

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Komboglyze, 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Komboglyze, 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Komboglyze, 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks tablett sisaldab 2,5 mg saksagliptiini (vesinikkloriidina) ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Komboglyze, 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks tablett sisaldab 2,5 mg saksagliptiini (vesinikkloriidina) ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Komboglyze, 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Helepruuni või pruuni värvi kaksikkumerad, ümmarguse kujuga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on sinise tindiga print "2.5/850" ja teisel küljel "4246".

Komboglyze, 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Kahvatukollased kuni helekollased, kaksikkumerad, ovaalsed, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on sinise tindiga print "2.5/1000" ja teisel küljel "4247".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Komboglyze on näidustatud 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientidele glükeemilise kontrolli parandamiseks lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele:

- patsientidele, kelle puhul glükeemiline kontroll ei ole piisavalt reguleeritud ainult metformiini maksimaalsete talutavate annustega;
- kombinatsioonravina koos teiste diabeedivastaste ravimitega, kaasa arvatud insuliin, patsientidel, kelle puhul glükeemiline kontroll ei ole piisavalt reguleeritud metformiini ja teiste diabeedivastaste ravimitega (vt lõikudes 4.4, 4.5 ja 5.1 olemasolevaid andmeid erinevate kombinatsioonide kohta);
- patsientidele, kes juba kasutavad saksagliptiini ja metformiini eraldi tablettidena.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsiendid (GFR \geq 90 ml/min)

Patsiendid, kes ei allu piisavalt ainult metformiini maksimaalsete talutavate annustega ravile
Patsiendid, kelle veresuhkur ei ole piisavalt kontrollitud ainult metformiiniga, peavad võtma seda ravimit annusena, mis võrdub saksagliptiini ööpäevase koguanusega 5 mg, annustades 2,5 mg kaks korda ööpäevas, millele on juba lisatud kasutatav metformiini annus.

Patsiendid, kes viiakse üle saksagliptiini ja metformiini eraldi tablettidelt

Patsiendid, kes viiakse üle saksagliptiini ja metformiini eraldi tablettide kasutamisel, peavad saama saksagliptiini ja metformiini annuseid, mida nad juba varem võtsid.

Patsiendid, kes ei allu piisavalt kaksikkombinatsioonravile insuliini ja metformiiniga, või patsiendid, kes kasutavad kolmikkombinatsioonravi insuliini, metformiini ja saksagliptiiniga (eraldi tabletid)

Seda ravimit tuleb kasutada annuses 2,5 mg saksagliptiini kaks korda ööpäevas (ööpäevane annus 5 mg) ja metformiini annuses, mis on sarnane juba võetud annusega. Kui seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis insuliiniga, tuleb hüpoglükeemia riski vähendamiseks insuliini annust langetada (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kes ei allu piisavalt kaksikkombinatsioonravile sulfonüüluurea ja metformiiniga, või patsiendid, kes viiakse üle insuliini, metformiini ja saksagliptiiniga eraldi tablettidega teostatud kolmikkombinatsioonravilt

Seda ravimit tuleb kasutada annuses 2,5 mg saksagliptiini kaks korda ööpäevas (ööpäevane annus 5 mg) ja metformiini annuses, mis on sarnane juba võetud annusega. Kui seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluureaga, tuleb hüpoglükeemia riski vähendamiseks sulfonüüluurea annust langetada (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kes ei allu piisavalt kaksikkombinatsioonravile dapaglifloosiini ja metformiiniga, või patsiendid, kes viiakse üle saksagliptiini, metformiini ja dapaglifloosiini eraldi tablettidega teostatud kolmikkombinatsioonravilt

Seda ravimit tuleb kasutada annuses 2,5 mg saksagliptiini kaks korda ööpäevas (ööpäevane annus 5 mg) ja metformiini annuses, mis on sarnane juba võetud annusega.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge neerupuudulikkuse korral ei ole annust vaja muuta (GFR 60...89 ml/min).

Enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) ja edaspidi vähemalt üks kord aastas. Patsientidel, kellel esineb suurenenud risk neerukahjustuse progresseerumiseks, samuti eakatel, tuleb neerufunktsiooni hinnata sagedamini, nt iga 3...6 kuu järel. Metformiini maksimaalne ööpäevane annus tuleb eelistatult jagada 2...3 annuseks. Patsientidel, kelle GFR on alla 60 ml/min, tuleb enne ravi alustamist metformiiniga üle vaadata riskitegurid, mis võivad suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik 4.4).

Kui puudub Komboglyze sobiv tugevus, tuleb fikseeritud annuse kombinatsioonravimi asemel kasutada eraldi toimeaineid.

Tabel 1. Annustamine neerupuudulikkusega patsientidel

GFR ml/min	Metformiin	Saksagliptiin
60...89	Maksimaalne ööpäevane annus on 3000 mg. Halveneva neerufunktsiooni korral võib kaaluda annuse vähendamist.	Maksimaalne ööpäevane koguannus on 5 mg.
45...59	Maksimaalne ööpäevane annus on 2000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Maksimaalne ööpäevane koguannus on 5 mg.
30...44	Maksimaalne ööpäevane annus on 1000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Maksimaalne ööpäevane koguannus on 2,5 mg.

