénny potenciál v dvojročných testovaniach na karcinogenitu u myši a potkanov.

Pri vysokých dávkach vyvolávajúcich zjavné príznaky toxicity sa u samíc a samcov potkanov pozorovali účinky na fertilitu. Saxagliptín nebol teratogénny pri žiadnych hodnotených dávkach u potkanov alebo králikov. Vo vysokých dávkach u potkanov saxagliptín zapríčinil zníženú osifikáciu (vývojové oneskorenie) panvy plodu a zníženie telesnej hmotnosti plodu (za prítomnosti toxicity pre

gravidné samice) pri NOEL 303-násobne vyššej ako je expozícia saxagliptínu a 30-násobne vyššej ako je expozícia jeho hlavnému metabolitu u ľudí pri RHD. U králikov boli účinky saxagliptínu limitované na malé zmeny skeletu zistené iba pri dávkach toxických pre gravidnú samicu (NOEL je 158 násobkom expozície saxagliptínu a 224 násobkom expozície jeho hlavnému metabolitu u ľudí pri RHD). V skúšaní počas prenatálneho a postnatálneho vývoja u potkanov saxagliptín spôsobil zníženie hmotnosti mláďat pri dávkach toxických pre gravidnú samicu, s NOEL pri 488-násobku expozície saxagliptínu a 45-násobku expozície jeho hlavnému metabolitu u človeka pri RHD. Vplyv na telesnú hmotnosť mláďat sa pozoroval v postnatálnom období až do 92. dňa u samíc a 120. dňa u samcov.

### Metformín

Predklinické údaje pre metformín na základe obvyklých štúdií bezpečnosti, farmakológie, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity nepoukazujú na žiadne osobitné riziká pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

Povidón K30

Magnéziumstearát

#### Filmový obal

*Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety*

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Oxid titaničitý (E171)

Mastenec (E553b)

Červený oxid železitý (E172)

Žltý oxid železitý (E172)

*Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety*

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Oxid titaničitý (E171)

Mastenec (E553b)

Žltý oxid železitý (E172)

#### Atramentová potlač

Šelak

Indigokarmínový hlinitý lak (E132)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25°C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Al/Al blister.

Balenia po 14, 28, 56 a 60 filmom obalených tabliet v neperforovaných blistroch.

Viacnásobné balenie obsahujúce 112 (2 balenia po 56) a 196 (7 balení po 28) filmom obalených tabliet v neperforovaných blistroch.

Balenia po 60 x 1 filmom obalená tableta v perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

### Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

EU/1/11/731/001 28 filmom obalených tabliet

EU/1/11/731/002 56 filmom obalených tabliet

EU/1/11/731/003 60 filmom obalených tabliet

EU/1/11/731/004 112 (2 balenia po 56) filmom obalených tabliet

EU/1/11/731/005 196 (7 balení po 28) filmom obalených tabliet

EU/1/11/731/006 60 x 1 filmom obalených tabliet

EU/1/11/731/013 14 filmom obalených tabliet

### Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

EU/1/11/731/007 28 filmom obalených tabliet

EU/1/11/731/008 56 filmom obalených tabliet

EU/1/11/731/009 60 filmom obalených tabliet

EU/1/11/731/010 112 (2 balenia po 56) filmom obalených tabliet

EU/1/11/731/011 196 (7 balení po 28) filmom obalených tabliet

EU/1/11/731/012 60 x 1 filmom obalených tabliet

EU/1/11/731/014 14 filmom obalených tabliet

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. november 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. júl 2016

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**



## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

### 1. NÁZOV LIEKU

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety  
saxagliptín/metformíniumchlorid

### 2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 2,5 mg saxagliptínu (vo forme hydrochloridu) a 850 mg metformíniumchloridu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet  
60 filmom obalených tabliet  
Viacnásobné balenie: 112 (2 balenia po 56) filmom obalených tabliet  
Viacnásobné balenie: 196 (7 balení po 28) filmom obalených tabliet  
60 x 1 filmom obalená tableta

### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25°C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/731/001 28 filmom obalených tabliet  
EU/1/11/731/002 56 filmom obalených tabliet  
EU/1/11/731/003 60 filmom obalených tabliet  
EU/1/11/731/004 112 (2 balenia po 56) filmom obalených tabliet  
EU/1/11/731/005 196 (7 balení po 28) filmom obalených tabliet  
EU/1/11/731/006 60x1 filmom obalená tableta  
EU/1/11/731/013 14 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

komboglyze 2,5 mg/850 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠKATULEA Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

### 1. NÁZOV LIEKU

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety  
saxagliptín/metformíniumchlorid

### 2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 2,5 mg saxagliptínu (vo forme hydrochloridu) a 850 mg metformíniumchloridu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 filmom obalených tabliet. Súčasť spoločného balenia, nemôže sa predávať samostatne.  
28 filmom obalených tabliet. Súčasť spoločného balenia, nemôže sa predávať samostatne.

### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25°C.

### 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

komboglyze 2,5 mg/850 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

ŠKATULEA Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

**1. NÁZOV LIEKU**

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety  
saxagliptín/metformíniumchlorid

**2. LIEČIVO**

Každá tableta obsahuje 2,5 mg saxagliptínu (vo forme hydrochloridu) a 1 000 mg metformíniumchloridu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet  
60 filmom obalených tabliet  
Viacnásobné balenie 112 (2 balenia po 56) filmom obalených tabliet  
Viacnásobné balenie 196 (7 balení po 28) filmom obalených tabliet  
60 x 1 filmom obalená tableta

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25°C.



