

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 2,5 mg saksagliptina (v obliki klorida) in 850 mg metforminijevega klorida.

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 2,5 mg saksagliptina (v obliki klorida) in 1000 mg metforminijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rjave do rjave, bikonveksne, okrogle, filmsko obložene tablete, ki imajo z modrim črnilom na eni strani natisnjeno oznako "2.5/850" in na drugi strani oznako "4246".

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Bledorumene do svetlo rumene, bikonveksne, filmsko obložene tablete, ovalne oblike, ki imajo z modrim črnilom na eni strani natisnjeno oznako "2.5/1000" in na drugi strani oznako "4247".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Komboglyze je indicirano pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2 kot dodatek dieti in telesni dejavnosti za izboljšanje urejenosti glikemije:

- ki je nezadostno urejena z največjim toleriranim odmerkom samega metformina;
- v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, vključno z insulinom, pri bolnikih, ki niso ustrezno urejeni z metforminom in temi zdravili (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1 za podatke, ki so na voljo o različnih kombinacijah);
- pri bolnikih, ki že prejemajo kombinacijo saksagliptina in metformina v ločenih tabletah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli z normalnim delovanjem ledvic (GFR \geq 90 ml/min)

Bolniki, ki so nezadostno urejeni z največjim toleriranim odmerkom metformina v monoterapiji

Bolniki, ki so nezadostno urejeni z metforminom samim, morajo dobiti odmerek tega zdravila, ki ustreza celotnemu dnevnomu odmerku 5 mg saksagliptina, odmerjanem 2,5 mg dvakrat na dan, ter že dotlej uporabljanemu odmerku metformina.

Bolniki, ki prehajajo z ločenih tablet saksagliptina in metformina

Bolniki, ki prehajajo z ločenih tablet saksagliptina in metformina, morajo prejeti saksagliptin in metformin v odmerkih kot ju že jemljejo.

Bolniki, ki so nezadostno urejeni z dvotirnim kombiniranim zdravljenjem z insulinom in metforminom ali bolniki, ki uporabljajo tritirno kombinirano zdravljenje z insulinom ter metforminom in saksagliptinom v ločenih tabletah

Odmerek tega zdravila mora zagotoviti 2,5 mg saksagliptina dvakrat na dan (celokupni dnevni odmerek 5 mg) in odmerek metformina, podobnega tistemu, ki ga bolnik že jemlje. Kadar se to zdravilo uporablja v kombinaciji z insulinom, bo za zmanjšanje tveganja za pojav hipoglikemije morda potreben manjši odmerek insulina (glejte poglavje 4.4).

Za bolnike, neustrezno urejene na dvotirnem zdravljenju s sulfonilsečnino in metforminom, ali za bolnike, ki prehajajo s tritirnega kombiniranega zdravljenja s saksagliptinom, metforminom in sulfonilsečnino v ločenih tabletah

Odmerek tega zdravila mora zagotoviti 2,5 mg saksagliptina dvakrat na dan (celotni dnevni odmerek 5 mg) in odmerek metformina, podoben že dotlej uporabljanemu odmerku metformina. Če je to zdravilo uporabljeno s sulfonilsečnino, je lahko za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo potreben manjši odmerek sulfonilsečnine (glejte poglavje 4.4).

Za bolnike, neustrezno urejene na dvotirnem zdravljenju z dapagliflozinom in metforminom, ali za bolnike, ki prehajajo s tritirnega kombiniranega zdravljenja s saksagliptinom, metforminom in dapagliflozinom v ločenih tabletah

Odmerek tega zdravila mora zagotoviti 2,5 mg saksagliptina dvakrat na dan (celotni dnevni odmerek 5 mg) in odmerek metformina, podoben že dotlej uporabljanemu odmerku metformina.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (GFR 60-89 ml/min) prilagoditev odmerka ni potrebna.

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem dodatnega napredovanja okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, na primer vsake 3 do 6 mesecev. Najbolje je, da se največji dnevni odmerek metformina razdeli v 2 do 3 dnevne odmerke. Pri bolnikih z GFR < 60 ml/min je treba pred uvedbo zdravila Komboglyze pregledati dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).

Če ni na voljo ustreznosti jakosti zdravila Komboglyze, je treba namesto fiksne kombinacije uporabiti posamične monokomponente.

Preglednica 1. Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic

GFR ml/min	Metformin	Saksagliptin
60 do 89	Največji dnevni odmerek je 3.000 mg. Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.	Največji celotni dnevni odmerek je 5 mg
45 do 59	Največji dnevni odmerek je 2.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Največji celotni dnevni odmerek je 5 mg.
30 do 44	Največji dnevni odmerek je 1.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Največji celotni dnevni odmerek je 2,5 mg.
< 30	Metformin je kontraindiciran.	Največji celotni dnevni odmerek je 2,5 mg.

Okvara jeter

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Starejši (≥ 65 let)

Metformin in saksagliptin se izločata skozi ledvice. Zato je treba to zdravilo pri starejših bolnikih uporabljati previdno. Da bi preprečili laktacidozo, povezano z metforminom, je treba kontrolirati delovanje ledvic; to še posebej velja za starejše bolnike (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tega zdravila pri otrocih in mladostnikih od rojstva do < 18 let starosti nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Komboglyze je treba uporabljati dvakrat na dan in s hrano, da bi zmanjšali z metforminom povezane neželene učinke na prebavilih.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali resno preobčutljivostno reakcijo, vključno z anafilaktično reakcijo, anafilaktičnim šokom, in angiodemom na kateri koli zaviralec dipeptidilpeptidaze 4 (DPP4) v anamnezi (glejte poglavji 4.4 in 4.8),
- Vse vrste akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza),
- Diabetična predkoma,
- Huda ledvična odpoved (GFR < 30 ml/min) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2),
- Akutne motnje, ki lahko spremenijo delovanje ledvic, npr.:
 - dehidracija,
 - huda okužba,
 - šok,
- Akutne ali kronične bolezni, ki lahko povzročijo hipoksijo tkiv, npr.:
 - srčno popuščanje ali respiratorna insuficienca,
 - nedavni miokardni infarkt,
 - šok,
- Okvara jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.5),
- Akutna intoksikacija z alkoholom, alkoholizem (glejte poglavje 4.5),
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravila Komboglyze se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali za zdravljenje diabetične ketoacidoze.

Akutni pankreatitis

Uporaba zaviralcev DPP4 je bila povezana s tveganjem za pojav akutnega pankreatitisa. Bolniki morajo biti seznanjeni o značilnih simptomih akutnega pankreatitisa: vztrajna, huda bolečina v trebuhu. Če se pojavi sum na pankreatitis, je potrebno ukiniti zdravljenje s tem zdravilom; če je akutni pankreatitis potrjen, se tega zdravila ne sme ponovno začeti uporabljati. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki imajo v anamnezi pankreatitis.

Iz izkušenj v obdobju trženja saksagliptina so spontano poročali o neželenem učinku akutnem pankreatitisu.

Laktacidoza

Laktacidoza, zelo redek a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni bolezni ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (huda driska ali bruhanje, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje zdravila Komboglyze začasno prekiniti; priporoča se posvet z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna insuficienca, neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno postenje in vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali negovalce je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki ji sledi koma. Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem zdravila Komboglyze in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi ($< 7,35$), zvišane ravni laktata v plazmi (> 5 mmol/l) in povečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

Delovanje ledvic

Ker se metformin izloča skozi ledvice, je treba oceniti delovanje ledvic:

- Pred uvedbo zdravila in nato redno (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).
- V primeru delovanja ledvic z GFR, ki se približuje zmerni okvari ledvic, in pri starejših bolnikih, vsaj 2- do 4-krat na leto.
- Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, ki imajo GFR od ≥ 30 do < 45 ml/min, v odsotnosti drugih stanj, ki bi povečevala tveganje za laktacidozo, je odmerek 2,5 mg/1000 mg ali 2,5 mg/850 mg enkrat na dan. Tem bolnikom ni priporočljivo uvesti zdravila. Zdravljenje se lahko nadaljuje pri dobro informiranih bolnikih in ob natančnem spremljanju.
- Metformin je kontraindiciran pri bolnikih z GFR < 30 ml/min in ga je treba začasno ukiniti, če se pojavijo stanja, ki spremenijo delovanje ledvic (glejte poglavje 4.3).

Zmanjšano delovanje ledvic je pri starejših bolnikih pogosto in asimptomatsko. Posebna pozornost je potrebna v okoliščinah, ko bi se lahko pojavila okvara delovanja ledvic, npr. na začetku zdravljenja z antihipertenzivi ali diuretiki ali ob uvedbi zdravljenja z NSAID.

Kirurški poseg

Uporabo zdravila Komboglyze je treba v času kirurškega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo prekiniti. Zdravljenje se sme ponovno uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje laktacidoze. Zdravilo Komboglyze je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Bolezni kože

V predkliničnih toksikoloških študijah saksagliptina so bile zabeležene ulcerativne in nekrotične kožne spremembe na okončinah opic (glejte poglavje 5.3). V kliničnih preskušanjih niso opazili večje incidence kožnih sprememb. V skupini zaviralcev DPP4 je bil med postmarketinškim obdobjem opisan izpuščaj. Izpuščaj je zabeležen tudi kot neželen učinek saksagliptina (glejte poglavje 4.8). Zato je v skladu z rutinsko oskrbo sladkornega bolnika priporočljivo spremljanje glede kožnih sprememb, npr. mehurjev, razjed ali izpuščaja.

Bulozni pemfigoid

V obdobju trženja so med uporabo zaviralcev DPP4, tudi saksagliptina, poročali o primerih buloznega pemfigoida, ki so zahtevali sprejem v bolnišnico. V zabeleženih primerih so se bolniki praviloma odzvali na lokalno ali sistemsko imunosupresivno zdravljenje in prenehanje uporabe zaviralca DPP4. Če se bolniku med prejetjem saksagliptina pojavijo mehurji ali erozije in obstaja sum na bulozni

pemfigoid, je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti; v poštev pride napotitev k dermatologu za postavitev diagnoze in ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Preobčutljivostne reakcije

To zdravilo vsebuje saksagliptin. Zato se ga ne sme uporabljati pri bolnikih, ki so imeli kakršno koli resno preobčutljivostno reakcijo na katerega od zaviralcev dipeptidilpeptidaze 4 (DPP4).

Iz izkušenj iz obdobja trženja, vključno s spontanimi poročili in kliničnimi preskušanji, so glede uporabe saksagliptina poročali o naslednjih neželenih učinkih: resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaktično reakcijo, anafilaktičnim šokom in angioedemu. Če se pojavi sum na resno preobčutljivostno reakcijo, je potrebno prekiniti zdravljenje s tem zdravilom, preučiti morebitne druge vzroke za dogodek, in uvesti drugo zdravljenje za sladkorno bolezen (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Sprememba kliničnega stanja bolnikov s predhodno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2

To zdravilo vsebuje metformin. Bolnika s sladkorno boleznijo tipa 2, ki je bil z zdravilom Komboglyze dobro urejen, pa se mu pojavijo laboratorijske nepravilnosti ali klinična bolezen (zlasti nedoločna in slabo opredeljena bolezen), je zato treba oceniti glede znakov ketoacidoze ali laktacidoze. Ocena mora vključevati serumske elektrolite in ketone, glukozo v krvi in, če je indicirano, pH krvi in koncentracijo laktata, piruvata in metformina v krvi. Če se pojavi kakršna koli oblika acidoze, je treba zdravljenje s tem zdravilom nemudoma končati in uvesti ustrezne korektivne ukrepe.

Srčno popuščanje

V preskušanju SAVOR so opazili majhen porast deleža sprejemov v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja med bolniki, ki so prejeli saksagliptin, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, toda vzročna povezanost ni bila ugotovljena (glejte poglavje 5.1). Previdnost je potrebna, če je to zdravilo uporabljeno pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja, npr. pri bolnikih z anamnezo srčnega popuščanja ali z zmerno do hudo okvaro ledvic. Bolnike je treba seznaniti z značilnimi simptomi srčnega popuščanja in jim naročiti, da morajo o takšnih simptomih takoj poročati.

Artralgija

Med uporabo zaviralcev DPP4 so v obdobju trženja poročali o bolečinah v sklepih, ki so lahko hude (glejte poglavje 4.8). Bolnikom so simptomi po prenehanju jemanja zdravila izginili, nekaterim bolnikom pa so se simptomi znova pojavili po ponovni uvedbi istega ali drugega zaviralca DPP4. Simptomi se lahko pojavijo hitro po uvedbi zdravila, lahko pa se pojavijo po daljšem obdobju zdravljenja. Če ima bolnik hude bolečine v sklepih, je treba za vsakega bolnika posebej pretehtati, ali naj še naprej jemlje zdravilo.

Imunsko oslabei bolniki

V kliničnem programu saksagliptina niso bili raziskani imunsko oslabei bolniki, npr. bolniki po presaditvi organa ali bolniki z ugotovljenim sindromom humane imunske pomanjkljivosti. Zato profil varnosti in učinkovitosti saksagliptina pri teh bolnikih ni ugotovljen.