< 30	Metformiin on vastunäidustatud.	Maksimaalne ööpäevane koguannus on 2,5 mg.
------	---------------------------------	--

Maksakahjustus

Seda ravimit ei tohi kasutada maksapuudulikkusega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Kasutamine eakatel patsientidel (üle 65-aastastel)

Kuna metformiin ja saksagliptiin erituvad renaalselt, tuleb seda ravimit kasutada eakatel patsientidel ettevaatusega. Metformiinist põhjustatud laktatsidoosi vältimiseks on vajalik neerufunktsiooni jälgimine, eriti eakatel patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Selle ravimi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses sünnist kuni 18-nda eluaastani pole veel tõestatud. Kasutamise kohta puuduvad andmed.

Manustamisviis

Komboglyzet tuleb manustada kaks korda ööpäevas koos toiduga, vähendamaks metformiiniga seotud seedetrakti kõrvaltoimeid.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine(te) või ravimi ükskõik millise lõigus 6.1 toodud abiaine suhtes või anamneesis raske ülitundlikkusreaktsioon, k.a. anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk ja angioödeem ükskõik millise dipeptidüülpeptidaas-4- (DDP4) inhibiitori suhtes (vt lõigud 4.4 ja 4.8).
- diabeetiline ketoatsidoos;
- diabeetiline prekooma;
- raske neerukahjustus (GFR <30 ml/min) (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2);
- Ägedad seisundid, mis võivad muuta neerufunktsiooni nagu:
 - dehüdratsioon,
 - raskekujuline infektsioon,
 - šokk;
- Ägedad või kroonilised haigused, mis võivad põhjustada kudede hüpoksiat nagu:
 - südame- või hingamispuudulikkus,
 - hiljutine müokardiinfarkt,
 - šokk;
- Maksapuudulikkus (vt lõigud 4.2 ja 4.5);
- Äge alkoholimürgistus, alkoholism (vt lõik 4.5);
- Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Ravimit Komboglyze ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõve või diabeetilise ketoatsidoosiga haigetel.

Äge pankreatiit

DPP-4 inhibiitorite kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkeriskiga. Patsiendid peaksid teadma ägedale pankreatiidile iseloomulikke sümptomeid: püsiv tugev kõhuvalu. Pankreatiidi kahtlusel tuleb ravi selle ravimiga katkestada; kui ägeda pankreatiidi diagnoos on kinnitatud, ei tohi ravi selle ravimiga taasalustada. Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kellel on anamneesis pankreatiit.

Saksagliptiini turuletuleku järgselt on ühe kõrvaltoimena teatatud ägedast pankreatiidist.

Laktatsidoos

Laktatsidoos on väga harv, kuid tõsine ainevahetuslik tüsistus, mis võib kõige sagedamini ilmnedä neerufunktsiooni ägeda halvenemise, kardiorespiratoorse haiguse või sepsise korral. Neerufunktsiooni ägedal halvenemisel metformiin kuhjub ja suureneb laktatsidoosi tekkerisk.

Dehüdratsiooni korral (raske kõhulahtisus või oksendamise, palavik või vähenenud vedeliku tarbimine) tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada ja soovitatav on pidada nõu arstiga.

Metformiini ravi saavatel patsientidel tuleb ravi neerufunktsiooni tugevalt mõjutavate ravimitega (nt antihüpertensiivsed ravimid, diureetikumid ja MSPVA-d) alustada ettevaatusega. Teisteks riskiteguriteks, mis võivad põhjustada laktatsidoosi teket, on liigne alkoholi tarbimine, maksapuudulikkus, ebapiisavalt kontrollitud diabeet, ketoos, pikaajaline paastumine ja mis tahes hüpoksiaga seotud haigusseisundid, samuti teiste laktatsidoosi tekitada võivate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Patsiente/hooldajaid tuleb teavitada laktatsidoosi tekkeriskist. Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, lihaskrambid, asteenia ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Nende sümptomite tekkekahtluse korral peab patsient ravi katkestama ja pöörduma viivitamatult arsti poole. Diagnostilise tähendusega laboratoorses tulemuses on vere pH vähenemine (< 7,35), plasma laktaadisalduse suurenemine (> 5 mmol/l), suurenenud anioonivaegus ja laktaadi/püruvaadi suhe.

Neerufunktsioon

Kuna metformiin eritub neerude kaudu, tuleb neerufunktsiooni hinnata:

- enne ravi algust ja regulaarselt ravi jooksul (vt lõik 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2);
- vähemalt 2...4 korda aastas patsientidel, kelle GFR tase on langenud keskmise neerupuudulikkuse taseme lähedale ja vanemaealistel patsientidel,
 - keskmise neerupuudulikkusega, GFR vahemikus ≥ 30 kuni < 45 ml/min, patsientidel on teiste laktatsidoosi riski suurendavate seisundite puudumisel annuseks 2,5 mg/1000 mg või 2,5 mg/850 mg üks kord ööpäevas. Nendel patsientidel ei ole soovitatav ravi alustada. Ravi võib jätkata, kui patsient on hästi informeeritud ja hoolika järelevalve all;
- metformiin on vastunäidustatud patsientidele, kelle GFR on alla 30 ml/min ning ravi tuleb ajutiselt katkestada neerufunktsiooni mõjutavate seisundite tekkimisel, vt lõik 4.3.