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/731/007 28 filmom obalených tabliet  
EU/1/11/731/008 56 filmom obalených tabliet  
EU/1/11/731/009 60 filmom obalených tabliet  
EU/1/11/731/010 112 (2 balenia po 56) filmom obalených tabliet  
EU/1/11/731/011 196 (7 balení po 28) filmom obalených tabliet  
EU/1/11/731/012 60x1 filmom obalená tableta  
EU/1/11/731/014 14 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

komboglyze 2,5 mg/1 000 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

ŠKATULEA Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

**1. NÁZOV LIEKU**

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety  
saxagliptín/metformíniumchlorid

**2. LIEČIVO**

Každá tableta obsahuje 2,5 mg saxagliptínu (vo forme hydrochloridu) a 1 000 mg metformíniumchloridu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

56 filmom obalených tabliet. Súčasť spoločného balenia, nemôže sa predávať samostatne.  
28 filmom obalených tabliet. Súčasť spoločného balenia, nemôže sa predávať samostatne.

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25°C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

komboglyze 2,5 mg/1 000 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE (PERFOROVANÉ/NEPERFOROVANÉ) Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety**

**1. NÁZOV LIEKU**

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

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE (PERFOROVANÉ/NEPERFOROVANÉ) Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety**

**1. NÁZOV LIEKU**

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety  
saxagliptin/metformin HCl

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety saxagliptín/metformín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Komboglyze a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Komboglyze
3. Ako užívať Komboglyze
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Komboglyze
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Komboglyze a na čo sa používa**

Tento liek obsahuje dve odlišné liečivá, ktoré sa nazývajú:

saxagliptín, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných DPP4 inhibítory (inhibítory dipeptidyl peptidázy 4) a metformín, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných biguanidy.

Obidve liečivá patria do skupiny liečiv nazývaných „perorálne antidiabetiká“.

#### **Na čo sa Komboglyze používa**

Tento liek sa používa na liečbu typu cukrovky nazývanej „diabetes typu 2“.

#### **Ako Komboglyze účinkuje**

Saxagliptín a metformín sa spolupodieľajú na tom, aby bola hladina cukru v krvi pod kontrolou. Zvyšujú hladinu inzulínu po jedle. Znižujú aj množstvo cukru, ktoré sa tvorí v tele. Tieto účinky spolu s diétou a cvičením pomáhajú znižovať hladinu cukru v krvi. Tento liek sa môže užívať samostatne alebo spolu s inými liekmi proti cukrovke, vrátane inzulínu.

Udržiavanie cukrovky pod kontrolou si vyžaduje, aby ste popri užívaní tohto lieku aj naďalej dodržiavali diétu a cvičili. Preto je dôležité, aby ste dodržiavali rady lekára alebo zdravotnej sestry týkajúce sa diéty a cvičenia.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Komboglyze**

##### **Neužívajte Komboglyze**

- Ak ste alergický na saxagliptín, metformín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- Ak ste mali závažnú alergickú (reakciu z precitlivenosti) reakciu na ďalšie podobné lieky, ktoré užívate na kontrolu hladiny cukru v krvi.  
Príznaky závažnej alergickej reakcie môžu zahŕňať:
  - Vyrážku

- Zväčšené červené škvrny na koži (žihľavka)
- Opuch tváre, pier, jazyka a hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti pri dýchaní alebo prehltaní. Keď máte tieto príznaky, prestaňte užívať tento liek a ihneď kontaktujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak ste niekedy mali diabetickú kómu;
- Ak máte nekontrolovanú cukrovku, napríklad so závažnou hyperglykémiou (vysoká hladina glukózy v krvi), nevoľnosťou, vracaním, hnačkou, rýchlym úbytkom telesnej hmotnosti, laktátovou acidózou (pozri „Riziko laktátovej acidózy“ nižšie) alebo ketoacidózou. Ketoacidóza je stav, pri ktorom sa látky nazývané „ketolátky“ hromadia v krvi a môžu viesť k diabetickej prekóme. Príznaky zahŕňajú bolesť žalúdka, rýchle a hlboké dýchanie, ospalosť alebo nezvyčajný sladký zápach dychu;
- Ak máte závažne zníženú funkciu obličiek alebo problémy s pečeňou;
- Ak ste nedávno prekonali infarkt alebo máte srdcovú slabosť alebo vážne problémy s krvným obehom alebo ťažkosti s dýchaním, ktoré by mohli byť príznakom problémov so srdcom;
- Ak trpíte ťažkou infekciou alebo ste dehydrovaný (máte veľkú stratu vody z organizmu);
- Ak dojdíte (pozri tiež časť „Tehotenstvo a dojčenie“);
- Ak požívate veľké množstvo alkoholu (buď každý deň alebo z času na čas) (prosím pozrite časť „Komboglyze a alkohol“).

Neužívajte tento liek, ak sa na vás čokoľvek z vyššie uvedeného vzťahuje. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom skôr, ako začnete užívať tento liek.