Uporaba z močnimi induktorji CYP3A4

Uporaba induktorjev CYP3A4, npr. karbamazepina, deksametazona, fenobarbitala, fenitoina ali rifampicina, lahko zmanjša vpliv saksagliptina na zmanjšanje glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

Uporaba z zdravili za katera je znano, da povzročajo hipoglikemijo

Znano je, da insulin in sulfonilsečnine povzročajo hipoglikemijo. Zato je za zmanjšanje tveganja za pojav hipoglikemije morda potreben manjši odmerek insulina ali sulfonilsečnine, kadar se uporablja v kombinaciji z zdravilom Komboglyze.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba več odmerkov saksagliptina (2,5 mg dvakrat na dan) in metformina (1000 mg dvakrat na dan) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ni pomembno spremenila farmakokinetike saksagliptina ali metformina.

Z zdravilom Komboglyze niso izvedli formalnih študij medsebojnega delovanja. Naslednje navedbe temeljijo na informacijah, ki so na voljo za posamezni učinkovini.

Saksagliptin

Spodaj opisani klinični podatki kažejo, da je tveganje za klinično pomembna medsebojna delovanja med sočasno uporabo z drugimi zdravili majhno.

Presnova saksagliptina poteka predvsem s citokromom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). V študijah *in vitro* saksagliptin in njegov glavni presnovek nista ne zavrla CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A4, ne inducirala CYP1A2, 2B6, 2C9 ali 3A4. Metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, simvastatin, omeprazol, antacidi in famotidin v študijah pri zdravih prostovoljcih niso bistveno spremenili farmakokinetike saksagliptina niti njegovega glavnega presnovka. Poleg tega saksagliptin ni pomembno spremenil farmakokinetike metformina, glibenklamida, pioglitazona, digoksina, simvastatina, učinkovin v kombiniranih peroralnih kontraceptivih (etinilestradiola in norgestimata), diltiazema ali ketokonazola.

Sočasna uporaba saksagliptina z zmernim zaviralcem CYP3A4/5 diltiazemom je povečala C_{\max} saksagliptina za 63 % in njegovo AUC za 2,1-krat ter zmanjšala C_{\max} aktivnega presnovka za 44 % in AUC za 34 %.

Sočasna uporaba saksagliptina z močnim zaviralcem CYP3A4/5 ketokonazolom je povečala C_{\max} saksagliptina za 62 % in njegovo AUC za 2,5-krat ter zmanjšala C_{\max} aktivnega presnovka za 95 % in AUC za 88 %.

Sočasna uporaba saksagliptina z močnim induktorjem CYP3A4/5 rifampicinom je zmanjšala C_{\max} saksagliptina za 53 % in njegovo AUC za 76 %. Rifampicin v uporabljenem intervalu odmerjanja ni vplival na izpostavljenost aktivnemu presnovku in zavrtju aktivnosti plazemske DPP4 (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba saksagliptina z drugimi induktorji CYP3A4/5 razen rifampicinom (npr. s karbamazepinom, deksametazonom, fenobarbitalom in fenitoinom) ni raziskana; povzroči lahko zmanjšanje plazemske koncentracije saksagliptina in povečanje koncentracije njegovega glavnega presnovka. V primeru uporabe saksagliptina sočasno z močnim induktorjem CYP3A4 je treba natančno kontrolirati urejenost glikemije.

Vplivi kajenja, prehrane, pripravkov rastlinskega izvora in alkohola na farmakokinetiko saksagliptina, niso posebej raziskani.

Metformin

Kombinacije, ki niso priporočljive

Kationske snovi, ki se izločajo z ledvično tubulno sekrecijo (npr. cimetidin), lahko medsebojno delujejo z metforminom s tekmovanjem za skupne ledvične tubulne transportne sisteme. Študija, opravljena pri sedmih normalnih zdravih prostovoljcih, je pokazala, da je cimetidin v odmerku 400 mg dvakrat na dan povečal sistemsko izpostavljenost (AUC) metforminu za 50 % in C_{\max} za 81 %. V primeru sočasne uporabe kationskih zdravil, ki se izločajo z ledvično tubulno sekrecijo, je zato treba natančno kontrolirati urejenost glikemije, odmerek prilagoditi v okviru priporočenega odmerjanja in razmisliti o spremembah zdravljenja sladkorne bolezni.

Alkohol

Zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter, zaradi vsebnosti učinkovine metformina v zdravilu Komboglyze (glejte poglavje 4.4). Izogibati se je treba uživanju alkohola ali zdravil, ki vsebujejo alkohol.

Jodirana kontrastna sredstva

Intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva ter s tem kopičenje metformina in večje tveganje za laktacidozo. Zdravilo Komboglyze je

treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Kombinacija, ki zahteva previdnost

Glukokortikoidi (uporabljeni sistemsko ali lokalno), agonisti beta-2 in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično delovanje. Bolnika je treba s tem seznaniti in potrebne so pogostejše kontrole glukoze v krvi, zlasti na začetku zdravljenja s takšnimi zdravili. Če je potrebno, je treba odmerek antihiperglikemičnega zdravila prilagoditi med zdravljenjem z drugim zdravilom in po njegovi prekinitvi.

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, npr. NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z metforminom je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravila Komboglyze ali saksagliptina pri nosečnicah ni raziskana. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja pri velikih odmerkih samega saksagliptina ali saksagliptina v kombinaciji z metforminom (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano. Maloštevilni podatki nakazujejo, da uporaba metformina pri nosečnicah ne spremlja večje tveganje za prirojene malformacije. Študije metformina na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na nosečnost, embrionalni ali fetalni razvoj, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3). Tega zdravila se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Če bolnica želi zanositi ali če zanosi, je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti in čim prej preiti na zdravljenje z insulinom.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se saksagliptin in/ali njegov presnovek in metformin izločajo v mleko. Ni znano, ali se saksagliptin pri človeku izloča v materino mleko, metformin pa se pri človeku izloča v materino mleko v majhni količini. Ženske, ki dojijo, zato ne smejo uporabljati tega zdravila (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Vpliv saksagliptina na plodnost pri človeku ni raziskan. Pri podganjih samcih in samicah so učinke na plodnost opazili pri velikih odmerkih, ki so povzročili očitne znake toksičnosti (glejte poglavje 5.3). Študije na živalih niso pokazale, da bi imel metformin toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Saksagliptin ali metformin imata zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Študije o vplivih na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile opravljene. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da je bila v študijah saksagliptina opisana omotica. Poleg tega je treba bolnike opozoriti na tveganje za hipoglikemijo, če je zdravilo Komboglyze uporabljeno v kombinaciji z drugimi antidiabetičnimi zdravili, za katere je znano, da povzročajo hipoglikemijo (npr. insulin, sulfonilsečnine).

4.8 Neželeni učinki

Terapevtska klinična preskušanja s tabletami zdravila Komboglyze niso bila izvedena, vendar je bila dokazana bioekvivalenca zdravila Komboglyze s sočasno uporabljenim saksagliptinom in metforminom (glejte poglavje 5.2).

Saksagliptin

Povzetek varnostnih značilnosti

V šest dvojno slepih kontroliranih kliničnih študij varnosti in učinkovitosti, narejenih za ovrednotenje učinkov saksagliptina na urejenost glikemije, je bilo randomiziranih 4.148 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, vključno s 3.021 bolniki, zdravljenimi s saksagliptinom. V randomiziranih, kontroliranih, dvojno slepih kliničnih preskušanjih (vključno z izkušnjami med obdobjem razvoja in po začetku trženja zdravila) je saksagliptin prejelo več kot 17.000 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2.

Kumulativna analiza petih dvojno slepih, s placebo kontroliranih kliničnih študij varnosti in učinkovitosti, narejenih za ovrednotenje vpliva saksagliptina na urejenost glikemije, je zajela 1.681 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, vključno z 882 bolniki, ki so prejeli 5 mg saksagliptina. Ta analiza je pokazala podobno celotno incidenco neželenih učinkov pri bolnikih, ki so prejeli 5 mg saksagliptina, in tistih, ki so prejeli placebo. Prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bilo več pri bolnikih, ki so dobivali 5 mg saksagliptina, kot med tistimi, ki so dobivali placebo (3,3 % v primerjavi z 1,8 %).

Pregledni seznam neželenih učinkov

Preglednica 2 prikazuje neželene učinke, ki so bili zabeleženi pri $\geq 5\%$ bolnikov, zdravljenih s 5 mg saksagliptina, in pogosteje kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo, ali pri $\geq 2\%$ bolnikov zdravljenih s 5 mg saksagliptina, in $\geq 1\%$ pogosteje kot s placebo.

Neželeni učinki so naštetni po organskem sistemu in absolutni pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $1/1.000$), ali zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2 Pogostnost neželenih učinkov po organskih sistemih

Organski sistem	Pogostnost neželenih učinkov po shemi zdravljenja
Neželeni učinek	Saksagliptin z metforminom¹
Infekcijske in parazitske bolezni	
okužbe zgornjih dihal	pogosti
okužba sečil	pogosti
gastroenteritis	pogosti
sinuzitis	pogosti
nazofaringitis	pogosti ²
Bolezni živčevja	
glavobol	pogosti
Bolezni prebavil	
bruhanje	pogosti

¹Vključuje saksagliptin kot dodatek metforminu in začetno kombinacijo z metforminom.

²Samo med uvodno kombiniranim zdravljenjem.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj in spontana poročila iz obdobja trženja

Preglednica 3 prikazuje dodatne neželene učinke o katerih so poročali iz izkušenj v obdobju trženja saksagliptina. Pogostnosti temeljijo na izkušnjah iz kliničnih preskušanj.

Preglednica 3 Pogostnosti dodatnih neželenih učinkov po organskih sistemih

Organski sistem Neželeni učinek	Pogostnost neželenega učinka ¹
Bolezni prebavil	
navzea	pogosti
pankreatitis	občasni
zaprtost	neznana
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivostne reakcije ² (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	občasni
anafilaktična reakcija vključno z anafilaktičnim šokom (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	redki
Bolezni kože in podkožja	
angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	redki
dermatitis	občasni
pruritus	občasni
izpuščaj ²	pogosti
urtikarija	občasni
bulozni pemfigoid	neznana

¹ Ocene pogostnosti temeljijo na zbranih podatkih o samostojnem zdravljenju s saksagliptinom, kot dodatku k zdravljenju z metforminom in v uvodni kombinaciji z metforminom, kot dodatku k sulfonilsečnini in kot dodatku k tiazolidindionu v kliničnih preskušanjih.

² Ti učinki so bili prav tako ugotovljeni v kliničnih preskušanjih pred pridobitvijo dovoljenja za promet, vendar niso ustrezali kriterijem, podanim v Preglednici 2.

Rezultati preskušanja SAVOR

Preskušanje SAVOR je zajelo 8240 bolnikov, zdravljenih z 2,5 mg ali 5 mg saksagliptina enkrat na dan, in 8173 bolnikov, ki so prejeli placebo. Celotna incidenca neželenih učinkov je bila pri bolnikih, ki so v tem preskušanju prejeli saksagliptin, podobna kot pri prejemnikih placeba (72,5 % v primerjavi z 72,2 %).

Incidenca presojenih pankreatičnih dogodkov je bila v populaciji z namenom zdravljenja 0,3 % tako med bolniki, ki so prejeli saksagliptin, kot med tistimi, ki so prejeli placebo.

Incidenca preobčutljivostnih reakcij je bila 1,1 % tako pri bolnikih, ki so prejeli saksagliptin, kot pri tistih, ki so prejeli placebo.

Celotna incidenca zabeleženih hipoglikemij (vpisanih v dnevne dnevnik bolnikov) je bila 17,1 % med prejemniki saksagliptina in 14,8 % med prejemniki placeba. Odstotek preiskovancev, ki so med zdravljenjem poročali o hujši hipoglikemiji (ta je bila opredeljena kot dogodek, ki je zahteval pomoč druge osebe), je bil med prejemniki saksagliptina višji (2,1 %) kot med prejemniki placeba (1,6 %). Večje tveganje za vse hipoglikemije in hujše hipoglikemije, ugotovljeno med prejemniki saksagliptina, so imeli predvsem bolniki, ki so izhodiščno dobivali sulfonilsečnino, ne pa bolniki, ki so izhodiščno dobivali monoterapijo z insulinom ali metforminom. Večje tveganje za vse hipoglikemije in hujše hipoglikemije so ugotovili predvsem med preiskovanci, ki so imeli izhodiščno A1c < 7 %.

Zmanjšanje števila limfocitov so zabeležili pri 0,5 % bolnikov, zdravljenih s saksagliptinom, in pri 0,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Delež sprejemov v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja je bil v skupini s saksagliptinom večji (3,5 %) kot v skupini s placebom (2,8 %); nominalna statistična značilnost je bila v korist placeba [razmerje ogroženosti = 1,27, (95 % IZ 1,07, 1,51), p = 0,007]. Glejte tudi poglavje 5.1.

Opis izbranih neželenih učinkov

Spodaj so – po shemi zdravljenja – opisani neželeni učinki, za katere je raziskovalec ocenil, da so vsaj morda povezani z zdravilom, in so bili s 5 mg saksagliptina zabeleženi pri vsaj dveh bolnikih več kot med kontrolnimi.

Kot monoterapija: omotica (pogosto) in utrujenost (pogosto).

Kot dodatek metforminu: dispepsija (pogosto) in mialgija (pogosto).

Kot uvodna kombinacija z metforminom: gastritis (pogosto), artralgija* (občasno), mialgija (občasno) in erektilna disfunkcija (občasno).