Eakatel patsientidel esineb sageli asümptomaatilist neerufunktsiooni langust. Eriline ettevaatus on vajalik olukordades, kus neerufunktsioon võib halveneda, näiteks antihüpertensiivse, diureetilise või mittesteroidse põletikuvastase ainega (MSPVA) ravi alustamisel.

Kirurgia

Ravi metformiiniga peab katkestama, kui operatsiooniks kasutatakse üld-, spinaal- või epiduraalanesteesiat. Ravi võib uuesti alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või toidu suukaudse manustamisega taas alustamist ning eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne.

Jodeeritud kontrastaine manustamine

Jodeeritud kontrastaine intravaskulaarne manustamine võib viia kontrastaine indutseeritud nefropaatia tekkeni, mille tulemusel metformiin kuhjub ja seega suureneb laktatsidoosi risk. Selliste uuringute puhul tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.5.

Nahakahjustused

Haavanduvaid ja nekrootilisi nahakahjustusi jäsemel on kirjeldatud saksagliptiini mittekliinilistes toksikoloogilistes uuringutel ahvidega (vt lõik 5.3). Kliinilistes uuringutes ei täheldatud nahakahjustuste sageduse suurenemist. Turuletulekujärgsetes kõrvaltoimete teatistes on kirjeldatud löövet seoses DPP4 inhibiitorite rühmaga. Lööve on ka saksagliptiini üheks kõrvaltoimeks (vt 4.8). Seetõttu on soovitatav diabeetilisel patsiendil ühe osana regulaarsest kontrollist hinnata nahakahjustusi, nagu villide teket, haavandumist või löövet.

Bulloosne pemfigoid

DPP4 inhibiitorite, kaasa arvatud saksagliptiini, kasutamisel on turuletulekujärgselt teatatud bulloosse pemfigoidi juhtumitest, mis vajasis haiglaravi. Avaldatud juhtudel patsiendid reageerisid paiksele või süsteemsele immunosupresseerivale ravile ja DPP4 inhibiitori katkestamisele. Kui patsiendil tekivad saksagliptiinravi ajal villid või erosioonid ning kahtlustatakse bullooset pemfigoidi, siis tuleb ravi selle ravimiga katkestada ning suunata patsient diagnoosimiseks ja sobiva ravi määramiseks dermatoloogi juurde (vt lõik 4.8).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Kuna see ravim sisaldab saksagliptiini, ei tohi seda kasutada haigetel, kellel on esinenud raske ülitundlikkusreaktsioon dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitori suhtes.

Turuletoomise järgselt on nii spontaanselt kui kliinilistest uuringutest teatatud järgmistest kõrvaltoimetest saksagliptiini kasutamise ajal: rasked ülitundlikkusreaktsioonid, k.a. anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk ja angioödeem. Kui saksagliptiiniga seoses kahtlustatakse rasket ülitundlikkusreaktsiooni, tuleb ravi selle ravimiga katkestada, hinnata kõrvaltoime teisi võimalikke põhjuseid ning alustada suhkurtõve alternatiivset ravi (vt 4.3 ja 4.8).

Eelnevalt ravile allunud 2. tüüpi diabeediga patsientide kliinilise seisundi muutus

Kuna see ravim sisaldab metformiini, siis eelnevalt Komboglyze ravile hästi allunud 2. tüüpi diabeediga patsiente, kellel tekivad laboratoorsed kõrvalekalded või kliiniliselt väljendunud haigus (eriti ebamäärane või halvasti piiritletud haigus), tuleb kohe uurida ketoatsidoosi või laktatsidoosi tunnuste suhtes. See peab hõlmama seerumi elektrolüütide ja ketokehade, vere glükoosisalduse ning vajadusel vere pH, laktaadi, püruvaadi ja metformiini sisalduse määramist. Ükskõik kumma nimetatud atsidoosi vormi tekkimisel tuleb ravi selle ravimiga otsekohe lõpetada ning alustada muud sobivat ravi.

Südamepuudulikkus

SAVOR-uuringus saenes veidi hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu saksagliptiinravi saavate patsientide seas võrreldes platseeborühmaga, kuigi põhjuslikku seost ei ole tuvastatud (vt lõik 5.1). Seda ravimit tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esinevad teadaolevad riskitegurid hospitaliseerimiseks südamepuudulikkuse tõttu, nt südamepuudulikkus anamneesis või keskmise raskusega kuni raske neerupuudulikkus. Patsiente tuleb teavitada südamepuudulikkusele iseloomulikest sümptomitest ning sellest, et nad peavad sellistest sümptomitest nende ilmnemisel kohe teatama.

Liigesevalu

Turuletulekujärgselt on teatatud DPP4 inhibiitoritega seotud liigesevalust, mis võib olla tõsine (vt lõik 4.8). Patsientidel tekkinud sümptomid leevenesid pärast ravimi võtmise katkestamist, mõnel patsiendil ilmnesis sümptomid uuesti ravi taasalustamisel sama või erineva DPP4 inhibiitoriga. Sümptomid võivad tekkida ravi alustamisel kiiresti, aga võivad ilmned ka pärast pikemaajalist ravikuuri. Kui patsiendil tekib tõsine liigesevalu, tuleb individuaalselt hinnata vajadust jätkata ravimi kasutamist.