## **Upozornenia a opatrenia**

### **Riziko laktátovej acidózy**

Komboglyze môže spôsobiť veľmi zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza, najmä, ak vaše obličky nepracujú správne. Riziko vzniku laktátovej acidózy je zvýšené aj pri nekontrolovanej cukrovke, závažných infekciách, dlhotrvajúcom hladovaní alebo požívaní alkoholu, pri dehydratácii (pozri ďalšie informácie nižšie), pri problémoch s pečeňou a akýchkoľvek stavoch, pri ktorých má niektorá časť tela znížený prísun kyslíka (ako napríklad akútne závažné srdcové ochorenie).

Ak sa na vás vzťahuje niektoré z vyššie uvedeného, kontaktujte svojho lekára, aby vám dal ďalšie pokyny.

**Krátkodobo prestaňte užívať Komboglyze, ak trpíte stavom, ktorý môže byť spojený s dehydratáciou** (výrazná strata telesných tekutín), ako napríklad silné vracanie, hnačka, horúčka, vystavenie sa teplu alebo ak pijete menej tekutín ako obvykle. Kontaktujte lekára, aby vám dal ďalšie pokyny.

**Okamžite prestaňte užívať Komboglyze a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu, ak spozorujete niektoré príznaky laktátovej acidózy**, pretože tento stav môže spôsobiť kómu.

Príznaky laktátovej acidózy zahŕňajú:

- vracanie,
- bolesť žalúdka (bolesť brucha),
- svalové kŕče,
- celkový pocit nepohodlia so silnou únavou,
- ťažkosti s dýchaním,
- znížená telesná teplota a srdcový pulz.

Laktátová acidóza je vážny zdravotný stav a musí sa liečiť v nemocnici.

Predtým, ako začnete užívať Komboglyze, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- Ak máte cukrovku typu 1 (vaše telo netvorí žiadny inzulín). Tento liek sa v liečbe tohto ochorenia nemá používať;
- Ak máte alebo ste mali ochorenie pankreasu;



- Ak užívate inzulín alebo antidiabetiká známe ako „sulfonylmočovina“, môže vám lekár znížiť dávku inzulínu alebo sulfonylmočoviny, keď ich užívate spolu s týmto liekom, aby sa zabránilo nízkej hladine cukru v krvi;
- Ak sa u vás vyskytli alergické reakcie na iné lieky, ktoré užívate na kontrolu hladiny cukru v krvi;
- Ak máte problém s obranyschopnosťou voči infekciám alebo užívate lieky, ktoré môžu znižovať vašu obranyschopnosť voči infekciám;
- Ak ste niekedy mali zlyhanie srdca alebo máte iné rizikové faktory pre rozvoj srdcového zlyhania ako sú problémy s obličkami. Váš lekár vás oboznámi s prejavmi a príznakmi srdcového zlyhania. Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, okamžite informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. Príznaky môžu zahŕňať zhoršenie dýchavičnosti, rýchle priberanie a opuch chodidiel (edém nôh), aj iné príznaky.

Ak potrebujete podstúpiť veľký chirurgický zákrok, v čase zákroku a určitý čas po zákroku musíte prestať užívať Komboglyze. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu s Komboglyze.

Diabetické kožné lézie sú častou komplikáciou cukrovky. Pri liečbe saxagliptínom a liečbe s inými liekmi na cukrovku patriacimi do rovnakej skupiny ako je saxagliptín sa vyskytovala vyrážka. Riad'te sa pokynmi, ktoré ste dostali od vášho lekára alebo vašej zdravotnej sestry týkajúce sa starostlivosti o kožu a nohy. Ak sa u vás objavia pľuzgiere na koži, kontaktujte svojho lekára, pretože to môže byť prejavom ochorenia nazývaného bulóznym pemfigoid. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Komboglyze.

Ak sa vás čokoľvek z vyššie uvedeného týka, alebo si nie ste istý, skôr ako začnete užívať tento liek, porozprávajte sa s vaším lekárom alebo lekárnikom.

#### **Vyšetrenie alebo kontrola funkcie obličiek**

Počas liečby týmto liekom váš lekár skontroluje funkciu vašich obličiek minimálne raz ročne alebo častejšie, ak ste staršia osoba a/alebo ak sa vaša funkcia obličiek zhoršuje.

#### **Deti a dospelávajúci**

Komboglyze sa neodporúča deťom a dospelávajúcim mladším ako 18 rokov. Nie je známe, či tento liek je bezpečný a účinný pri použití u detí a dospelávajúcich vo veku do 18 rokov.