Kot dodatek metforminu in sulfonilsečnini: omotica (pogosto), utrujenost (pogosto) in flatulenca (pogosto).

*O artralgiji so poročali tudi med nadzorom v obdobju trženja (glejte poglavje 4.4).

Hipoglikemija

Neželeni učinki hipoglikemije temeljijo na vseh poročilih o hipoglikemijah; sočasna meritev glukoze ni bila potrebna. Incidenca zabeleženih hipoglikemij s 5 mg saksagliptina v primerjavi s placebom kot dodatkom metforminu, je bila 5,8 % v primerjavi s 5 %. Incidenca zabeleženih hipoglikemij je bila 3,4 % med dotlej še nezdravljenimi bolniki, ki so dobili 5 mg saksagliptina in metformin, ter 4,0 % med bolniki, ki so dobili samo metformin. Kadar se je 5 mg saksagliptina uporabljalo kot dodatek k zdravljenju z insulinom (z ali brez metformina), je bila celokupna incidenca poročenih hipoglikemij 18,4 % in za placebo 19,9 %.

Če je bilo zdravilo uporabljeno kot dodatek metforminu v kombinaciji s sulfonilsečnino, je bila celotna incidenca opisanih hipoglikemij 10,1 % s 5 mg saksagliptina in 6,3 % s placebom.

Preiskave

V kliničnih študijah je bila incidenca laboratorijskih neželenih učinkov podobna pri bolnikih, ki so dobivali 5 mg saksagliptina, in pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Opazili so majhno zmanjšanje absolutnega števila limfocitov. V kumulativni analizi podatkov, kontroliranih s placebom, so v primerjavi s placebom ugotovili povprečno zmanjšanje absolutnega števila limfocitov za približno 100 celic/ μ l glede na izhodiščno povprečno absolutno število limfocitov, približno 2.200 celic/ μ l. Povprečno absolutno število limfocitov je ostalo stabilno med dnevno uporabo do 102. tedna. Zmanjšane števila limfocitov niso spremljali klinično pomembni neželeni učinki. Klinični pomen zmanjšanja števila limfocitov, v primerjavi s placebom, ni znan.

Metformin

Podatki iz kliničnih preskušanj in obdobja trženja

Preglednica 4 prikazuje neželene učinke po organskih sistemih in kategoriji pogostnosti. Kategorije pogostnosti temeljijo na informacijah, ki so na voljo iz Povzetka glavnih značilnosti metformina v Evropski Uniji.

Preglednica 4 Pogostnost neželenih učinkov metformina, ugotovljenih v kliničnih preskušanjih in iz obdobja trženja

Organski sistem	Pogostnost
Neželeni učinek	
Presnovne in prehranske motnje	
laktacidoza	zelo redki
pomanjkanje vitamina B12 ¹	zelo redki
Bolezni živčevja	
kovinski okus	pogosti
Bolezni prebavil	
gastrointestinalni simptomi ²	zelo pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
motnje delovanja jeter, hepatitis	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	
urtikarija, eritem, srbenje	zelo redki

¹ Dolgotrajno zdravljenje z metforminom je bilo povezano z zmanjšanjem absorpcije vitamina B12; to lahko zelo redko povzroči klinično pomembno pomanjkanje vitamina B12 (npr. megaloblastno anemijo).

² Gastrointestinalni simptomi, npr. navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba apetita, se najpogosteje pojavijo med uvedbo zdravljenja in večinoma spontano minejo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju z zdravilom Komboglyze ni.

Saksagliptin

Ugotovljeno je, da saksagliptin v peroralnih odmerkih do 400 mg na dan 2 tedna (to je 80-kratnik priporočenega odmerka) bolniki dobro prenašajo ter ne vpliva klinično pomembno na interval QTc ali srčno frekvenco. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje kot ga narekuje bolnikovo klinično stanje. Saksagliptin in njegov glavni presnovek je mogoče odstraniti s hemodializo (23 % odmerka v 4 urah).

Metformin

Velik čezmeren odmerek ali sočasna tveganja metformina lahko povzročijo laktacidozo. Laktacidoza je nujno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici. Najučinkovitejši način za odstranitev laktata in metformina je hemodializa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov
Oznaka ATC: A10BD10

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo Komboglyze je kombinacija dveh antihiperглиkemičnih učinkovin s komplementarnima mehanizmoma delovanja, ki izboljšata urejenost glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: saksagliptina, zaviralca dipeptidil peptidaze 4 (DPP4) in metforminijevega klorida, ki spada v skupino bigvanidov.

Saksagliptin

Saksagliptin je zelo močan (K_i: 1,3 nM), selektiven, reverzibilen in kompetitiven zaviralec DPP4. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je uporaba saksagliptina zavrla delovanje encima DPP4 za 24 ur. Po peroralni obremenitvi z glukozo je to zavrtje DPP4 povzročilo 2- do 3-kratno povečanje koncentracije aktivnih inkretinskih hormonov v obtoku (vključno z glukagonu podobnim peptidom-1 (GLP-1) in od glukoze odvisnim insulinotropnim polipeptidom (GIP)), zmanjšalo koncentracijo glukagona in povečalo od glukoze odvisno odzivnost celic beta, zaradi česar sta se povečali koncentracija insulina in C-peptida. Povečanje insulina iz pankreatičnih celic beta in zmanjšanje glukagona iz pankreatičnih celic alfa sta bili povezani z manjšo koncentracijo glukoze na tešče in manjšim porastom glukoze po peroralni obremenitvi z glukozo ali po obroku. Saksagliptin izboljša urejenost glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, tako da zmanjša koncentracijo glukoze na tešče in postprandialno.

Metformin

Metformin je bigvanid z antihiperглиkemičnimi učinki, ki zmanjšuje bazalno in postprandialno glukozo v plazmi. Ker ne spodbuja izločanja insulina, ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje preko treh mehanizmov:

- z zavrtjem glukoneogeneze in glikogenolize v mišicah zmanjšuje nastajanje glukoze v jetrih.
- zmerno poveča občutljivost za insulin in tako izboljša periferni privzem in uporabo glukoze.
- upočasni absorpcijo glukoze iz črevesa.

Metformin spodbuja znotrajcelično sintezo glikogena z delovanjem na glikogen-sintazo. Metformin poveča transportno kapaciteto specifičnih vrst membranskih transporterjev glukoze (GLUT-1 in GLUT-4).

Pri človeku metformin (neodvisno od svojega vpliva na glikemijo) ugodno vpliva na presnovo lipidov. To je bilo v terapevtskih odmerkih dokazano v kontroliranih srednjeročnih in dolgoročnih kliničnih študijah: metformin zmanjša koncentracijo celotnega holesterola, holesterola LDL in trigliceridov.

Klinična učinkovitost in varnost

V randomiziranih, kontroliranih, dvojno slepih kliničnih preskušanjih (vključno z izkušnjami med obdobjem razvoja in po začetku trženja zdravila) je saksagliptin prejelo več kot 17000 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2.

Saksagliptin v kombinaciji z metforminom za urejenost glikemije

Sočasna uporaba saksagliptina in metformina je bila raziskana pri sladkornih bolnikih tipa 2, neustrezno urejenih s samim metforminom, in pri bolnikih, ki dotlej še niso prejeli zdravila, a so bili nezadostno urejeni samo z dieto in telesno dejavnostjo. Zdravljenje s 5 mg saksagliptina enkrat na dan je klinično pomembno in statistično značilno izboljšalo hemoglobin A1c (HbA1c), glukozo v plazmi na tešče in postprandialno glukozo v primerjavi s placebom v kombinaciji z metforminom (začetno ali dodatno zdravljenje). Zmanjšanje A1c so ugotovili tudi po podskupinah, vključno po spolu, starosti, rasi in izhodiščnem indeksu telesne mase (ITM). Zmanjšanje telesne mase v terapevtskih skupinah, ki so dobivale saksagliptin v kombinaciji z metforminom, je bilo podobno kot v skupinah, ki so dobivale samo metformin. Kombinacija saksagliptina in metformina v primerjavi s samim metforminom ni bila povezana z značilnimi spremembami serumskih lipidov na tešče od izhodišča.

Saksagliptin kot dodatek k zdravljenju z metforminom

Opravljen je bil 24-tedenski, s placebom kontrolirani študija dodatka k metforminu za oceno učinkovitosti in varnosti saksagliptina v kombinaciji z metforminom pri bolnikih, ki s samim metforminom glikemije niso imeli dovolj urejene (HbA1c od 7-10 %). Saksagliptin (n = 186) je HbA1c, glukozo v plazmi na tešče in postprandialno glukozo izboljšal značilno bolj kot placebo (n = 175). Izboljšanja HbA1c, postprandialne glukoze in glukoze v plazmi na tešče so se ohranila do 102. tedna po zdravljenju s 5 mg saksagliptina v kombinaciji z metforminom. Po 102 tednih je bila sprememba HbA1c s 5 mg saksagliptina in metforminom (n = 31) v primerjavi s placebom in metforminom (n = 15) -0,8 %.

Saksagliptin dvakrat na dan kot dodatek k zdravljenju z metforminom

Pri bolnikih, ki so imeli med monoterapijo z metforminom nezadostno urejeno glikemijo (HbA1c 7-10 %), je bila opravljena 12-tedenska, s placebom kontrolirana, študija za oceno učinkovitosti in varnosti 2,5 mg saksagliptina dvakrat na dan v kombinaciji z metforminom. Po 12 tednih je bilo povprečno zmanjšanje HbA1c od izhodišča v skupini s saksagliptinom (n = 74) večje kot v skupini s placebom (n = 86) (saksagliptin: -0,6 %, placebo: -0,2 %; razlika -0,34 % za povprečni izhodiščni HbA1c, ki je bil v skupini s saksagliptinom 7,9 % in v skupini s placebom 8,0 %) in izrazitejše zmanjšanje FPG (-13,73 mg/dl v primerjavi z -4,22 mg/dl vendar brez statistične pomembnosti (p = 0,12, 95 % [-21,68; 2,66])).

Dodatek saksagliptina metforminu v primerjavi z dodatkom sulfonilsečnine metforminu

Opravljen je bil 52-tedenski študija za oceno učinkovitosti in varnosti 5 mg saksagliptina v kombinaciji z metforminom (428 bolnikov) v primerjavi s sulfonilsečnino (glipizid, 5 mg s prilagajanjem po potrebi do 20 mg, povprečni odmerek 15 mg) v kombinaciji z metforminom (430 bolnikov) pri 858 bolnikih, ki so imeli med prejetjem samega metformina neustrezno urejeno glikemijo (HbA1c 6,5-10 %). Povprečni odmerek metformina je bil v obeh terapevtskih skupinah približno 1900 mg. Po 52 tednih so v analizi skupin po protokolu s saksagliptinom in glipizidom ugotovili podobno povprečno zmanjšanje vrednosti HbA1c v primerjavi z izhodiščem (0,7 % v prvi

skupini v primerjavi z -0,8 % v drugi skupini, povprečni izhodiščni HbA1c je bil v obeh skupinah 7,5 %). Analiza z-namenom-zdravljenja je pokazala skladne rezultate. Zmanjšanje glukoze v plazmi na tešče je bilo v skupini s saksagliptinom nekoliko manjše in v prvih 24 tednih študije so zabeležili več prekinitev zdravljenja (3,5 % v prim. z 1,2 %) zaradi neučinkovitosti na podlagi glukoze v plazmi na tešče kot merila. Saksagliptin je bil povezan tudi z značilno manjšim deležem hipoglikemij (3 %; 19 dogodkov pri 13 osebah) kot glipizid (36,3 %; 750 dogodkov pri 156 bolnikih). Bolnikom, zdravljenim s saksagliptinom, se je telesna masa, v primerjavi z izhodiščem, značilno zmanjšala, zdravljenim z glipizidom pa se je povečala (-1,1 kg v primerjavi s +1,1 kg).

Dodatek saksagliptina metforminu v primerjavi z dodatkom sitagliptina metforminu

Opravljen je bila 18-tedenska študija za oceno učinkovitosti in varnosti 5 mg saksagliptina v kombinaciji z metforminom (403 bolniki) v primerjavi s 100 mg sitagliptina v kombinaciji z metforminom (398 bolnikov) pri 801 bolniku z neustrezno urejeno glikemijo med prejetjem samega metformina. Po 18 tednih je bil saksagliptin neinferoren sitagliptinu, kar zadeva povprečno znižanje HbA1c v primerjavi z izhodiščem, in sicer tako v analizi nabora po protokolu kot v analizi polnega nabora. V primarni analizi po protokolu se je HbA1c v primerjavi z izhodiščem s saksagliptinom znižal za -0,5 % (povprečje in mediana) in s sitagliptinom za -0,6 % (povprečje in mediana). Potrditvena analiza polnega nabora je pokazala za saksagliptin povprečno zmanjšanje za -0,4 % in za sitagliptin za -0,6 %; mediano zmanjšanje je bilo v obeh skupinah -0,5 %.