Immuunpuudulikkusega patsiendid

Immuunpuudulikkusega patsiente, nagu siirdatud elundiga või inimese immuunpuudulikkuse sündroomiga patsiente, ei ole saksagliptiini kliinilises programmis uuritud. Seetõttu puuduvad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta saksagliptiini kasutamisel nendel patsientidel.

Kasutamine koos tugevate CYP 3A4 indutseerijatega

CYP 3A4 indutseerijate, nagu karbamasepiini, deksametasooni, fenobarbitaali, fenütoiini ja rifampitsiini, kasutamisel võib saksagliptiini glükeemiat langetav toime väheneda (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos teadaolevalt hüpoglükeemiat tekitavate ravimitega

On teada, et insuliin ja sulfonüüluuread põhjustavad hüpoglükeemiat. Seetõttu tuleb kombinatsioonis Komboglyzega insuliini või sulfonüüluurea annust langetada, et vähendada hüpoglükeemia riski.

B₁₂-vitamiini sisalduse vähenemine/vaegus

Metformiini toimel võib väheneda B₁₂-vitamiini sisaldus seerumis. Madala B₁₂-vitamiini sisalduse risk suureneb metformiini annuse suurenedes, ravi kestuse pikenedes ja/või patsientidel, kellel esinevad teadaolevalt B₁₂-vitamiini vaegust põhjustavad riskitegurid. B₁₂-vitamiini vaeguse kahtluse korral (nagu aneemia või neuropaatia) tuleb jälgida B₁₂-vitamiini sisaldust seerumis. B₁₂-vitamiini vaeguse riskiteguritega patsientidel võib olla vajalik perioodiline B₁₂-vitamiini sisalduse jälgimine. Ravi metformiiniga tuleb jätkata senikaua, kui see on talutav ja ei ole vastunäidustatud, ning B₁₂-vitamiini vaeguse korral tuleb vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhenditele rakendada sobivat korrigeerivat ravi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Saksagliptiini (2,5 mg kaks korda ööpäevas) ja metformiini (1000 mg kaks korda ööpäevas) korduvate annuste samaaegne manustamine ei muutnud 2. tüüpi diabeediga patsientidel oluliselt saksagliptiini ega metformiini farmakokineetikat.

Komboglyzega ei ole läbi viidud ametlikke koostoimeuuringuid. Järgnevad teated kajastavad teavet, mis on kättesaadav kummagi toimeaine kohta.

Saksagliptiin

Allpool kirjeldatud kliinilised andmed näitavad, et risk kliiniliselt olulisteks koostoimeteks koosmanustatud ravimitega on madal.

Saksagliptiin metaboliseerub eelkõige tsütokroom P450 3A4/5 (CYP3A4/5) vahendusel. *In vitro* uuringutes ei pärssinud saksagliptiin ning tema peamine metaboliit alatüüpe CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ega 3A4, samuti ei indutseerinud alatüüpe CYP1A2, 2B6, 2C9 ega 3A4.

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringutes ei muutunud saksagliptiini ega tema peamise metaboliidi farmakokineetika oluliselt metformiini, glibenklamiidi, pioglitasoni, digoksiini, simvastatiini, omeprasooli, antatsiidide või famotidiiniga koosmanustamisel. Samuti ei muutnud saksagliptiin oluliselt järgmiste ravimite farmakokineetilisi omadusi: metformiin, glibenklamiid, pioglitason, digoksiin, simvastatiin, kombineeritud suukaudse kontratseptiivi toimeained (etinüllöstradiool ja norgestimaat), diltiaseem või ketokonasool.

Saksagliptiini samaaegsel manustamisel CYP3A4/5 mõõduka inhibiitori diltiaseemiga tõusid saksagliptiini C_{max} ja AUC vastavalt 63% ja 2,1 korda; aktiivse metaboliidi vastavad väärtused langesid vastavalt 44% ja 34%.

Saksagliptiini samaaegsel manustamisel CYP3A4/5 tugeva inhibiitori ketokonasooliga tõusid saksagliptiini C_{max} ja AUC vastavalt 62% ja 2,5 korda; aktiivse metaboliidi vastavad väärtused langesid vastavalt 95% ja 88%.

Saksagliptiini samaaegsel manustamisel CYP3A4/5 tugeva indutseerija rifampitsiiniga langesid saksagliptiini C_{max} ja AUC vastavalt 53% ja 76%. Rifampitsiin ei mõjutanud aktiivse metaboliidi kontsentratsiooni ega plasma DPP-4 aktiivsuse inhibeerimist annustamisintervalli kestel.

Saksagliptiini ja teiste CYP3A4/5 indutseerijate (välja arvatud rifampitsiin) (karbamasepiin, deksametasoon, fenobarbitaal ja fenütoiin) koosmanustamist ei ole uuritud ning sel juhul võib saksagliptiini kontsentratsioon plasmas väheneda ning tema peamise metaboliidi kontsentratsioon tõusta. Saksagliptiini koosmanustamisel tugevate CYP3A4 indutseerijatega tuleb glükeemilist kontrolli hoolikalt hinnata.

Suitsetamise, dieedi, taimsete toodete ja alkoholi toimet saksagliptiini farmakokineetikale ei ole uuritud.