#### **Iné lieky a Komboglyze**

Ak je potrebné do vášho krvného obehu vstreknúť kontrastnú látku, ktorá obsahuje jód, napríklad pri vykonaní röntgenového vyšetrenia alebo pri snímaní, musíte prestať užívať Komboglyze pred alebo v čase podania injekcie. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu s Komboglyze.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Môže byť potrebné, aby vám častejšie vyšetřili hladinu glukózy v krvi a funkciu obličiek alebo váš lekár bude musieť upraviť dávku Komboglyze. Je obzvlášť dôležité, aby ste oznámili nasledovné:

- cimetidín, liek používaný na liečbu žalúdočných ťažkostí,
- ketokonazol, ktorý je používaný na liečbu plesňových ochorení,
- bronchodilatátory (beta-2 agonisty), ktoré sú používané na liečbu astmy,
- diltiazem, ktorý je používaný na liečbu vysokého krvného tlaku,
- rifampicín, antibiotikum, ktoré sa používa na liečbu infekcií, ako je tuberkulóza,
- kortikosteroidy, ktoré sú používané na liečbu zápalu pri ochoreniach, ako sú astma a artritída,
- karbamazepín, fenobarbital alebo fenytoín, ktoré sú používané na zabránenie epileptickým kŕčom (záchvatom) alebo zmiernenie dlhotrvajúcej bolesti.
- lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču (diuretiká).
- lieky na liečbu bolesti a zápalov (NSAID – nesteroidové protizápalové lieky a inhibítory COX-2, ako napríklad ibuprofén a celecoxib).

- niektoré lieky na liečbu vysokého krvného tlaku (inhibítory ACE a antagonisty receptora angiotenzínu II).

Ak sa vás čokoľvek z vyššie uvedeného týka, alebo si nie ste istý, skôr ako začnete užívať tento liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

### **Komboglyze a alkohol**

Vyhňte sa nadmernej konzumácii alkoholu, ak užívate Komboglyze, pretože to môže zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“).

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Neužívajte tento liek, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Pretože to môže mať negatívny vplyv na dieťa.

Neužívajte tento liek, ak dojčíte, alebo máte v úmysle dojčiť, pretože metformín v malých množstvách prechádza do materského mlieka.

Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom skôr, ako začnete užívať akýkoľvek liek.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Saxagliptín a metformín majú zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Hypoglykémia môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje alebo pracovať v bezpečnom postavení a pri užívaní tohto lieku je tu riziko hypoglykémie v kombinácii s liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu, ako inzulín a sulfonylmočovina.

## **3. Ako užívať Komboglyze**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak vám lekár predpíše tento liek spolu so sulfonylmočovinou alebo s inzulínom, nezabudnite užívať tento ďalší liek podľa odporúčaní svojho lekára na dosiahnutie čo najlepších výsledkov pre svoje zdravie.

### **Koľko lieku užiť**

- Množstvo tohto lieku, ktoré budete užívať, sa bude líšiť v závislosti od vášho stavu a v závislosti od vašej súčasne užíwanej dávky metformínu a/alebo od vašich súčasne užívaných jednotlivých tabliet saxagliptínu a metformínu. Váš lekár vám povie presnú dávku tohto lieku, ktorú máte užívať.
- Odporúčané dávkovanie je jedna tableta dvakrát denne.

Ak máte zníženú funkciu obličiek, váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku.

### **Ako užívať Komboglyze**

- Tento liek užívajte cez ústa.
- Užívajte s jedlom, aby ste znížili riziko žalúdočných ťažkostí.

### **Diéta a cvičenie**

Kvôli udržiavaniu cukrovky pod kontrolou je naďalej potrebné, aby ste dodržiavali diétu a pravidelne cvičili a to aj vtedy, keď užívate tento liek. Preto je potrebné, aby ste sa riadili pokynmi lekára alebo zdravotnej sestry. Ak dodržiavate diabetickú diétu zameranú na kontrolu telesnej hmotnosti, je zvlášť dôležité, aby ste v nej pokračovali počas liečby s týmto liekom.

### **Ak užijete viac Komboglyze, ako máte**

Ak užijete viac tabliet tohto lieku ako máte, ihneď sa poraďte s lekárom alebo choďte do nemocnice. Balenie lieku si vezmite so sebou.

### **Ak zabudnete užiť Komboglyze**

- Ak zabudnete užiť dávku tohto lieku, užite ju ihneď, ako si spomeniete. Ak sa však blíži čas, kedy máte užiť ďalšiu dávku, zabudnutú dávku vynechajte a ďalšiu dávku užite v obvyklom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak prestanete užívať Komboglyze**

Pokračujte v užívaní tohto lieku, kým vám lekár nepovie, aby ste prestali. Toto má pomôcť udržiavať hladinu vášho cukru v krvi pod kontrolou.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

### **Ak spozorujete niektorý z nasledovných závažných vedľajších účinkov, ukončíte užívanie tohto lieku a ihneď vyhľadajte lekára:**

- **Laktátová acidóza**, Komboglyze môže spôsobiť veľmi zriedkavý (môže postihovať až 1 z 10 000 osôb), ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“). Ak sa tak stane, **okamžite prestaňte užívať Komboglyze a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu**, pretože laktátová acidóza môže spôsobiť kómu.
- **Závažná a pretrvávajúca bolesť v oblasti brucha** (oblasť žalúdka), ktorá môže siahať až do chrbta, rovnako ako nevoľnosť a vracanie, pretože by to mohlo byť prejavom zápalu pankreasu (pankreatitída).

Informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne tento vedľajší účinok:

- Silná bolesť kĺbov.