Saksagliptin v kombinaciji z metforminom kot uvodno zdravljenje

Opravljen je bila 24-tedenska študija za oceno učinkovitosti in varnosti 5 mg saksagliptina v kombinaciji z metforminom kot uvodnim kombiniranim zdravljenjem pri bolnikih, ki še niso dobivali zdravil in so imeli nezadostno urejeno glikemijo (HbA1c 8-12 %). Začetno zdravljenje s kombinacijo 5 mg saksagliptina in metforminom (n = 306) je izboljšalo HbA1c, glukozo v plazmi na tešče in postprandialno glukozo značilno bolj kot začetna monoterapija s saksagliptinom (n = 317) ali metforminom (n = 313). Zmanjšanje HbA1c od izhodišča do 24. tedna so opazili v vseh ocenjenih podskupinah, določenih glede na izhodiščni HbA1c; večja zmanjšanja so ugotovili pri bolnikih, ki so imeli izhodiščni HbA1c ≥ 10 % (glejte preglednico 3). Izboljšanja HbA1c, postprandialne glukoze in glukoze v plazmi na tešče so se po uvodnem zdravljenju s 5 mg saksagliptina v kombinaciji z metforminom ohranila do 76. tedna. Po 76 tednih je bila sprememba HbA1c s 5 mg saksagliptina in metforminom (n = 177) v primerjavi z metforminom in placebom (n = 147) -0,5 %.

Saksagliptin kot dodatek zdravljenju z insulinom (z ali brez metformina)

V 24-tedenski, randomizirani, dvojno-slepi, s placebom kontrolirani študiji je sodelovalo 455 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 z namenom oceniti učinkovitost in varnost saksagliptina v kombinaciji s stabilnim odmerkom insulina (povprečno izhodišče: 54,2 enoti) pri bolnikih z neustrezno urejeno glikemijo (HbA1c ≥ 7.5 % in ≤ 11 %) z zgolj insulinom (n = 141) ali z insulinom v kombinaciji s stabilnim odmerkom metformina (n = 314). Dodatek 5 mg saksagliptina insulinu, z ali brez metformina, je po 24 tednih povzročilo značilna izboljšanja HbA1c in PPG v primerjavi s placebom kot dodatkom insulinu, z ali brez metformina. Podobna zmanjšanja HbA1c v primerjavi s placebom so bila dosežena pri bolnikih, ki so prejeli 5 mg saksagliptina kot dodatek insulinu, ne glede na uporabo metformina (-0,4 % za obe podskupini). Izboljšanja so se glede na izhodiščni HbA1c v skupini s saksagliptinom kot dodatkom insulinu, v primerjavi s skupino s placebom kot dodatkom insulinu, z ali brez metformina, ohranila do 52. tedna. Sprememba HbA1c v skupini s saksagliptinom (n = 244) je bila v 52. tednu v primerjavi s placebom (n = 124) -0,4 %.

Dodatek saksagliptina kombiniranemu zdravljenju z metforminom in sulfonilsečnino

Skupno 257 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 je sodelovalo v 24-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji za oceno učinkovitosti in varnosti saksagliptina (5 mg enkrat na dan) v kombinaciji z metforminom in sulfonilsečnino (SU - *sulphonylurea*) pri bolnikih z nezadostno urejeno glikemijo (HbA1c ≥ 7 % in ≤ 10 %). Saksagliptin (n = 127) je HbA1c in postprandialno glukozo izboljšal značilno bolj kot placebo (n = 128). Sprememba HbA1c s saksagliptinom v primerjavi s placebom je bila -0,7 % 24. teden.

Dodatek saksagliptina zdravljenju s kombinacijo dapagliflozin + metformin

24-tedenska randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je primerjala 5 mg saksagliptina in placebo kot dodatek zdravljenju pri bolnikih, ki so imeli med zdravljenjem z dapagliflozinom (zaviralec SGLT2) in metforminom HbA1c od 7 do 10,5 %. Bolniki, ki so dokončali začetno 24-tedensko obdobje študije, so lahko vstopili v kontrolirano 28-tedensko dolgoročno podaljšanje študije (52 tednov).

Bolniki, ki so dobili saksagliptin kot dodatek dapagliflozinu in metforminu (n = 153), so imeli po 24 tednih statistično značilno (vrednost $p < 0,0001$) nižji HbA1c kot bolniki, ki so kot dodatek dapagliflozinu in metforminu dobili placebo (n = 162) (glejte preglednico 5). Učinek na HbA1c, opažen po 24 tednih, se je ohranil tudi po 52 tednih. Profil varnosti saksagliptina, dodanega dapagliflozinu in metforminu med dolgoročnim obdobjem zdravljenja, je bil skladen z značilnostmi, opaženimi v 24-tedenskem obdobju te študije ter v preskušanju, v katerem so saksagliptin in dapagliflozin sočasno uporabili kot dodatek zdravljenju bolnikov, ki so prejeli metformin (opisano spodaj).

Delež bolnikov, ki so dosegli HbA1c < 7 %

Delež bolnikov, ki so po 24 tednih dosegli HbA1c < 7,0 %, je bil v skupini, ki je prejela kombinacijo 5 mg saksagliptina ter dapagliflozina in metformina, večji (35,3 %; 95 % IZ: 28,2, 42,4) kot v skupini, ki je prejela kombinacijo placeba ter dapagliflozina in metformina (23,1 %; 95 % IZ: 16,9, 29,3). Učinek na HbA1c, opažen po 24 tednih, se je ohranil tudi po 52 tednih.

Preglednica 5 Ključni rezultati o učinkovitosti v s placebom kontrolirani študiji kombiniranega zdravljenja s saksagliptinom in metforminom

	Povprečni izhodiščni HbA1c (%)	Povprečna sprememba ¹ od izhodiščnega HbA1c (%)	Na placebo korigirana povprečna sprememba HbA1c (%) (95 % IZ)
Študije s saksagliptinom kot dodatkom/uvodno kombinacijo z metforminom			
24 tednov			
saksagliptin 5 mg dnevno kot dodatek metforminu; študija CV181014 (n = 186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ²
saksagliptin 5 mg dnevno v uvodni kombinaciji z metforminom; študija CV181039 ³			
Celotna populacija (n = 306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁴
Izhodiščni HbA1c ≥ 10 % stratum (n = 107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) ⁵
12 tednov			
saksagliptin 2.5 mg dvakrat dnevno kot dodatek metforminu; študija CV181080 (n = 74)	7,9	-0,6	-0.3 (-0,6, -0,1) ⁶
Študije s saksagliptinom kot dodatkom/kombinacijo z dodatnimi zdravljenji			
Dodatek k insulinu (+/- metformin)			
saksagliptin 5 mg dnevno; študija CV181057:			
Celotna populacija (n = 300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) ²
24 tednov			
Dodatek 5 mg saksagliptina na dan kombinaciji metformina in sulfonilsečnine; študija D1680L00006 (n = 257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9, -0,5) ²
Dodatek 5 mg saksagliptina na dan kombinaciji metformina in dapagliflozina; študija CV181168 (n = 315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5,-0,2) ⁷

n = randomizirani bolniki (primarna analiza učinkovitosti z-namenom-zdravljenja).

¹ Korigirana povprečna sprememba od izhodišča, korigirana za izhodiščno vrednosti (ANCOVA).

² p < 0,0001 v primerjavi s placebom.

³ Odmerek metformina so povečevali od 500 do 2000 mg na dan, kot je bolnik prenesel.

⁴ Povprečna sprememba HbA1c je razlika med skupinama s kombinacijo 5 mg saksagliptina in metforminom ter z metforminom samim (p < 0,0001).

⁵ Povprečna sprememba HbA1c je razlika med skupinama s kombinacijo 5 mg saksagliptina in metforminom ter z metforminom samim.

⁶ p-vrednost = 0,0063 (primerjava med skupinami je značilna pri $\alpha = 0,05$).

⁷ Povprečna sprememba HbA1c je razlika med skupinama saksagliptin 5 mg + dapagliflozin + metformin in dapagliflozin + metformin (p < 0.0001).

Dodatek saksagliptina in dapagliflozina zdravljenju z metforminom

V tem 24-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, z učinkovino kontroliranim preskušanjem je sodelovalo skupaj 534 odraslih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki glikemije niso imeli ustrezno urejene s samim metforminom (HbA1c od 8 do 12 %). V preskušanju je bila primerjana kombinacija saksagliptina in dapagliflozina, ki je bila sočasno dodana metforminu, s saksagliptinom ali dapagliflozinom, ki je bil dodan metforminu. Bolnike so randomizirali v eno od treh dvojno slepih terapevtskih skupin, tako da so prejeli 5 mg saksagliptina in 10 mg dapagliflozina, dodanih metforminu, ali 5 mg saksagliptina in placebo, dodana metforminu, ali 10 mg dapagliflozina in placebo, dodana metforminu.

Po 24 tednih je skupina, ki je prejela saksagliptin in dapagliflozin, dosegla značilno večje zmanjšanje HbA1c kot skupina zgolj s saksagliptinom ali skupina zgolj z dapagliflozinom (glejte preglednico 6).

Preglednica 6 HbA1c po 24 tednih v študiji, kontrolirani z učinkovino, ki je primerjala kombinacijo saksagliptina in dapagliflozina, dodano metforminu, s saksagliptinom ali dapagliflozinom, dodanem metforminu.

Parameter učinkovitosti	5 mg saksagliptina + 10 mg dapagliflozina + metformin N = 179 ²	5 mg saksagliptina + metformin N = 176 ²	10 mg dapagliflozina + metformin N = 179 ²
HbA1c (%) 24. teden¹			
Izhodišče (povprečje)	8,93	9,03	8,87
Sprememba od izhodišča (prilagojeno povprečje ³) (95 % interval zaupanja [IZ])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Razlika v primerjavi s kombinacijo saksagliptin + metformin (prilagojeno povprečje ³) (95 % IZ)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Razlika v primerjavi s kombinacijo dapagliflozin + metformin (prilagojeno povprečje ³) (95 % IZ)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹ LPM = longitudinalne ponovljene meritve (z uporabo vrednosti pred reševalnim ukrepanjem).

² Randomizirani in zdravljeni bolniki z izhodiščno in vsaj še eno poizhodiščno meritvijo učinkovitosti.

³ Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost.

⁴ Vrednost p < 0,0001.

⁵ Vrednost p = 0,0166.

Delež bolnikov, ki so dosegli HbA1c < 7 %

V skupini s kombinacijo saksagliptina in dapagliflozina je HbA1c manj kot 7 % doseglo 41,4 % (95 % IZ: 34,5, 48,2) bolnikov; v skupini s saksagliptinom je bilo takih bolnikov 18,3 % (95 % IZ: 13,0, 23,5) in v skupini z dapagliflozinom 22,2 % (95 % IZ: 16,1, 28,3).

Preskušanje SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus - Thrombolysis in Myocardial Infarction - Ocena žilnih izidov, zabeleženih pri bolnikih s sladkorno boleznijo ob saksagliptinu) - tromboza in miokardni infarkt

Preskušanje SAVOR je bilo preskušanje kardiovaskularnih izidov pri 16.492 bolnikih s HbA1c $\geq 6,5$ % in < 12 % (12.959 z ugotovljeno kardiovaskularno boleznijo in 3.533 takšnih, ki so imeli le več dejavnikov tveganja), randomiziranih na saksagliptin (n = 8.280) ali placebo (n = 8.212), dodana regionalnemu standardnemu zdravljenju, glede HbA1c in kardiovaskularnih dejavnikov tveganja. Populacija v študiji je zajela bolnike, stare ≥ 65 let (n = 8.561) in ≥ 75 let (n = 2.330), z normalnim delovanjem ledvic ali blago okvaro ledvic (n = 13.916) ter tudi zmerno (n = 2.240) ali hudo (n = 336) okvaro ledvic.

Primarni opazovani dogodek varnosti (neinferiornosti) in učinkovitosti (superiornosti) je bil sestavljen opazovani dogodek, ki je obsegal čas do prvega pojava katerega od naslednjih hudih neželenih kardiovaskularnih dogodkov: kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida.

Po povprečno 2-letnem spremljanju je preskušanje doseglo svoj primarni opazovani dogodek varnosti in je dokazalo, da saksagliptin, dodan trenutnemu osnovnemu zdravljenju, v primerjavi s placebom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ne poveča tveganja za pojav kardiovaskularnega dogodka.

Ugotovili niso nobene koristi ne glede MACE ne glede umrljivosti zaradi vseh vzrokov.

Preglednica 7 Primarni in sekundarni klinični opazovani dogodki po terapevtski skupini v študiji SAVOR*

Opazovani dogodek	Saksagliptin (N = 8280)		Placebo (N = 8212)		Razmerje ogroženosti (95 % IZ) [†]
	Preiskovanci z dogodki n (%)	Dogodki na 100 bolnik-let	Preiskovanci z dogodki n (%)	Dogodki na 100 bolnik-let	
Primarni sestavljeni opazovani dogodek: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) ^{‡,§,#}
Sekundarni sestavljeni opazovani dogodek: MACE plus	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) [¶]
Umrljivost zaradi vseh vzrokov	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) [¶]

* Populacija z namenom zdravljenja

† Razmerje ogroženosti, prilagojeno za kategorijo delovanja ledvic izhodiščno in za izhodiščno tveganje za kardiovaskularno bolezen.

‡ Vrednost p za neinferiornost < 0,001 (na podlagi razmerja ogroženosti < 1,3) v primerjavi s placebom.

§ Vrednost p za superiornost = 0,99 (na podlagi razmerja ogroženosti < 1,0) v primerjavi s placebom.