Metformiin

Mittesoovitavad kombinatsioonid

Katioonaktiivsetel ravimitel, mis erituvad tubulaarsekretsiooni teel (nt tsimetidiin), võib olla koostoimeid metformiiniga, konkureerides ühise tubulaartransportsüsteemi pärast. Seitsme terve vabatahtlikuga läbiviidud uuring näitas, et tsimetidiini annuse 400 mg kaks korda ööpäevas toimel suurenes metformiini süsteemne ekspositsioon (AUC) 50% ja C_{max} 81%. Seetõttu peab hoolikalt jälgima veresuhkru taset ning kaaluma annuse korrigeerimist soovitatava annusevahemiku piires ja diabeediravi muutmist, kui samaaegselt manustatakse tubulaarsekretsiooni teel elimineeruvaid katioonaktiivseid ravimeid.

Alkohol

Alkoholimürgistus on seotud laktatsidoosi suurenenud riskiga, eriti paastumise, alatoitumise või maksakahjustuse korral Komboglyze toimeaine metformiini tõttu (vt lõik 4.4). Hoiduda tuleb alkoholi ja alkoholi sisaldavate ravimpreparaatide kasutamisest.

Jodeeritud kontrastaine

Jodeeritud kontrastainete intravaskulaarne manustamine võib põhjustada kontrastainest indutseeritud nefropaatiat, mis võib omakorda põhjustada metformiini kuhjumist ja suurenenud riski laktatsidoosi tekkeks.

Röntgenuuringute puhul tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kombinatsioonid, mis nõuavad ettevaatust

Glükokortikosteroidid (nii süsteemsed kui lokaalsed), β -2-agonistid ja diureetikumid omavad nn sisemist hüperglükeemilist aktiivsust. Patsienti tuleb sellest teavitada, samuti tuleb sagedamini kontrollida veresuhkru taset, eriti nende preparaatidega ravi alguses. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga ja pärast selle ärajätmist korrigeerida diabeediravimi annust.

Mõned ravimid võivad avaldada neerufunktsioonile mittesoovitavat toimet ning seega suurendada laktatsidoosi riski, nt MSPVA-d, sh selektiivsed tsüklo-oksügenaas (COX) II inhibiitorid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid ja diureetikumid, eriti lingudiureetikumid. Kasutades neid ravimeid kombinatsioonis metformiiniga, on vajalik hoolikas neerufunktsiooni jälgimine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Komboglyze või saksagliptiini kasutamist ei ole rasedatel uuritud. Loomkatsetes on saksagliptiini või saksagliptiini ja metformiini kombinatsiooni suurte annuste kasutamisel ilmnenud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimesele on teadmata. Piiratud koguses andmed näitavad, et metformiini kasutamine rasedatel ei ole seotud kaasasündinud väärarengute suurenenud riskiga. Loomkatsed metformiiniga ei näita kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Seda ravimit ei tohi raseduse ajal kasutada. Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb ravi selle ravimiga lõpetada ning alustada esimesel võimalusel insuliinravi.

Imetamine

Loomkatsed on näidanud nii saksagliptiini ja/või tema metaboliidi kui ka metformiini eritumist emapiima. Seni on teadmata, kas saksagliptiin eritub inimese rinnapiima, kuid metformiin eritub inimese rinnapiima vähestes kogustes. Seetõttu ei tohi imetavad naised seda ravimit kasutada (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Saksagliptiini toimet inimeste fertiilsusele ei ole uuritud. Toimeid viljakusele täheldati isastel ja emastel rottidel suurte annuste puhul, mis tekitasid ilmseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3). Metformiini loomkatsed ei ole näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Saksagliptiin või metformiin omavad kergelt toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Autode juhtimisel ja masinate kasutamisel tuleb arvestada, et saksagliptiini kasutamisel uuringutes on kirjeldatud peeringlust. Lisaks tuleb patsiente hoiatada hüpoglükeemia riski eest, kui Komboglyzet kasutatakse kombinatsioonis koos teiste teadaolevalt hüpoglükeemiat põhjustavate diabeedivastaste ravimitega (nt insuliin, sulfonüüluuread).

4.8 Kõrvaltoimed

Komboglyze tablettidega ei ole kliinilisi ravimuringuid läbi viidud, kuid samas on demonstreeritud Komboglyze ja samaaegselt manustatud saksagliptiini ja metformiini bioekvivalentsust (vt lõik 5.2).

Saksagliptiin

Ohutusosalane kokkuvõte

Saksagliptiini toime uurimiseks vere glükoosisaldusele on läbi viidud kuus topeltpimedat kontrollitud kliinilist ohutus- ja efektiivsusosalast uuringut, millesse randomiseeriti 4148 2. tüüpi suhkurtõvega haiget, kellest 3021 haiget said raviks saksagliptiini. Randomiseeritud kontrollitud topeltpimedates kliinilistes uuringutes (sh turuletuleku eelsed ja järgsed kogemused) osales üle 17000 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendi, keda raviti saksagliptiiniga.

Viie randomiseeritud topeltpimedate platseeboga kontrollitud kliinilise ohutus- ja efektiivsusosalase uuringu, milles osales 1681 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti, kellest 882 raviti 5 mg saksagliptiiniga, summeeritud analüüsi põhjal oli saksagliptiiniga annuses 5 mg ravitud patsientidel kõrvaltoimete üldine esinemissagedus võrreldav platseeborühmaga. Saksagliptiini 5 mg annuse rühmas katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu rohkem patsiente kui platseeborühmas (vastavalt 3,3% ja 1,8%).