### **Ďalšie vedľajšie účinky Komboglyze zahŕňajú:**

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy,
- svalová bolesť (myalgia),
- vracanie alebo tráviace ťažkosti (dyspepsia),
- infekcia orgánov cez ktoré preteká moč (infekcia močových ciest),
- infekcia horných dýchacích ciest,
- zápal nosa alebo hrdla podobný ako pri prechladnutí alebo bolesti hrdla,
- zápal žalúdka (gastritída) alebo čreva, niekedy spôsobený infekciou (gastroenteritída),
- infekcia prínosových dutín, niekedy s pociťovaním bolesti a tlaku v oblasti líc alebo očí (sinusitída),
- plynatosť,
- závrat,
- únava (vyčerpanie).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- bolesť kĺbov (artralgia),
- poruchy nástupu a udržania erekcie (erektilná dysfunkcia).

### **Vedľajšie účinky zaznamenané pri užívaní saxagliptínu samotného:**

Časté

- závraty,
- únava (vyčerpanosť).

### **Neznáme (častot' nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)**

- pľuzgiere na koži (bulózny pemfigoid)

U niektorých pacientov sa vyskytla zápcha v neznámej frekvencii (nemožno určiť z dostupných údajov), keď bol saxagliptín užitý samostatne alebo v kombinácii.

Niektorí pacienti mali mierne znížený počet jedného z druhov bielych krviniek (lymfocytov) zistený krvným testom, keď bol saxagliptín užitý samostatne alebo v kombinácii. Okrem toho, u niektorých pacientov sa pri užívaní saxagliptínu vyskytla vyrážka a kožné reakcie (alergia).

Pri použití saxagliptínu po jeho uvedení na trh boli hlásené ďalšie vedľajšie účinky, ktoré zahŕňajú závažné alergické reakcie (anafylaxia) a opuch tváre, pier, jazyka a hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti pri dýchaní alebo prehltaní. Ak máte alergickú reakciu, prestaňte užívať tento liek a ihneď kontaktujte svojho lekára. Lekár vám môže predpísať lieky na liečbu alergickej reakcie a iný liek na liečbu cukrovky.

### **Vedľajšie účinky zaznamenané pri užívaní metformínu samotného:**

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- nevoľnosť, vracanie,
- hnačka alebo bolesť žalúdka,
- strata chuti do jedla.

Časté

- kovová pachuť v ústach.

Veľmi zriedkavé

- znížené hladiny vitamínu B12,
- problémy s pečeňou (hepatitída),
- sčervenanie kože (vyrážka) alebo svrbenie.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Komboglyze**

Tento liek uchovávajúajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúajte pri teplote do 25°C.

Neužívajte tento liek, ak je obal poškodený alebo vykazuje známky použitia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Komboglyze obsahuje**

Liečivami sú saxagliptín a metformíniumchlorid. Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg saxagliptínu (ako hydrochlorid) a 850 mg metformíniumchloridu.

Ďalšie zložky (pomocné látky) sú:

- Jadro tablety: povidón K30, magnéziumstearát.
- Filmový obal: polyvinylalkohol, makrogol 3350, oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172).
- Atramentová potlač: šelak, indigokarmínový hlinitý lak (E132).

#### **Ako vyzerá Komboglyze a obsah balenia**

- Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety („tablety“) sú svetlohnedé až hnedé a okrúhle, s atramentovo modrým označením „2.5/850“ na jednej strane a „4246“ na druhej strane.
- Komboglyze je dostupný v hliníkových blistroch. Veľkosti balenia sú 14, 28, 56 a 60 filmom obalených tabliet v neperforovaných blistroch, viacnásobné balenie obsahujúce 112 (2 balenia po 56) a 196 (7 balení po 28) filmom obalených tabliet v neperforovaných blistroch a 60 x 1 filmom obalená tableta v perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

#### **Výrobca**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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

**Latvija****Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>

## Písomná informácia pre používateľa

### Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety saxagliptín/metformín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Komboglyze a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Komboglyze
3. Ako užívať Komboglyze
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Komboglyze
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Komboglyze a na čo sa používa**

Tento liek obsahuje dve odlišné liečivá, ktoré sa nazývajú:

saxagliptín, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných DPP4 inhibítory (inhibítory dipeptidyl peptidázy 4) a metformín, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných biguanidy.

Obidve liečivá patria do skupiny liečiv nazývaných „perorálne antidiabetiká“.

#### **Na čo sa Komboglyze používa**

Tento liek sa používa na liečbu typu cukrovky nazývanej „diabetes typu 2“.

#### **Ako Komboglyze účinkuje**

Saxagliptín a metformín sa spolupodieľajú na tom, aby bola hladina cukru v krvi pod kontrolou. Zvyšujú hladinu inzulínu po jedle. Znižujú aj množstvo cukru, ktoré sa tvorí v tele. Tieto účinky spolu s diétou a cvičením pomáhajú znižovať hladinu cukru v krvi. Tento liek sa môže užívať samostatne alebo spolu s inými liekmi proti cukrovke, vrátane inzulínu.