Dogodki so se skozi čas kopičili stalno in deleži dogodkov se s saksagliptinom in placebom skozi čas niso občutno razhajali.

¶ Značilnost ni testirana.

Delež enega elementa sekundarnega sestavljenega opazovanega dogodka, sprejemov v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja, je bil v skupini s saksagliptinom večji (3,5 %) kot v skupini s placebom (2,8 %); nominalna statistična značilnost je bila v korist placeba [razmerje ogroženosti = 1,27, (95 % IZ 1,07, 1,51), p = 0,007]. Klinično pomembnih napovednih dejavnikov večjega relativnega tveganja ob zdravljenju s saksagliptinom ni bilo mogoče dokončno ugotoviti. Bolnike z večjim tveganjem za sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja je bilo mogoče (ne glede na prejeto zdravljenje) prepoznati po znanih dejavnikih tveganja za srčno popuščanje, npr. po izhodiščni anamnezi srčnega popuščanja ali okvarjenem delovanju ledvic. Vendar pa bolniki z izhodiščno anamnezo srčnega popuščanja ali okvaro delovanja ledvic, ki so prejeli saksagliptin, v primerjavi s placebom niso imeli večjega relativnega tveganja za primarni ali sekundarni sestavljeni opazovani dogodek ali za umrljivost zaradi vseh vzrokov.

Drug sekundarni opazovani dogodek, umrljivost zaradi vseh vzrokov, se je v skupini s saksagliptinom pojavil v 5,1 % in v skupini s placebom v 4,6 % (glejte preglednico 7). Srčno-žilne smrti so bile med terapevtskima skupinama uravnotežene. Obstajalo je številsko neravnovesje smrti zaradi drugih vzrokov, kot so srčno-žilni, in sicer z več dogodki v skupini s saksagliptinom (1,8 %) kot v skupini s placebom (1,4 %) [razmerje ogroženosti 1,27, (95 % IZ: 1,00, 1,62), p = 0,051].

V eksplorativni analizi je bil A1c s saksagliptinom nižji kot s placebom.

Metformin

Prospektivna randomizirana študija (UKPDS) je ugotovila dolgoročne koristi intenzivnega obvladovanja glukoze v krvi pri sladkorni bolezni tipa 2. Analiza rezultatov pri pretežkih bolnikih, ki so po neuspehu same diete dobivali metformin, je pokazala:

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za vse zaplete sladkorne bolezni v skupini z metforminom (29,8 dogodka/1.000 bolnik-let) v primerjavi z dieto samo (43,3 dogodka/1.000 bolnik-let), p = 0,0023, ter v primerjavi s kombiniranimi skupinama monoterapije s sulfonilsečnino ali insulinom (40,1 dogodka/1.000 bolnik-let), p = 0,0034.

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja umrljivosti, povezane s sladkorno boleznijo: metformin 7,5 dogodka/1.000 bolnik-let, dieta sama 12,7 dogodka/1.000 bolnik-let, $p = 0,017$.
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja celotne umrljivosti: metformin 13,5 dogodka/1.000 bolnik-let v primerjavi z dieto samo 20,6 dogodka/1.000 bolnik-let ($p = 0,011$) in v primerjavi s kombiniranimi skupinama monoterapije s sulfonilsečnino ali insulinom 18,9 dogodka/1.000 bolnik-let, ($p = 0,021$);
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja miokardnega infarkta: metformin 11 dogodkov/1.000 bolnik-let, dieta sama 18 dogodkov/1.000 bolnik-let ($p = 0,01$).

Starejša populacija

V študiji SAVOR sta se učinkovitost in varnost v podskupinah starejših od 65 in starejših od 75 let skladali s tistima v celotni študijski populaciji.

Študija GENERATION je bila 52-tedenska študija urejenosti glikemije pri 720 starejših bolnikih, povprečno starih 72,6 let; 433 bolnikov (60,1 %) je bilo starih < 75 let, 281 bolnikov (39,9 %) pa je bilo starih ≥ 75 let. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so dosegli HbA1c < 7 % brez potrjene ali hude hipoglikemije. Odstotek takšnih bolnikov se ni razlikoval: primarni opazovani dogodek je doseglo 37,9 % prejemnikov saksagliptina in 38,2 % prejemnikov glimepirida. Ciljni HbA1c 7,0 % je dosegel manjši delež bolnikov v skupini s saksagliptinom (44,7 %) kot v skupini z glimepiridom (54,7 %). Potrjeno ali hudo hipoglikemijo je imel manjši delež bolnikov v skupini s saksagliptinom (1,1 %) kot v skupini z glimepiridom (15,3 %).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Komboglyze za vse skupine pediatrične populacije v povezavi s sladkorno boleznijo tipa 2 (glejte poglavje 4.2 za informacije o uporabi pri otrocih).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Rezultati bioekvivalenčnih študij pri zdravih osebah so pokazali, da je kombinacija učinkovin v tableti Komboglyze bioekvivalentna sočasni uporabi ustreznih odmerkov saksagliptina in metforminijevega klorida v ločenih tabletah.

Naslednje navedbe temeljijo na farmakokinetičnih lastnostih posameznih učinkovin zdravila Komboglyze.

Saksagliptin

Farmakokinetika saksagliptina in njegovega glavnega presnovka sta bili pri zdravih preiskovancih in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 podobni.

Absorpcija

Saksagliptin se je po peroralni uporabi na tešče hitro absorbiral; največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) je dosegel v 2 urah, njegov glavni presnovek pa v 4 urah (t_{max}). Vrednosti C_{max} in AUC saksagliptina in njegovega glavnega presnovka so naraščale sorazmerno povečevanju odmerka saksagliptina; to sorazmernost odmerku so opazili v odmerkih do 400 mg. Po enkratnem peroralnem odmerku 5 mg saksagliptina pri zdravih preiskovancih je bila AUC saksagliptina 78 ng·h/ml in njegovega glavnega presnovka 214 ng·h/ml. Ustrezni vrednosti C_{max} v plazmi sta bili 24 ng/ml in 47 ng/ml. Intraindividualna koeficienta variacije za C_{max} in AUC saksagliptina sta bila manj kot 12 %.

Saksagliptin zaradi svoje velike moči, velike afinitete in obsežne vezave na aktivno mesto zavre plazemsko aktivnost DPP4 za vsaj 24 ur po peroralni uporabi.

Medsebojno delovanje s hrano

Pri zdravih prostovoljcih je hrana razmeroma zmerno vplivala na farmakokinetiko saksagliptina. Uporaba s hrano (zelo masten obrok) ni spremenila C_{max} saksagliptina, njegovo AUC pa je, v primerjavi z uporabo na tešče, povečala za 27 %. Čas, v katerem je saksagliptin dosegel C_{max} (t_{max}), se

je ob zaužitju s hrano podaljšal za približno 0,5 ure v primerjavi s stanjem na tešče. Teh sprememb niso ocenili kot klinično pomembne.

Porazdelitev

Vezava saksagliptina in njegovega glavnega presnovka na beljakovine v človeškem serumu je *in vitro* zanemarljiva. Zato ni pričakovati, da bi spremembe v koncentraciji beljakovin v krvi pri različnih bolezenskih stanjih (npr. okvari ledvic ali jeter) spremenile odstranjevanje saksagliptina.

Biotransformacija

Biotransformacija saksagliptina poteka predvsem prek citokroma P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Tudi glavni presnovek saksagliptina je selektiven, reverzibilen, kompetitiven zaviralec DPP4, pol tako močan kot saksagliptin.

Izločanje

Povprečni plazemski končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) saksagliptina je 2,5 ure in njegovega glavnega presnovka 3,1 ure, povprečni $t_{1/2}$ plazemskega zavrtja DPP4 pa je 26,9 ure. Saksagliptin se odstrani po ledvični in jetrni poti. Po enkratnem odmerku 50 mg ^{14}C -saksagliptina se je 24 % odmerka izločilo v urinu kot saksagliptin, 36 % kot njegov glavni presnovek in 75 % kot celotna radioaktivnost. Povprečni ledvični očistek saksagliptina (~230 ml/min) je bil večji kot povprečna ocenjena hitrost glomerularne filtracije (~120 ml/min), kar kaže določeno mero aktivnega ledvičnega izločanja. Za glavni presnovek so bile vrednosti ledvičnega očistka primerljive ocenjeni hitrosti glomerularne filtracije. Skupno 22 % uporabljene radioaktivnosti se je pojavilo v blatu; to predstavlja delež odmerka saksagliptina, izločenega v žolč in/ali neabsorbiranega iz prebavil.

Linearnost

C_{\max} in AUC saksagliptina in njegovega glavnega presnovka sta naraščali sorazmerno odmerku saksagliptina. Med večkratnim odmerjanjem enkrat na dan pri nobenem od odmerkov ni prišlo do upoštevanja vrednega kopičenja saksagliptina ali njegovega glavnega presnovka. Med 14-dnevno uporabo saksagliptina v odmerkih od 2,5 mg do 400 mg enkrat na dan, niso ugotovili odvisnosti očistka saksagliptina ali njegovega glavnega presnovka bodisi od odmerka bodisi od časa.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Za primerjalno oceno farmakokinetike 10 mg peroralnega odmerka saksagliptina pri preiskovancih z različno stopnjo kronične okvare ledvic in pri preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic je bila opravljena odprta študija s posamičnim odmerkom. Študija je zajela bolnike, pri katerih so okvaro ledvic na podlagi očistka kreatinina razvrstili kot blago (GFR približno ≥ 45 do < 90 ml/min), zmerno (GFR približno ≥ 30 do < 45 ml/min) ali hudo (GFR približno < 30 ml/min). V primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic je bila pri bolnikih z blago okvaro ledvic izpostavljenost saksagliptinu 1,2-krat večja in izpostavljenost BMS-510849 1,7-krat večja, z zmerno okvaro ledvic 1,4-krat oz. 2,9-krat večja ter s hudo okvaro ledvic 2,1-krat oz. 4,5-krat večja.

Okvara jeter

V primerjavi z zdravimi osebami je bila pri bolnikih z blago okvaro jeter (stopnja A po Child-Pughu) izpostavljenost saksagliptinu 1,1-krat večja in izpostavljenost BMS-510849 22 % manjša, z zmerno okvaro jeter (stopnja B po Child-Pughu) 1,4-krat večja oz. 7 % manjša ter s hudo okvaro jeter (stopnja C po Child-Pughu) 1,8-krat večja oz. 33 % manjša.

Starejši (≥ 65 let)

Starejši bolniki (65-80 let) so imeli AUC saksagliptina približno 60 % večji kot pa mladi bolniki (18-40 let). To ni ocenjeno kot klinično pomembno, zato prilagoditev odmerka tega zdravila zgolj na podlagi starosti ni potrebna.

Metformin

Absorpcija

Po peroralni uporabi metformina je t_{max} dosežen v 2,5 ure. Absolutna biološka uporabnost tablete 500 mg metformina je pri zdravih preiskovancih približno 50-60 %. Po peroralnem odmerku znaša neabsorbirani delež, ki se pojavi v blatu, od 20 do 30 %.

Po peroralni uporabi je absorpcija saturabilna in nepopolna. Domnevajo, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna. Ob običajnih odmerkih in odmernih shemah metformina je koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja v plazmi dosežena v 24 do 48 urah in je na splošno manjša od 1 µg/ml. Največja koncentracija metformina v plazmi (C_{max}) v kontroliranih kliničnih preskušanjih, tudi ob največjih odmerkih, ni preseгла 4 µg/ml.

Medsebojno delovanje s hrano

Hrana zmanjša absorpcijo metformina in jo rahlo upočasni. Po uporabi 850 mg odmerka so ugotovili 40 % manjšo največjo koncentracijo v plazmi, 25 % zmanjšanje AUC in 35-minutno podaljšanje časa do največje koncentracije v plazmi. Klinični pomen tega zmanjšanja ni znan.

Porazdelitev

Vezava na beljakovine v plazmi je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša od največje koncentracije v plazmi in se pojavi ob približno istem času. Rdeče krvne celice najverjetneje predstavljajo sekundarni razdelek porazdelitve. Povprečni V_d je bil med 63 in 276 l.

Biotransformacija

Metformin se nespremenjen izloči v urinu. Pri človeku niso identificirali nobenih presnovkov.

Izločanje

Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min, kar kaže, da se metformin izloča z glomerulno filtracijo in tubularno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je navidezni končni eliminacijski razpolovni čas približno 6,5 ure. Če je delovanje ledvic okvarjeno, se ledvični očistek zmanjša sorazmerno z očistkom kreatinina. Eliminacijski razpolovni čas se tako podaljša, kar povzroči povečanje koncentracije metformina v plazmi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Sočasna uporaba saksagliptina in metformina

S kombinacijo saksagliptina in metformina so bile izvedene 3-mesečna študija pri psih in študije embriofetalnega razvoja pri podganah in kuncih.