Kõrvaltoimete tabelina esitatud nimekiri

Kõrvaltoimed, mis avaldusid $\geq 5\%$ 5 mg saksagliptiiniga ravitud patsientidel ning sagedamini, kui platseeboga ravitud patsientidel või need, millest teatati $\geq 2\%$ 5 mg saksagliptiiniga ravitud patsientidel ning $\geq 1\%$ sagedamini, kui platseeboga ravitud patsientidel, on toodud Tabelis 2.

Kõrvaltoimed klassifitseeritakse vastavalt esinemissagedustele ja organsüsteemide klassidele. Sagedus on määratletud kokkuleppeliselt järgmiselt: väga sage ($>1/10$), sage ($>1/100$ kuni $>1/10$), aeg-ajalt ($1/1000$ kuni $<1/100$), harv ($>1/10\ 000$ kuni $1<1000$), väga harv ($<1/10\ 000$), teadmata (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2 Kõrvaltoimete esinemissagedus organsüsteemi klasside kaupa

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Kõrvaltoime esinemissagedus vastavalt raviskeemile Saksagliptiin koos metformiiniga ¹
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage
Kuseteede infektsioon	Sage
Gastroenteriit	Sage
Sinuiit	Sage
Nasofarüüngiit	Sage ²
Närvisüsteemi häired	
Peavalu	Sage

Seedetrakti häired	
Oksendamise	Sage

¹ Hõlmab saksagliptiini kasutamist metformiiniga nii lisatud kui esmase kombinatsioonravina.

² Ainult esmane kombinatsioonravi.

Spontaansed teated ja kogemus kliinilistest uuringutest ravimi turuletuleku järgselt

Tabelis 3 on toodud lisandunud kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud ravimi turuletuleku järgselt. Kõrvaltoimete sagedused põhinevad kliinilistest uuringutest saadud kogemustel.

Tabel 3 Lisandunud kõrvaltoimete esinemissagedus organsüsteemide klasside kaupa

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Kõrvaltoime esinemissagedus¹
Seedetrakti häired	
Iiveldus	Sage
Pankreatiit	Aeg-ajalt
Kõhukinnisus	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	
Ülitundlikkusreaktsioonid ² (vt lõigud 4.3 ja 4.4)	Aeg-ajalt
Anafülaktilised reaktsioonid, k.a. anafülaktiline šokk (vt lõigud 4.3 ja 4.4)	Harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Angioödeem (vt lõigud 4.3 ja 4.4)	Harv
Dermatiit	Aeg-ajalt
Sügelus	Aeg-ajalt
Lööve ²	Sage
Urtikaaria	Aeg-ajalt
Bulloosne pemfigoid	Teadmata

¹ Sagedushinnangud hõlmavad andmeid saksagliptiini monoravi, metformiinile lisatud kombinatsioonravi ja metformiini esmase kombinatsioonravi, sulfonüüluureale ja tiasolidiindioodile lisatud kombinatsioonravi kliiniliste uuringute kohta.

² Neid reaktsioone kirjeldati ka kliinilistes uuringutes enne müügiloa saamist, kuid need ei vastanud Tabel 2 kriteeriumidele.

SAVOR-uuringu tulemused

SAVOR-uuringus osales 8240 patsienti, kes said raviks 2,5 mg või 5 mg saksagliptiini üks kord ööpäevas, ning 8173 platseeborühma patsienti. Selles uuringus oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus saksagliptiinraviga olevate patsientide ning platseeborühma patsientide seas võrdne (vastavalt 72,5% ja 72,2%).

Lahendatud pankreatiidi kõrvaltoimete sagedus oli 1,1% nii saksagliptiinraviga saavatel kui kontrollrühma patsientidel.

Ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedus oli 1,1% nii saksagliptiinraviga saavatel kui platseeborühma patsientidel.

Teatatud hüpoglükeemia üldine esinemissagedus (patsiendipäevikute põhjal) oli 17,1% saksagliptiinrühma ja 14,8% kontrollrühma patsientidel. Ravi ajal tekkinud olulisest hüpoglükeemiast (määratletud kui sündmus, mis nõudis abi teise isiku poolt) teatanud isikute hulk oli suurem saksagliptiinrühmas võrreldes kontrollrühmaga (vastavalt 2,1% ja 1,6%). Üldise hüpoglükeemia ja olulise hüpoglükeemia riski tõus saksagliptiinrühmas tekkis peamiselt isikutel, keda uuringusse sisenemisel raviti sulfonüüluureaga, ja mitte isikutel, kes alguses olid insuliin- või metformiini monoraviga. Üldise ja olulise hüpoglükeemia riski tõus ilmnis peamiselt isikutel, kelle A1C <7% uuringusse sisenemisel.

Lümfotsüütide arvu langus ilmnis 0,5% patsientidest saksagliptiin- ja 0,4% kontrollrühmas.

Hospitaliseerimisi südamepuudulikkuse tõttu leidis aset sagedamini saksagliptiinrühmas (3,5%) kui kontrollrühmas (2,8%), nominaalne statistiline olulisus ilmnis platseebo kasuks [HR=1,27; 95% CI 1,07, 1,51]. Vt ka lõik 5.1.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Allpool on kirjeldatud kõrvaltoimed vastavalt raviskeemile, millele on uurija andnud hinnangu, et tegemist on vähemalt võimaliku seotusega ravimiga ning seda on täheldatud vähemalt kahel 5 mg saksagliptiiniga ravitud patsiendil rohkem, kui platseebo ravi saanutel.