Udržiavanie cukrovky pod kontrolou si vyžaduje, aby ste popri užívaní tohto lieku aj naďalej dodržiavali diétu a cvičili. Preto je dôležité, aby ste dodržiavali rady lekára alebo zdravotnej sestry týkajúce sa diéty a cvičenia.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Komboglyze**

##### **Neužívajte Komboglyze**

- Ak ste alergický na saxagliptín, metformín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- Ak ste mali závažnú alergickú (reakciu z precitlivenosti) reakciu na ďalšie podobné lieky, ktoré užívate na kontrolu hladiny cukru v krvi.  
Príznaky závažnej alergickej reakcie môžu zahŕňať:
  - Vyrážku



- Zväčšené červené škvrny na koži (žihľavka)
- Opuch tváre, pier, jazyka a hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti pri dýchaní alebo prehltaní. Keď máte tieto príznaky, prestaňte užívať tento liek a ihneď kontaktujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak ste niekedy mali diabetickú kómu;
- Ak máte nekontrolovanú cukrovku, napríklad so závažnou hyperglykémiou (vysoká hladina glukózy v krvi), nevoľnosťou, vracaním, hnačkou, rýchlym úbytkom telesnej hmotnosti, laktátovou acidózou (pozri „Riziko laktátovej acidózy“ nižšie) alebo ketoacidózou. Ketoacidóza je stav, pri ktorom sa látky nazývané „ketolátky“ hromadia v krvi a môžu viesť k diabetickej prekóme. Príznaky zahŕňajú bolesť žalúdka, rýchle a hlboké dýchanie, ospalosť alebo nezvyčajný sladký zápach dychu;
- Ak máte závažne zníženú funkciu obličiek alebo problémy s pečeňou;
- Ak ste nedávno prekonali infarkt alebo máte srdcovú slabosť alebo vážne problémy s krvným obehom alebo ťažkosti s dýchaním, ktoré by mohli byť príznakom problémov so srdcom;
- Ak trpíte ťažkou infekciou alebo ste dehydrovaný (máte veľkú stratu vody z organizmu);
- Ak dojdíte (pozri tiež časť „Tehotenstvo a dojčenie“);
- Ak požívate veľké množstvo alkoholu (buď každý deň alebo z času na čas) (prosím pozrite časť „Komboglyze a alkohol“).

Neužívajte tento liek, ak sa na vás čokoľvek z vyššie uvedeného vzťahuje. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom skôr, ako začnete užívať tento liek.

## **Upozornenia a opatrenia**

### **Riziko laktátovej acidózy**

Komboglyze môže spôsobiť veľmi zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza, najmä, ak vaše obličky nepracujú správne. Riziko vzniku laktátovej acidózy je zvýšené aj pri nekontrolovanej cukrovke, závažných infekciách, dlhotrvajúcim hladovaním alebo požívaním alkoholu, pri dehydratácii (pozri ďalšie informácie nižšie), pri problémoch s pečeňou a akýchkoľvek stavoch, pri ktorých má niektorá časť tela znížený prísun kyslíka (ako napríklad akútne závažné srdcové ochorenie).

Ak sa na vás vzťahuje niektoré z vyššie uvedeného, kontaktujte svojho lekára, aby vám dal ďalšie pokyny.

**Krátkodobo prestaňte užívať Komboglyze, ak trpíte stavom, ktorý môže byť spojený s dehydratáciou** (výrazná strata telesných tekutín), ako napríklad silné vracanie, hnačka, horúčka, vystavenie sa teplu alebo ak pijete menej tekutín ako obvykle. Kontaktujte lekára, aby vám dal ďalšie pokyny.

**Okamžite prestaňte užívať Komboglyze a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu, ak spozorujete niektoré príznaky laktátovej acidózy**, pretože tento stav môže spôsobiť kómu.

Príznaky laktátovej acidózy zahŕňajú:

- vracanie,
- bolesť žalúdka (bolesť brucha),
- svalové kŕče,
- celkový pocit nepohodlia so silnou únavou,
- ťažkosti s dýchaním,
- znížená telesná teplota a srdcový pulz.

Laktátová acidóza je vážny zdravotný stav a musí sa liečiť v nemocnici.

Predtým, ako začnete užívať Komboglyze, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- Ak máte cukrovku typu 1 (vaše telo netvorí žiadny inzulín). Tento liek sa v liečbe tohto ochorenia nemá používať;
- Ak máte alebo ste mali ochorenie pankreasu;

- Ak užívate inzulín alebo antidiabetiká známe ako „sulfonylmočovina“, môže vám lekár znížiť dávku inzulínu alebo sulfonylmočoviny, keď ich užívate spolu s týmto liekom, aby sa zabránilo nízkej hladine cukru v krvi;
- Ak sa u vás vyskytli alergické reakcie na iné lieky, ktoré užívate na kontrolu hladiny cukru v krvi;
- Ak máte problém s obranyschopnosťou voči infekciám alebo užívate lieky, ktoré môžu znižovať vašu obranyschopnosť voči infekciám;
- Ak ste niekedy mali zlyhanie srdca alebo máte iné rizikové faktory pre rozvoj srdcového zlyhania ako sú problémy s obličkami. Váš lekár vás oboznámi s prejavmi a príznakmi srdcového zlyhania. Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, okamžite informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. Príznaky môžu zahŕňať zhoršenie dýchavičnosti, rýchle priberanie a opuch chodidiel (edém nôh), aj iné príznaky.

Ak potrebujete podstúpiť veľký chirurgický zákrok, v čase zákroku a určitý čas po zákroku musíte prestať užívať Komboglyze. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu s Komboglyze.