Saksagliptin in metformin, sočasno uporabljena pri brejih podganah in kuncih med obdobjem organogeneze, nista bila niti pri eni niti pri drugi vrsti embrioletalna ali teratogena, če sta bila preskušana v odmerkih, ki so povzročili sistemsko izpostavljenost (AUC) do 100- in 10 krat tolikšno kot največja priporočena odmerka za človeka (RHD; 5 mg za saksagliptin in 2000 mg za metformin) pri podganah in 249 in 1,1-krat tolikšno kot največja RHD pri kuncih. Pri podganah so bili blažji razvojni toksični učinki omejeni na večjo incidenco zapoznele osifikacije ("valovita rebra"); spremljajoči toksični učinki na samice-matere so bili omejeni na zmanjšanje telesne mase za 5-6 % od 13. do 18. dne gestacije ter na s tem povezano manjše uživanje hrane pri samicah. Pri kuncih so številne samice-matere sočasno uporabo slabo prenašale in je povzročila smrt, moribundnost ali splav. Toda med preživelimi samicami z ocenljivimi legli, je bila maternalna toksičnost omejena na mejno zmanjšanje telesne mase od 21. do 29. dne gestacije; spremljajoči razvojni toksični učinki pri teh leglih so bili omejeni na 7 % zmanjšanje telesne mase plodov in majhno incidenco zapoznele osifikacije plodove hoidne kosti.

S kombinacijo saksagliptina in metformina je bila opravljena 3-mesečna študija pri psih. Pri AUC ob izpostavljenosti, ki je za saksagliptin znašala 68-kratnik, za metformin pa 1,5-kratnik RHD, niso opazili toksičnosti kombinacije.

Študije na živalih za oceno kancerogenosti, mutagenosti ali okvare plodnosti kombinacije učinkovin v zdravilu Komboglyze niso bile izvedene. Naslednji podatki temeljijo na izsledkih študij s saksagliptinom in metforminom posamezno.

Saksagliptin

Pri opicah cynomolgus je saksagliptin v odmerkih ≥ 3 mg/kg/dan povzročil reverzibilne spremembe (kraste, razjede in nekroze) na koži okončin (rep, prsti, modnik in/ali nos). Raven brez učinka (NOEL) za te spremembe je 1-kratna človeška izpostavljenost saksagliptinu in 2-kratna človeška izpostavljenost njegovemu glavnemu presnovku, dosežena s priporočenim odmerkom (RHD) za človeka 5 mg na dan.

Klinični pomen kožnih sprememb ni znan, vendar v kliničnih preskušanjih pri človeku niso opazili klinično primerljivih kožnih sprememb pri opicah.

Pri vseh preskušanih živalskih vrstah so ob izpostavljenostih, ki so se začele s 7-krat tolikšno izpostavljenostjo kot je RHD, opazili imunske spremembe: minimalno, neprogresivno limfoidno hiperplazijo v vranici, bezgavkah in kostnem mozgu, brez neželenih posledic.

Saksagliptin je pri psih povzročil toksične učinke v prebavilih, vključno s krvavim ali mukoidnim blatom ter enteropatijo pri večjih odmerkih; NOEL je bila 4-kratnik človeške izpostavljenosti saksagliptinu in 2-kratnik človeške izpostavljenosti njegovemu glavnemu presnovku ob RHD.

Saksagliptin ni bil genotoksičen v konvencionalni skupini študij genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo*. V dveletnih preskušanjih kancerogenosti pri miših in podganah niso odkrili kancerogenega potenciala.

Pri podganjih samcih in samicah so učinke na plodnost opazili pri velikih odmerkih, ki so povzročili očitne znake toksičnosti. Saksagliptin ni bil teratogen v nobenem odmerku, preizkušenem pri podganah ali kuncih. V velikih odmerkih je saksagliptin pri podganah zmanjšal osifikacijo (razvojna upočasnitev) plodove medenice in telesno maso plodov (v prisotnosti toksičnih učinkov pri samicah-materah); NOEL je bila 303-kratnik človeške izpostavljenosti saksagliptinu in 30-kratnik človeške izpostavljenosti njegovemu glavnemu presnovku pri RHD. Pri kuncih so bili učinki saksagliptina omejeni na manjše skeletne spremembe, opazne le pri maternalnih toksičnih odmerkih (NOEL 158-kratnik človeške izpostavljenosti saksagliptinu in 224-kratnik človeške izpostavljenosti njegovemu glavnemu presnovku pri RHD). V študiji pre- in postnatalnega razvoja pri podganah je saksagliptin ob maternalnih toksičnih odmerkih povzročil zmanjšanje mase mladičev; NOEL je bila 488-kratnik človeške izpostavljenosti saksagliptinu in 45-kratnik človeške izpostavljenosti njegovemu glavnemu presnovku pri RHD. Učinek na telesno maso mladičev je bil pri samicah opazen do 92. in pri samcih do 120. postnatalnega dneva.

Metformin

Predklinični podatki za metformin na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

povidon K30

magnezijev stearat

Filmska obloga

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Polivinilalkohol

makrogol 3350

titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol
makrogol 3350
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)

Črnilo

šelak
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Alu/Alu pretisni omot

Velikosti pakiranj s 14, 28, 56 in 60 filmsko obloženimi tabletami v neperforiranih pretisnih oмотih. Večkratni pakiranj s 112 (2 pakiranj s 56) in 196 (7 pakiranj z 28) filmsko obloženimi tabletami v neperforiranih pretisnih oмотih.

60 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih pretisnih oмотih za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

EU/1/11/731/001 28 filmsko obloženih tablet

EU/1/11/731/002 56 filmsko obloženih tablet

EU/1/11/731/003 60 filmsko obloženih tablet

EU/1/11/731/004 112 (2 pakiranj s 56) filmsko obloženih tablet
EU/1/11/731/005 196 (7 pakiranj z 28) filmsko obloženih tablet
EU/1/11/731/006 60 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/11/731/013 14 filmsko obloženih tablet

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

EU/1/11/731/007 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/731/008 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/731/009 60 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/731/010 112 (2 pakiranj s 56) filmsko obloženih tablet
EU/1/11/731/011 196 (7 pakiranj z 28) filmsko obloženih tablet
EU/1/11/731/012 60 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/11/731/014 14 filmsko obloženih tablet

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. november 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 15. julij 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZAPROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedska

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Velika Britanija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
saksagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 2,5 mg saksagliptina (v obliki klorida) in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet

28 filmsko obloženih tablet

56 filmsko obloženih tablet

60 filmsko obloženih tablet

Večkratno pakiranje: 112 (2 pakiranj s 56) filmsko obloženih tablet

Večkratno pakiranje: 196 (7 pakiranj s 28) filmsko obloženih tablet

60 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/731/001 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/731/002 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/731/003 60 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/731/004 112 (2 pakiranj s 56) filmsko obloženih tablet
EU/1/11/731/005 112 (7 pakiranj z 28) filmsko obloženih tablet
EU/1/11/731/006 60 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/11/731/013 14 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
saksagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 2,5 mg saksagliptina (v obliki klorida) in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 filmsko obloženih tablet. Sestavni del večkratnega pakiranja in se ne prodaja posamično.
26 filmsko obloženih tablet. Sestavni del večkratnega pakiranja in se ne prodaja posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (PERFORIRANI/NEPERFORIRANI)

1. IME ZDRAVILA

Komboglyze 2,5 mg/850 mg tablete
saksagliptin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
saksagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 2,5 mg saksagliptina (v obliki klorida) in 1000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet

28 filmsko obloženih tablet

56 filmsko obloženih tablet

60 filmsko obloženih tablet

Večkratno pakiranje: 112 (2 pakiranj s 56) filmsko obloženih tablet

Večkratno pakiranje: 196 (7 pakiranj s 28) filmsko obloženih tablet

60 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/731/007 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/731/008 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/731/009 60 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/731/010 112 (2 pakiranj s 56) filmsko obloženih tablet
EU/1/11/731/011 112 (7 pakiranj z 28) filmsko obloženih tablet
EU/1/11/731/012 60 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/11/731/014 14 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
saksagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 2,5 mg saksagliptina (v obliki klorida) in 1000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 filmsko obloženih tablet. Sestavni del večkratnega pakiranja in se ne prodaja posamično.
28 filmsko obloženih tablet. Sestavni del večkratnega pakiranja in se ne prodaja posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (PERFORIRANI/NEPERFORIRANI)

1. IME ZDRAVILA

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg tablete
saksagliptin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete saksagliptin/metforminijev klorid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Komboglyze in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Komboglyze
3. Kako jemati zdravilo Komboglyze
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Komboglyze
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Komboglyze in za kaj ga uporabljamo

To zdravilo vsebuje dve različni učinkovini, imenovani:

saksagliptin, ki ga uvrščamo med zdravila, imenovana zaviralci DPP-4 (zaviralci dipeptidilpeptidaze 4) in metformin, ki ga uvrščamo med zdravila, imenovana bigvanidi.

Obe spadata v skupino zdravil, ki jih imenujemo peroralni antidiabetiki.

Za kaj uporabljamo zdravilo Komboglyze

To zdravilo uporabljamo za zdravljenje vrste sladkorne bolezni, imenovane "sladkorna bolezen tipa 2".

Kako deluje zdravilo Komboglyze

Saksagliptin in metformin delujeta skupaj in uravnavata vaš krvni sladkor. Povečata koncentracijo insulina po obroku. Zmanjšata tudi količino sladkorja, ki ga izdela telo. Vse to – skupaj z dieto in telesno dejavnostjo – pomaga znižati krvni sladkor. To zdravilo se lahko uporablja samostojno ali skupaj z drugimi antidiabetičnimi zdravili, vključno z insulinom.

Tudi če jemljete to zdravilo, morate za obvladovanje sladkorne bolezni še vedno upoštevati dieto in biti telesno dejavni. Zato je pomembno, da še naprej upoštevate navodila za dieto in telesno dejavnost, ki ste jih dobili od zdravnika ali medicinske sestre.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Komboglyze

Ne jemljite zdravila Komboglyze:

- če ste alergični na saksagliptin, metformin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste kdaj imeli resno alergijsko (preobčutljivostno) reakcijo na katera druga podobna zdravila, ki jih jemljete za uravnavanje vašega sladkorja v krvi. Simptomi resne alergijske reakcije lahko vključujejo:

- izpuščaj
- izbočene rdeče lise na vaši koži (koprivnico)
- otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela, kar lahko povzroči težave pri dihanju ali požiranju.

Če se pri vas pojavijo omenjeni simptomi, prenehajte jemati to zdravilo in takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro;

- če ste kdaj imeli diabetično komo;
- če imate nenadzorovano sladkorno bolezen, na primer s hudo hiperglikemijo (visoko ravno sladkorja v krvi), siljenjem na bruhanje, bruhanjem, drisko, hitro izgubo telesne mase, laktacidozo (glejte spodaj "Tveganje za laktacidozo") ali ketoacidozo. Ketoacidoza je stanje, pri katerem se snovi, imenovane 'ketonska telesa', kopičijo v krvi, kar lahko povzroči diabetično predkomo. Simptomi vključujejo bolečine v trebuhu, hitro in globoko dihanje, zaspanost ali zadah z nenavadnim sadnim vonjem;
- če imate hudo oslabiljeno delovanje ledvic ali težave z jetri;
- če ste nedavno imeli srčni infarkt, če imate srčno popuščanje ali hude težave s krvnim obtokom ali težave z dihanjem, ki so lahko znak težav s srcem;
- če imate hudo okužbo ali ste dehidrirani (izgubili ste veliko vode iz telesa);
- če dojite (glejte tudi "Nosečnost in dojenje");
- če pijete velike količine alkohola (bodisi vsak dan bodisi od časa do časa) (glejte poglavje »Zdravilo Komboglyze skupaj z alkoholom«).

Ne vzemite tega zdravila, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za laktacidozo

Zdravilo Komboglyze lahko povzroči zelo redek, a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza, zlasti če ledvice ne delujejo pravilno. Tveganje za razvoj laktacidoze je večje tudi ob sočasni nenadzorovani sladkorni bolezni, resnih okužbah, dolgotrajnem postenju ali čezmernem uživanju alkohola, dehidraciji (glejte dodatne informacije spodaj), težavah z jetri ali katerih koli bolezenskih stanjih, pri katerih je oskrba dela telesa s kisikom zmanjšana (na primer akutna huda bolezen srca). Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, se za več navodil posvetujte z zdravnikom.

Za kratek čas prenehajte jemati zdravilo Komboglyze, če imate stanje, ki je lahko povezano z dehidracijo (znatna izguba telesnih tekočin), kot je hudo bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura, izpostavljenost vročini ali če pijete manj tekočine, kot običajno. Za več navodil se posvetujte z zdravnikom.

Takoj prenehajte jemati zdravilo Komboglyze in se obrnite na zdravnika ali najbližjo bolnišnico, če se pojavijo nekateri od simptomov laktacidoze, saj lahko to stanje vodi v komo. Simptomi laktacidoze vključujejo:

- bruhanje
- bolečina v trebuhu (abdominalna bolečina)
- mišične krče
- splošno slabo počutje s hudo utrujenostjo
- težave z dihanjem
- znižano telesno temperaturo in počasen srčni utrip

Laktacidoza je urgentno zdravstveno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici.

Predn vzamete zdravilo Komboglyze, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate sladkorno bolezen tipa 1 (vaše telo ne proizvaja dovolj insulina). Tega zdravila se ne sme uporabljati za zdravljenje te bolezni.
- če imate ali ste kdaj imeli bolezen trebušne slinavke (pankreas).
- če uporabljate insulin ali katero od zdravil proti sladkorni bolezni, ki se imenujejo "sulfonilsečnine", vam bo zdravnik v izogib nizkemu krvnemu sladkorju morda zmanjšal vaš odmerek insulina ali sulfonilsečnine, ki ga boste uporabili skupaj s tem zdravilom.