Monoravina: pearinglus (sage) ja nõrkus (sage).

Lisatud kombinatsioonravi metformiiniga: düspepsia (sage) ja lihasvalu (sage).

Esialgne kombinatsioonravi metformiiniga: gastriit (sage), liigesevalu* (aeg-ajalt), lihasvalu (aeg-ajalt) ja erektsioonihäire (aeg-ajalt).

Lisatud kombinatsioonravi metformiini ja sulfonüüluureaga: pearinglus (sage), nõrkus (sage) ja kõhupuhitus (sage).

*Liigesevalust on teatatud ka turuletulekujärgselt (vt lõik 4.4).

Hüpoglükeemia

Hüpoglükeemia kõrvaltoime põhines kõigil hüpoglükeemia juhtude teadetel. Samaaegset veresuhkru mõõtmist ei vajatud. Hüpoglükeemia registreeritud esinemissagedused saksagliptiini 5 mg või platseebo lisamisel metformiinile olid vastavalt 5,8% ja 5%. Hüpoglükeemia registreeritud esinemissagedus varasemat ravi mittesaanud patsientidel oli saksagliptiini 5 mg ja metformiini puhul 3,4% ning ainult metformiini puhul 4,0%. Kasutades saksagliptiini ja insuliini lisatud kombinatsioonravi (koos või ilma metformiinita), oli registreeritud hüpoglükeemia juhtude üldine sagedus 18,4% 5 mg saksagliptiini ja 19,9% platseebo rühmas.

Kui saksagliptiini kasutati lisatud kombinatsioonravis metformiini ja sulfonüüluureaga, oli registreeritud hüpoglükeemia üldine sagedus 10,1% 5 mg saksagliptiini rühmas ning 6,3% platseeborühmas.

Laboratoorsed uuringud

Kõikides kliinilistes uuringutes oli 5 mg saksagliptiini ning platseebo rühmades ilmnenu laboratoorsete analüüside kõrvalekallete sagedus sarnane. Täheldati vähest lümfotsüütide absoluutväärtuse langust. Kontrollitud summeeritud analüüsil, kus lümfotsüütide absoluutväärtuse keskmine algtaase oli 2200 rakku/ μ l, langes see keskmiselt ligikaudu 100 rakku/ μ l võrreldes platseeboga. Keskmine lümfotsüütide absoluutväärtus püsis stabiilsena igapäevase ravi juures kestusega kuni 102 nädalat. Lümfotsüütide absoluutväärtuse langus ei olnud seotud kliiniliselt oluliste kõrvaltoimetelega. Kliiniline tähendus kirjeldatud lümfotsüütide arvu langusel võrreldes platseeboga on teadmata.

Metformiin

Kliiniliste uuringute ja müügiloa saamise järgsed andmed

Tabelis 4 on toodud kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria järgi. Esinemissageduse kategooriad põhinevad metformiini Euroopa Liidus kehtival ravimi omaduste kokkuvõttel.

Tabel 4. Kliinilistes uuringutes ja müügiloa saamise järgselt kirjeldatud metformiini kõrvaltoimete esinemissagedus

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Ainevahetus- ja toitumishäired	
B ₁₂ -vitamiini sisalduse vähenemine/vaegus Laktatsidoos	Sage Väga harv
Närvisüsteemi häired	
Metalli maitse suus	Sage
Seedetrakti häired	
Seedetrakti sümptomid ¹	Väga sage
Maksa ja sapiteede häired	
Maksafunktsiooni häired, hepatiit	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Urtikaaria, erüteem, sügelus	Väga harv

¹ Seedetrakti sümptomeid nagu iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, kõhuvalu ja isutust esineb sagedamini ravi alguses ja need taanduvad enamikel juhtudel spontaanselt.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Komboglyze üleannustamise kohta andmed puuduvad.

Saksagliptiin

Saksagliptiin on osutunud hästitalutavaks ravimiks, mis suukaudses annuses kuni 400 mg ööpäevas kahe nädala jooksul (80-kordne soovitatav annus) ei avalda kliiniliselt olulist toimet QTc-intervallile ega südame löögisagedusele.

Üleannustamise korral tuleb alustada sobiva toetava raviga, mis lähtub patsiendi kliinilisest seisundist. Saksagliptiini ja selle peamist metaboliiti saab hemodialüüsil eemaldada (23% annusest 4 tunni jooksul).

Metformiin

Metformiini suur üleannustamine (või kui esineb kaasuv laktatsidoosi risk) võib viia laktatsidoosi tekkeni, mis on erakorraline seisund ja vajab haiglaravi. Kõige efektiivsem meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks on hemodialüüs.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Diabeediravimid. Suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: A10BD10.

Toime mehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Komboglyzes on kombineeritud kaks hüpoplükeemilist ravimpreparaati, mis omavad 2. tüüpi diabeediga patsientidel glükeemilise kontrolli parandamises täiendavat toimemehhanismi: dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP4) inhibiitorit saksagliptiini ja biguaanide rühma ravimit metformiinvesinikkloriidi.