Diabetické kožné lézie sú častou komplikáciou cukrovky. Pri liečbe saxagliptínom a liečbe s inými liekmi na cukrovku patriacimi do rovnakej skupiny ako je saxagliptín sa vyskytovala vyrážka. Riad'te sa pokynmi, ktoré ste dostali od vášho lekára alebo vašej zdravotnej sestry týkajúce sa starostlivosti o kožu a nohy. Ak sa u vás objavia pľuzgierie na koži, kontaktujte svojho lekára, pretože to môže byť prejavom ochorenia nazývaného bulóznym pemfigoid. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Komboglyze.

Ak sa vás čokoľvek z vyššie uvedeného týka, alebo si nie ste istý, skôr ako začnete užívať tento liek, porozprávajte sa s vaším lekárom alebo lekárnikom.

#### **Vyšetrenie alebo kontrola funkcie obličiek**

Počas liečby týmto liekom váš lekár skontroluje funkciu vašich obličiek minimálne raz ročne alebo častejšie, ak ste staršia osoba a/alebo ak sa vaša funkcia obličiek zhoršuje.

#### **Deti a dospievajúci**

Komboglyze sa neodporúča deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov. Nie je známe, či tento liek je bezpečný a účinný pri použití u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov.

#### **Iné lieky a Komboglyze**

Ak je potrebné do vášho krvného obehu vstreknúť kontrastnú látku, ktorá obsahuje jód, napríklad pri vykonaní röntgenového vyšetrenia alebo pri snímaní, musíte prestať užívať Komboglyze pred alebo v čase podania injekcie. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu s Komboglyze.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Môže byť potrebné, aby vám častejšie vyšetřili hladinu glukózy v krvi a funkciu obličiek alebo váš lekár bude musieť upraviť dávku Komboglyze. Je obzvlášť dôležité, aby ste oznámili nasledovné:

- cimetidín, liek používaný na liečbu žalúdočných ťažkostí,
- ketokonazol, ktorý je používaný na liečbu plesňových ochorení,
- bronchodilatátory (beta-2 agonisty), ktoré sú používané na liečbu astmy,
- diltiazem, ktorý je používaný na liečbu vysokého krvného tlaku,
- rifampicín, antibiotikum, ktoré sa používa na liečbu infekcií, ako je tuberkulóza,
- kortikosteroidy, ktoré sú používané na liečbu zápalu pri ochoreniach, ako sú astma a artritída,
- karbamazepín, fenobarbital alebo fenytoín, ktoré sú používané na zabránenie epileptickým kŕčom (záchvatom) alebo zmiernenie dlhotrvajúcej bolesti.
- lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču (diuretiká).
- lieky na liečbu bolesti a zápalov (NSAID – nesteroidové protizápalové lieky a inhibítory COX-2, ako napríklad ibuprofén a celecoxib).

- niektoré lieky na liečbu vysokého krvného tlaku (inhibítory ACE a antagonisty receptora angiotenzínu II).

Ak sa vás čokoľvek z vyššie uvedeného týka, alebo si nie ste istý, skôr ako začnete užívať tento liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

### **Komboglyze a alkohol**

Vyhňte sa nadmernej konzumácii alkoholu, ak užívate Komboglyze, pretože to môže zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“).

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Neužívajte tento liek, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Pretože to môže mať negatívny vplyv na dieťa.

Neužívajte tento liek, ak dojčíte, alebo máte v úmysle dojčiť, pretože metformín v malých množstvách prechádza do materského mlieka.

Poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom skôr, ako začnete užívať akýkoľvek liek.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Saxagliptín a metformín majú zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Hypoglykémia môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje alebo pracovať v bezpečnom postavení a pri užívaní tohto lieku je tu riziko hypoglykémie v kombinácii s liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu, ako inzulín a sulfonylmočovina.

## **3. Ako užívať Komboglyze**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak vám lekár predpíše tento liek spolu so sulfonylmočovinou alebo s inzulínom, nezabudnite užívať tento ďalší liek podľa odporúčaní svojho lekára na dosiahnutie čo najlepších výsledkov pre svoje zdravie.

### **Koľko lieku užiť**

- Množstvo tohto lieku, ktoré budete užívať, sa bude líšiť v závislosti od vášho stavu a v závislosti od vašej súčasne užíwanej dávky metformínu a/alebo od vašich súčasne užívaných jednotlivých tabliet saxagliptínu a metformínu. Váš lekár vám povie presnú dávku tohto lieku, ktorú máte užívať.
- Odporúčané dávkovanie je jedna tableta dvakrát denne.

Ak máte zníženú funkciu obličiek, váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku.

### **Ako užívať Komboglyze**

- Tento liek užívajte cez ústa.
- Užívajte s jedlom, aby ste znížili riziko žalúdočných ťažkostí.

### **Diéta a cvičenie**

Kvôli udržiavaniu cukrovky pod kontrolou je naďalej potrebné, aby ste dodržiavali diétu a pravidelne cvičili a to aj vtedy, keď užívate tento liek. Preto je potrebné, aby ste sa riadili pokynmi lekára alebo zdravotnej sestry. Ak dodržiavate diabetickú diétu zameranú na kontrolu telesnej hmotnosti, je zvlášť dôležité, aby ste v nej pokračovali počas liečby s týmto liekom.

### **Ak užíjete viac Komboglyze, ako máte**

Ak užíjete viac tabliet tohto lieku ako máte, ihneď sa poraďte s lekárom alebo choďte do nemocnice. Balenie lieku si vezmite so sebou.