- če ste imeli alergijsko reakcijo na katero koli drugo zdravilo, ki ga jemljete za obvladovanje količine sladkorja v krvi.
- če imate kakšno težavo ali jemljete kakšno zdravilo, ki lahko zmanjša telesno obrambo pred okužbami.
- če ste kdaj imeli srčno popuščanje, ali imate kakšen drug dejavnik tveganja za pojav srčnega popuščanja, na primer težave z ledvicami. Zdravnik vas bo seznanil z znaki in simptomi srčnega popuščanja. Če se vam pojavi kateri od teh simptomov, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Med simptomi so lahko kratka sapa, hiter porast telesne mase in oteklost stopal, lahko pa se pojavijo še drugi simptomi.

Če morate na večji kirurški poseg, morate v času posega in še nekaj časa po tem prenehati z jemanjem zdravila Komboglyze. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Komboglyze prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Diabetične kožne spremembe so pogost zaplet sladkorne bolezni. Med uporabo saksagliptina in nekaterih zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni, ki spadajo v isto skupino kot saksagliptin, so opažali izpuščaj. Upoštevajte priporočila za nego kože in stopal, ki vam jih je dal zdravnik ali medicinska sestra. Posvetujte se z zdravnikom, če opazite nastanek mehurjev na koži: to je namreč lahko znak bolezni, ki jo imenujemo bulozni pemfigoid. Zdravnik vam bo morda naročil, da prenehate jemati zdravilo Qtern.

Če kaj od naštetega velja za vas, ali če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Preiskave ali preverjanje ledvic

Med zdravljenjem s tem zdravilom bo zdravnik vsaj enkrat letno preveril delovanje ledvic, če pa ste starejša oseba in/ali se vam delovanje ledvic slabša, pa še pogosteje.

Otroci in mladostniki

Zdravila Komboglyze ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Ni znano, ali je to zdravilo varno in učinkovito, če je uporabljeno pri otrocih oziroma mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Komboglyze

Če vam bodo v krvni obtok injicirali kontrastno sredstvo, ki vsebuje jod, na primer zaradi rentgenskega ali drugega slikanja, morate pred časom injiciranja ali v tem času prenehati z jemanjem zdravila Komboglyze. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Komboglyze prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Morda boste morali pogosteje opravljati preiskave glukoze v krvi in delovanja ledvic, zdravnik pa bo morda moral prilagoditi odmerek zdravila Komboglyze. Posebno pomembno je omeniti naslednje:

- cimetidin, zdravilo za zdravljenje želodčnih težav
- ketokonazol, ki se uporablja za zdravljenje glivičnih okužb
- bronhodilatatorje (agoniste beta-2), ki se uporabljajo za zdravljenje astme
- diltiazem, ki se uporablja pri visokem krvnem tlaku
- rifampicin, antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb, kot je tuberkuloza
- kortikosteroide, ki se uporabljajo za zdravljenje vnetja pri boleznih, kot sta astma in artritis
- karbamazepin, fenobarbital ali fenitoin, ki se uporabljajo za obvladovanje napadov krčev (konvulzij) ali dolgotrajno obvladovanje bolečin
- zdravila, ki povečajo nastajanje urina (diuretiki)
- zdravila za zdravljenje bolečine in vnetja (nesteroidna protivnetna zdravila in zaviralci COX-2, kot sta ibuprofen in celekoksib)
- nekatera zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka (zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II).

Če kaj od naštetega velja za vas, ali če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Komboglyze skupaj z alkoholom

Med jemanjem zdravila Komboglyze ne uživajte čezmernih količin alkohola, saj lahko to poveča tveganje za laktacidozo (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite tega zdravila, če ste noseči, ali če bi lahko zanosili. To zdravilo namreč lahko vpliva na otroka.

Ne jemljite tega zdravila, če dojite ali nameravate dojiti. Metformin namreč v majhni količini prehaja v materino mleko.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Saksagliptin in metformin imata zanemarljiv vpliv na sposobnost upravljanja vozil ali uporabo orodij ali strojev. Hipoglikemija lahko poslabša vašo sposobnost za upravljanje vozil in strojev ter za dela z varno oporo; tveganje za hipoglikemijo obstaja, če to zdravilo jemljete v kombinaciji z zdravili, za katera je znano, da povzročajo hipoglikemijo (npr. insulin in sulfonilsečnine).

3. Kako jemati zdravilo Komboglyze

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če vam je zdravnik predpisal to zdravilo skupaj s sulfonilsečnino ali insulinom, ne pozabite vzeti tega drugega zdravila, kot vam je predpisal zdravnik, saj boste tako dosegli najboljše rezultate za vaše zdravje.

Koliko zdravila morate vzeti

- Količina tega zdravila, ki jo boste jemali je različna in odvisna od vašega stanja in odmerkov metformina, ki ga trenutno jemljete in/ali samostojnih tablet saksagliptina in metformina. Zdravnik vam bo svetoval koliko tega zdravila je treba točno vzeti.
 - Priporočeni odmerek je ena tableta dvakrat na dan.
- Če imate zmanjšano delovanje ledvic, vam bo morda zdravnik predpisal manjši odmerek.

Kako vzeti zdravilo

- To zdravilo zaužijte.
- Zdravilo vzemite s hrano, da boste zmanjšali možnost draženja želodca.

Dieta in telesna dejavnost

Tudi če jemljete to zdravilo, morate za obvladovanje sladkorne bolezni še vedno upoštevati dieto in biti telesno dejavni. Zato je pomembno, da še naprej upoštevate navodila za dieto in telesno dejavnost, ki ste jih dobili od zdravnika ali medicinske sestre. Še zlasti če se držite diabetične diete za obvladovanje telesne mase, dieto nadaljujte tudi med jemanjem tega zdravila.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Komboglyze, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet zdravila Komboglyze, kot bi smeli, se morate takoj posvetovati z zdravnikom ali oditi v bolnišnico. S seboj vzemite škatlo zdravila.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Komboglyze

- Če ste pozabili vzeti odmerek tega zdravila, ga vzemite, čim se spomnite. Če pa je že čas za naslednji odmerek, preskočite izpušeni odmerek in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka tega zdravila, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Komboglyze

To zdravilo jemljite, dokler vam zdravnik ne naroči, da nehajte. To bo pripomoglo k ohranjanju urejenosti krvnega sladkorja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, nehajte jemati to zdravilo in se nemudoma posvetujte z zdravnikom:

- **Laktacidoza**, zdravilo Komboglyze lahko povzroči zelo redek (pojavlja se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov), a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi"). V tem primeru morate **prenehati jemati zdravilo Komboglyze in se takoj obrniti na zdravnika ali najbližjo bolnišnico**, saj lahko laktacidoza vodi v komo.
- **Huda in nenehna bolečina v trebuhu**, ki se lahko širi v hrbet, pa tudi slabost in bruhanje, ker je to lahko znak vnetja trebušne slinavke (pankreatitisa).

Posvetujte se z zdravnikom, če se vam pojavijo naslednji neželeni učinki:

- hude bolečine v sklepih.

Med drugimi neželenimi učinki zdravila Komboglyze so:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- bolečina v mišici (mialgija)
- siljenje na bruhanje ali težave z želodcem (dispepsija)
- okužba organov, po katerih poteka izločanje seča (okužba sečil)
- okužba zgornjih dihal
- vnetje nosu ali žrela, npr. prehlad ali boleče žrelo
- vnetje želodca (gastritis) ali črevesa, včasih zaradi okužbe (gastroenteritis)
- okužba obnosnih votlin, včasih z bolečinami in občutkom polnosti za lici in očmi (sinuzitis)
- flatulenca
- omotica
- utrujenost.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- bolečine v sklepih (artralgija)
- težave pri doseganju ali ohranjanju erekcije (erektilna disfunkcija).

Neželeni učinki, ki so jih zabeležili med jemanjem samega saksagliptina:

Pogosti

- omotica
- utrujenost.

Neželeni učinki, ki so jih zabeležili med jemanjem saksagliptina samega ali v kombinaciji:

Neznana pogostnost: (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- zaprtost

- mehurji na koži (bulozni pemfigoid).

Nekaterim bolnikom se med uporabo saksagliptina samega ali v kombinaciji nekoliko zmanjša število ene vrste belih krvnih celic (limfocitov), kar se pokaže na preiskavi krvi. Poleg tega so nekateri bolniki med jemanjem saksagliptina navedli izpuščaj in kožne reakcije (preobčutljivost).

V obdobju po prihodu saksagliptina na tržišče so poročali o dodatnih neželenih učinkih, ki vključujejo resne alergijske reakcije (anafilakso), in otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela, kar lahko povzroči težave pri dihanju ali požiranju. Če se pri vas pojavi alergijska reakcija, prenehajte jemati to zdravilo in takoj obvestite zdravnika. Zdravnik vam lahko predpiše zdravilo za zdravljenje alergijske reakcije in drugo zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni.

Neželeni učinki, ki so jih zabeležili med jemanjem samega metformina:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- siljenje na bruhanje, bruhanje
- driska ali bolečine v želodcu
- izguba teka.

Pogosti

- kovinski okus v ustih.

Zelo redki

- zmanjšana koncentracija vitamina B12
- težave z jetri (hepatitis)
- pordelost kože (izpuščaj) ali srbenje.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Komboglyze

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je pakiranje poškodovano ali ima vidne znake, da ga je že kdo odpiral.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Komboglyze

Učinkovini sta saksagliptin in metforminijev klorid. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg saksagliptina (v obliki klorida) in 850 mg metforminijevega klorida.

Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so:

- Jedro tablete: povidon K30, magnezijev stearat.
- Filmska obloga: polivinilalkohol, makrogol 3350, titanov dioksid (E171), smukec (E553b), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172).
- Črnilo za napis: šelak, indigotin (E132).

Izgled zdravila Komboglyze in vsebina pakiranja

- Zdravilo Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete (»tablete«) so svetlo rjave do rjave okrogle tablete, ki imajo z modrim črnilom na eni strani natisnjeno oznako "2.5/850" in na drugi strani oznako "4246".
- Zdravilo Komboglyze je na voljo v pretisnem omotu iz aluminijaste folije. Velikosti pakiranj so 14, 28, 56 in 60 filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih omotih, večkratni pakiranj s 112 (2 pakiranj s 56) in 196 (7 pakiranj z 28) filmsko obloženimi tabletami v neperforiranih pretisnih omotih in 60 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

V vaši državi morda na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvajalec

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedska

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Velika Britanija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

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

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete saksagliptin/metforminijev klorid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Komboglyze in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Komboglyze
3. Kako jemati zdravilo Komboglyze
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Komboglyze
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Komboglyze in za kaj ga uporabljamo

To zdravilo vsebuje dve različni učinkovini, imenovani:

saksagliptin, ki ga uvrščamo med zdravila, imenovana zaviralci DPP-4 (zaviralci dipeptidilpeptidaze 4) in metformin, ki ga uvrščamo med zdravila, imenovana bigvanidi.

Obe spadata v skupino zdravil, ki jih imenujemo peroralni antidiabetiki.

Za kaj uporabljamo zdravilo Komboglyze

To zdravilo uporabljamo za zdravljenje vrste sladkorne bolezni, imenovane "sladkorna bolezen tipa 2".

Kako deluje zdravilo Komboglyze

Saksagliptin in metformin delujeta skupaj in uravnavata vaš krvni sladkor. Povečata koncentracijo insulina po obroku. Zmanjšata tudi količino sladkorja, ki ga izdela telo. Vse to – skupaj z dieto in telesno dejavnostjo – pomaga znižati krvni sladkor. To zdravilo se lahko uporablja samostojno ali skupaj z drugimi antidiabetičnimi zdravili, vključno z insulinom.

Tudi če jemljete to zdravilo, morate za obvladovanje sladkorne bolezni še vedno upoštevati dieto in biti telesno dejavni. Zato je pomembno, da še naprej upoštevate navodila za dieto in telesno dejavnost, ki ste jih dobili od zdravnika ali medicinske sestre.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Komboglyze

Ne jemljite zdravila Komboglyze:

- če ste alergični na saksagliptin, metformin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste kdaj imeli resno alergijsko (preobčutljivostno) reakcijo na katera druga podobna zdravila, ki jih jemljete za uravnavanje vašega sladkorja v krvi. Simptomi resne alergijske reakcije lahko vključujejo:

- izpuščaj
- izbočene rdeče lise na vaši koži (koprivnico)
- otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela, kar lahko povzroči težave pri dihanju ali požiranju. Če se pri vas pojavijo omenjeni simptomi, prenehajte jemati to zdravilo in takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro;
- če ste kdaj imeli diabetično komo;
- če imate nenadzorovano sladkorno bolezen, na primer s hudo hiperglikemijo (visoko ravno sladkorja v krvi), siljenjem na bruhanje, bruhanjem, drisko, hitro izgubo telesne mase, laktacidozo (glejte spodaj "Tveganje za laktacidozo") ali ketoacidozo. Ketoacidoza je stanje, pri katerem se snovi, imenovane 'ketonska telesa', kopičijo v krvi, kar lahko povzroči diabetično predkomo. Simptomi vključujejo bolečine v trebuhu, hitro in globoko dihanje, zaspanost ali zadah z nenavadnim sadnim vonjem;
- če imate hudo oslABLjeno delovanje ledvic ali težave z jetri;
- če ste nedavno imeli srčni infarkt, če imate srčno popuščanje ali hude težave s krvnim obtokom ali težave z dihanjem, ki so lahko znak težav s srcem;
- če imate hudo okužbo ali ste dehidrirani (izgubili ste veliko vode iz telesa);
- če dojite (glejte tudi "Nosečnost in dojenje");
- če pijete velike količine alkohola (bodisi vsak dan bodisi od časa do časa) (glejte poglavje »Zdravilo Komboglyze skupaj z alkoholom«).