### **Ak zabudnete užiť Komboglyze**

- Ak zabudnete užiť dávku tohto lieku, užite ju ihneď, ako si spomeniete. Ak sa však blíži čas, kedy máte užiť ďalšiu dávku, zabudnutú dávku vynechajte a ďalšiu dávku užite v obvyklom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak prestanete užívať Komboglyze**

Pokračujte v užívaní tohto lieku, kým vám lekár nepovie, aby ste prestali. Toto má pomôcť udržiavať hladinu vášho cukru v krvi pod kontrolou.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

### **Ak spozorujete niektorý z nasledovných závažných vedľajších účinkov, ukončíte užívanie tohto lieku a ihneď vyhľadajte lekára:**

- **Laktátová acidóza**, Komboglyze môže spôsobiť veľmi zriedkavý (môže postihovať až 1 z 10 000 osôb), ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“). Ak sa tak stane, **okamžite prestaňte užívať Komboglyze a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu**, pretože laktátová acidóza môže spôsobiť kómu.
- **Závažná a pretrvávajúca bolesť v oblasti brucha** (oblasť žalúdka), ktorá môže siahať až do chrbta, rovnako ako nevoľnosť a vracanie, pretože by to mohlo byť prejavom zápalu pankreasu (pankreatitída).

Informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne tento vedľajší účinok:

- Silná bolesť kĺbov.

### **Ďalšie vedľajšie účinky Komboglyze zahŕňajú:**

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy,
- svalová bolesť (myalgia),
- vracanie alebo tráviace ťažkosti (dyspepsia),
- infekcia orgánov cez ktoré preteká moč (infekcia močových ciest),
- infekcia horných dýchacích ciest,
- zápal nosa alebo hrdla podobný ako pri prechladnutí alebo bolesti hrdla,
- zápal žalúdka (gastritída) alebo čreva, niekedy spôsobený infekciou (gastroenteritída),
- infekcia prínosových dutín, niekedy s pociťovaním bolesti a tlaku v oblasti líc alebo očí (sinusitída),
- plynatosť,
- závrat,
- únava (vyčerpanie).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- bolesť kĺbov (artralgia),
- poruchy nástupu a udržania erekcie (erektilná dysfunkcia).

### **Vedľajšie účinky zaznamenané pri užívaní saxagliptínu samotného:**

Časté

- závraty,
- únava (vyčerpanosť).

### **Neznáme (častot' nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)**

- pľuzgiere na koži (bulózný pemfigoid)

U niektorých pacientov sa vyskytla zápcha v neznámej frekvencii (nemožno určiť z dostupných údajov), keď bol saxagliptín užitý samostatne alebo v kombinácii.

Niektorí pacienti mali mierne znížený počet jedného z druhov bielych krviniek (lymfocytov) zistený krvným testom, keď bol saxagliptín užitý samostatne alebo v kombinácii. Okrem toho, u niektorých pacientov sa pri užívaní saxagliptínu vyskytla vyrážka a kožné reakcie (alergia).

Pri použití saxagliptínu po jeho uvedení na trh boli hlásené ďalšie vedľajšie účinky, ktoré zahŕňajú závažné alergické reakcie (anafylaxia) a opuch tváre, pier, jazyka a hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti pri dýchaní alebo prehltaní. Ak máte alergickú reakciu, prestaňte užívať tento liek a ihneď kontaktujte svojho lekára. Lekár vám môže predpísať lieky na liečbu alergickej reakcie a iný liek na liečbu cukrovky.

### **Vedľajšie účinky zaznamenané pri užívaní metformínu samotného:**

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- nevoľnosť, vracanie,
- hnačka alebo bolesť žalúdka,
- strata chuti do jedla.

Časté

- kovová pachuť v ústach.

Veľmi zriedkavé

- znížené hladiny vitamínu B12,
- problémy s pečeňou (hepatitída),
- sčervenanie kože (vyrážka) alebo svrbenie.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Komboglyze**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú pri teplote do 25°C.

Neužívajte tento liek, ak je obal poškodený alebo vykazuje známky použitia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Komboglyze obsahuje**

Liečivami sú saxagliptín a metformíniumchlorid. Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg saxagliptínu (ako hydrochlorid) a 1000 mg metformíniumchloridu.

Ďalšie zložky (pomocné látky) sú:

- Jadro tablety: povidón K30, magnéziumstearát.
- Filmový obal: polyvinylalkohol, makrogol 3350, oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), žltý oxid železitý (E172).
- Atramentová potlač: šelak, indigokarmínový hlinitý lak (E132).

#### **Ako vyzerá Komboglyze a obsah balenia**

- Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety („tablety“) sú bledožlté až svetložlté a oválne, s atramentovo modrým označením „2.5/1000“ na jednej strane a „4247“ na druhej strane.
- Komboglyze je dostupný v hliníkových blistroch. Veľkosti balenia sú 14, 28, 56 a 60 filmom obalených tabliet v neperforovaných blistroch, viacnásobné balenie obsahujúce 112 (2 balenia po 56) a 196 (7 balení po 28) filmom obalených tabliet v neperforovaných blistroch a 60 x 1 filmom obalená tableta v perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

#### **Výrobca**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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

**Latvija****Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>