Ne vzemite tega zdravila, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za laktacidozo

Zdravilo Komboglyze lahko povzroči zelo redek, a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza, zlasti če ledvice ne delujejo pravilno. Tveganje za razvoj laktacidoze je večje tudi ob sočasni nenadzorovani sladkorni bolezni, resnih okužbah, dolgotrajnem postenju ali čezmernem uživanju alkohola, dehidraciji (glejte dodatne informacije spodaj), težavah z jetri ali katerih koli bolezenskih stanjih, pri katerih je oskrba dela telesa s kisikom zmanjšana (na primer akutna huda bolezen srca). Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, se za več navodil posvetujte z zdravnikom.

Za kratek čas prenehajte jemati zdravilo Komboglyze, če imate stanje, ki je lahko povezano z dehidracijo (znatna izguba telesnih tekočin), kot je hudo bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura, izpostavljenost vročini ali če pijete manj tekočine, kot običajno. Za več navodil se posvetujte z zdravnikom.

Takoj prenehajte jemati zdravilo Komboglyze in se obrnite na zdravnika ali najbližjo bolnišnico, če se pojavijo nekateri od simptomov laktacidoze, saj lahko to stanje vodi v komo. Simptomi laktacidoze vključujejo:

- bruhanje
- bolečina v trebuhu (abdominalna bolečina)
- mišične krče
- splošno slabo počutje s hudo utrujenostjo
- težave z dihanjem
- znižano telesno temperaturo in počasen srčni utrip

Laktacidoza je urgentno zdravstveno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici.

Predn vzamete zdravilo Komboglyze, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate sladkorno bolezen tipa 1 (vaše telo ne proizvaja dovolj insulina). Tega zdravila se ne sme uporabljati za zdravljenje te bolezni.
- če imate ali ste kdaj imeli bolezen trebušne slinavke (pankreas).
- če uporabljate insulin ali katero od zdravil proti sladkorni bolezni, ki se imenujejo "sulfonilsečnine", vam bo zdravnik v izogib nizkemu krvnemu sladkorju morda zmanjšal vaš odmerek insulina ali sulfonilsečnine, ki ga boste uporabili skupaj s tem zdravilom.

- če ste imeli alergijsko reakcijo na katero koli drugo zdravilo, ki ga jemljete za obvladovanje količine sladkorja v krvi.
- če imate kakšno težavo ali jemljete kakšno zdravilo, ki lahko zmanjša telesno obrambo pred okužbami.
- če ste kdaj imeli srčno popuščanje, ali imate kakšen drug dejavnik tveganja za pojav srčnega popuščanja, na primer težave z ledvicami. Zdravnik vas bo seznanil z znaki in simptomi srčnega popuščanja. Če se vam pojavi kateri od teh simptomov, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Med simptomi so lahko kratka sapa, hiter porast telesne mase in oteklost stopal, lahko pa se pojavijo še drugi simptomi.

Če morate na večji kirurški poseg, morate v času posega in še nekaj časa po tem prenehati z jemanjem zdravila Komboglyze. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Komboglyze prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Diabetične kožne spremembe so pogost zaplet sladkorne bolezni. Med uporabo saksagliptina in nekaterih zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni, ki spadajo v isto skupino kot saksagliptin, so opažali izpuščaj. Upoštevajte priporočila za nego kože in stopal, ki vam jih je dal zdravnik ali medicinska sestra. Posvetujte se z zdravnikom, če opazite nastanek mehurjev na koži: to je namreč lahko znak bolezni, ki jo imenujemo bulozni pemfigoid. Zdravnik vam bo morda naročil, da prenehate jemati zdravilo Qtern.

Če kaj od naštetega velja za vas, ali če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Preiskave ali preverjanje ledvic

Med zdravljenjem s tem zdravilom bo zdravnik vsaj enkrat letno preveril delovanje ledvic, če pa ste starejša oseba in/ali se vam delovanje ledvic slabša, pa še pogosteje.

Otroci in mladostniki

Zdravila Komboglyze ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Ni znano, ali je to zdravilo varno in učinkovito, če je uporabljeno pri otrocih oziroma mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Komboglyze

Če vam bodo v krvni obtok injicirali kontrastno sredstvo, ki vsebuje jod, na primer zaradi rentgenskega ali drugega slikanja, morate pred časom injiciranja ali v tem času prenehati z jemanjem zdravila Komboglyze. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Komboglyze prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Morda boste morali pogosteje opravljati preiskave glukoze v krvi in delovanja ledvic, zdravnik pa bo morda moral prilagoditi odmerek zdravila Komboglyze. Posebno pomembno je omeniti naslednje:

- cimetidin, zdravilo za zdravljenje želodčnih težav
- ketokonazol, ki se uporablja za zdravljenje glivičnih okužb
- bronhodilatatorje (agoniste beta-2), ki se uporabljajo za zdravljenje astme
- diltiazem, ki se uporablja pri visokem krvnem tlaku
- rifampicin, antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb, kot je tuberkuloza
- kortikosteroide, ki se uporabljajo za zdravljenje vnetja pri boleznih, kot sta astma in artritis
- karbamazepin, fenobarbital ali fenitoin, ki se uporabljajo za obvladovanje napadov krčev (konvulzij) ali dolgotrajno obvladovanje bolečin
- zdravila, ki povečajo nastajanje urina (diuretiki)
- zdravila za zdravljenje bolečine in vnetja (nesteroidna protivnetna zdravila in zaviralci COX-2, kot sta ibuprofen in celekoksib)
- nekatera zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka (zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II).

Če kaj od naštetega velja za vas, ali če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Komboglyze skupaj z alkoholom

Med jemanjem zdravila Komboglyze ne uživajte čezmernih količin alkohola, saj lahko to poveča tveganje za laktacidozo (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite tega zdravila, če ste noseči, ali če bi lahko zanosili. To zdravilo namreč lahko vpliva na otroka.

Ne jemljite tega zdravila, če dojite ali nameravate dojiti. Metformin namreč v majhni količini prehaja v materino mleko.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Saksagliptin in metformin imata zanemarljiv vpliv na sposobnost upravljanja vozil ali uporabo orodij ali strojev. Hipoglikemija lahko poslabša vašo sposobnost za upravljanje vozil in strojev ter za dela z varno oporo; tveganje za hipoglikemijo obstaja, če to zdravilo jemljete v kombinaciji z zdravili, za katera je znano, da povzročajo hipoglikemijo (npr. insulin in sulfonilsečnine).

3. Kako jemati zdravilo Komboglyze

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če vam je zdravnik predpisal to zdravilo skupaj s sulfonilsečnino ali insulinom, ne pozabite vzeti tega drugega zdravila, kot vam je predpisal zdravnik, saj boste tako dosegli najboljše rezultate za vaše zdravje.

Koliko zdravila morate vzeti

- Količina tega zdravila, ki jo boste jemali je različna in odvisna od vašega stanja in odmerkov metformina, ki ga trenutno jemljete in/ali samostojnih tablet saksagliptina in metformina. Zdravnik vam bo svetoval koliko tega zdravila je treba točno vzeti.
 - Priporočeni odmerek je ena tableta dvakrat na dan.
- Če imate zmanjšano delovanje ledvic, vam bo morda zdravnik predpisal manjši odmerek.

Kako vzeti zdravilo

- To zdravilo zaužijte.
- Zdravilo vzemite s hrano, da boste zmanjšali možnost draženja želodca.

Dieta in telesna dejavnost

Tudi če jemljete to zdravilo, morate za obvladovanje sladkorne bolezni še vedno upoštevati dieto in biti telesno dejavni. Zato je pomembno, da še naprej upoštevate navodila za dieto in telesno dejavnost, ki ste jih dobili od zdravnika ali medicinske sestre. Še zlasti če se držite diabetične diete za obvladovanje telesne mase, dieto nadaljujte tudi med jemanjem tega zdravila.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Komboglyze, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet zdravila Komboglyze, kot bi smeli, se morate takoj posvetovati z zdravnikom ali oditi v bolnišnico. S seboj vzemite škatlo zdravila.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Komboglyze

- Če ste pozabili vzeti odmerek tega zdravila, ga vzemite, čim se spomnite. Če pa je že čas za naslednji odmerek, preskočite izpušeni odmerek in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka tega zdravila, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Komboglyze

To zdravilo jemljite, dokler vam zdravnik ne naroči, da nehajte. To bo pripomoglo k ohranjanju urejenosti krvnega sladkorja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, nehajte jemati to zdravilo in se nemudoma posvetujte z zdravnikom:

- **Laktacidoza**, zdravilo Komboglyze lahko povzroči zelo redek (pojavlja se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov), a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi"). V tem primeru morate **prenehati jemati zdravilo Komboglyze in se takoj obrniti na zdravnika ali najbližjo bolnišnico**, saj lahko laktacidoza vodi v komo.
- **Huda in nenehna bolečina v trebuhu**, ki se lahko širi v hrbet, pa tudi slabost in bruhanje, ker je to lahko znak vnetja trebušne slinavke (pankreatitisa).

Posvetujte se z zdravnikom, če se vam pojavijo naslednji neželeni učinki:

- hude bolečine v sklepih.

Med drugimi neželenimi učinki zdravila Komboglyze so:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- bolečina v mišici (mialgija)
- siljenje na bruhanje ali težave z želodcem (dispepsija)
- okužba organov, po katerih poteka izločanje seča (okužba sečil)
- okužba zgornjih dihal
- vnetje nosu ali žrela, npr. prehlad ali boleče žrelo
- vnetje želodca (gastritis) ali črevesa, včasih zaradi okužbe (gastroenteritis)
- okužba obnosnih votlin, včasih z bolečinami in občutkom polnosti za lici in očmi (sinuzitis)
- flatulenca
- omotica
- utrujenost.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- bolečine v sklepih (artralgija)
- težave pri doseganju ali ohranjanju erekcije (erektilna disfunkcija).

Neželeni učinki, ki so jih zabeležili med jemanjem samega saksagliptina:

Pogosti

- omotica
- utrujenost.

Neželeni učinki, ki so jih zabeležili med jemanjem saksagliptina samega ali v kombinaciji:

Neznana pogostnost: (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- zaprtost

- mehurji na koži (bulozni pemfigoid).

Nekaterim bolnikom se med uporabo saksagliptina samega ali v kombinaciji nekoliko zmanjša število ene vrste belih krvnih celic (limfocitov), kar se pokaže na preiskavi krvi. Poleg tega so nekateri bolniki med jemanjem saksagliptina navedli izpuščaj in kožne reakcije (preobčutljivost).

V obdobju po prihodu saksagliptina na tržišče so poročali o dodatnih neželenih učinkih, ki vključujejo resne alergijske reakcije (anafilakso), in otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela, kar lahko povzroči težave pri dihanju ali požiranju. Če se pri vas pojavi alergijska reakcija, prenehajte jemati to zdravilo in takoj obvestite zdravnika. Zdravnik vam lahko predpiše zdravilo za zdravljenje alergijske reakcije in drugo zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni.

Neželeni učinki, ki so jih zabeležili med jemanjem samega metformina:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- siljenje na bruhanje, bruhanje
- driska ali bolečine v želodcu
- izguba teka.

Pogosti

- kovinski okus v ustih.

Zelo redki

- zmanjšana koncentracija vitamina B12
- težave z jetri (hepatitis)
- pordelost kože (izpuščaj) ali srbenje.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Komboglyze

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je pakiranje poškodovano ali ima vidne znake, da ga je že kdo odpiral.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Komboglyze

Učinkovini sta saksagliptin in metforminijev klorid. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg saksagliptina (v obliki klorida) in 1000 mg metforminijevega klorida.

Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so:

- Jedro tablete: povidon K30, magnezijev stearat.
- Filmska obloga: polivinilalkohol, makrogol 3350, titanov dioksid (E171), smukec (E553b), rumeni železov oksid (E172).
- Črnilo za napis: šelak, indigotin (E132).

Izgled zdravila Komboglyze in vsebina pakiranja

- Zdravilo Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete (»tablete«) so bledorumene do svetlo rumene ovalne tablete, ki imajo z modrim črnilom na eni strani natisnjeno oznako "2.5/1000" in na drugi strani oznako "4247".
- Zdravilo Komboglyze je na voljo v pretisnem omotu iz aluminijaste folije. Velikosti pakiranj so 14, 28, 56 in 60 filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih omotih, večkratni pakiranj s 112 (2 pakiranj s 56) in 196 (7 pakiranj z 28) filmsko obloženimi tabletami v neperforiranih pretisnih omotih in 60 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

V vaši državi morda na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvajalec

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedska

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Velika Britanija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

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

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.