Saksagliptiin

Saksagliptiin on väga potentne (Ki: 1,3 nM) selektiivne pöörduva toimega võistlev ensüümi DPP4 inhibiitor. 2. tüüpi suhkurtõve patsientidel pärssis saksagliptiin DPP4 ensüümi aktiivsuse 24 tunniks. Pärast suukaudselt manustatud glükoosi koormust tekitas DPP4 pärssimine 2...3-kordse aktiivsete tsirkuleerivate inkretiinhormoonide (sealhulgas glükagoonitaolise peptiid-1 (GLP-1) ja glükoos-sõltuva insulino troopse polüpeptiidi (GIP)) taseme tõusu, glükagooni taseme languse ja glükoos-sõltuva beetarakkude vastuse tõusu, mis omakorda andis tulemuseks insuliini ja C-peptiidi taseme tõusu. Pankrease beetarakkudest pärineva insuliini tõus ning pankrease alfarakkudest pärineva glükagooni langus oli seotud tühja kõhuga mõõdetud plasma glükoosi madalama tasemega ning selle väiksema tõusuga pärast glükoosi suukaudset manustamist või söömist. Saksagliptiin parandab glükeemilist kontrolli 2. tüüpi suhkurtõve korral, kuna vähendab nii tühja kõhu kui einejärgse glükoosi kontsentratsioone.

Metformiin

Metformiin on antihüperglükeemilise toimega biguaanid, mis langetab nii basaalsel kui einejärgset vere glükoosisisaldust. Metformiin ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ning seetõttu ei põhjusta ka hüperglükeemiat.

Metformiinil on kolm toimemehhanismi:

- vähendab glükoosi produktsiooni maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi pärssimise teel;
- suurendades mõõdukalt lihaskoe insuliinitundlikkust, parandab glükoosi perifeerset omastamist ja utiliseerimist;
- aeglustab glükoosi imendumist seedetraktist.

Metformiin stimuleerib intratsellulaarset glükogeeni sünteesi, avaldades toimet glükogeensüntaasile. Metformiin suurendab spetsiifiliste membraani glükoosikandurite (GLUT-1 ja GLUT-4) transpordivõimet.

Sõltumatult veresuhkru sisaldust langetavast toimest on metformiinil soodne toime lipiidide ainevahetusele. Seda on demonstreeritud raviannuste kasutamisel keskmise kestusega või pikaajalistes kliinilistes uuringutes: metformiin langetab üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide taset.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Randomiseeritud kontrollitud topeltpimedates kliinilistes uuringutes (sh turuletulekueelsed ja -järgsed kogemused) osales üle 17000 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendi, keda raviti saksagliptiiniga.

Saksagliptiini ja metformiini kombinatsioon glükeemilise kontrolli saavutamiseks

Saksagliptiini ja metformiini koosmanustamist on uuritud 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kes allusid ebapiisavalt metformiini monoravile, ning varasemat ravi mittesaanud patsientidel, kelle veresuhkur oli ebapiisavalt reguleeritud ainult dieedi ja füüsilise koormusega. Ravi 5 mg saksagliptiiniga üks kord ööpäevas andis platseeboga võrreldes kliiniliselt ja statistiliselt olulise glükeeritud hemoglobiin A1c (HbA1c), tühja kõhu plasma glükoosi (FPG) ja einejärgse glükoosi (PPG) näitude paranemise kombinatsioonis metformiiniga (lisatud või esmane ravi). HbA1c vähenemist oli näha kõikides alarühmades, erinevates soo-, vanuse-, rassi ja algse kehamassiindeksi (KMI) järgi jaotatud rühmades. Kehakaalu langus ravirühmades, kes said saksagliptiini koos metformiiniga, sarnanes kehakaalu langusele ainult metformiinravi saanud rühmades. Saksagliptiini lisamisel metformiinile ei kaasnud olulisi muutusi esialgsest tühja kõhu seerumi lipiidide tasemest, võrreldes metformiini monoraviga.

Saksagliptiini ja metformiini lisatud kombinatsioonravi

24-nädalases lisatud kombinatsioonravis metformiiniga kontrollitud uuringus hinnati saksagliptiini ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis metformiiniga patsientidel, kellel metformiini monoravi ei taganud piisavat glükeemilist kontrolli (HbA1c 7-10%). Saksagliptiin (n=186) parandas oluliselt HbA1c, FPG ja PPG väärtusi võrreldes platseeboga (n=175). HbA1c, PPG ja FPG paranemine 5 mg saksagliptiini kombineerimisel metformiiniga püsis 102. nädalani. HbA1c muutus 5 mg saksagliptiini kombineerimisel metformiiniga (n=31) oli 102. nädalal -0,8% võrreldes platseebo ja metformiini kombinatsiooniga (n=15).

Saksagliptiini kaks korda ööpäevas ja metformiini lisatud kombinatsioonravi

Patsientidel, kel ei saavutatud metformiini monoraviga piisavat glükeemilist kontrolli (HbA1c 7...10%), viidi läbi 12-nädalane platseebkontrolliga uuring, milles hinnati saksagliptiini 2,5 mg kaks korda ööpäevas ja metformiini manustamise ohutust ja efektiivsust. 12 nädala pärast tuvastati saksagliptiini rühmas (n=74) suurem keskmine HbA1c langus algväärtusest kui kontrollrühmas (n=86) (vastavalt -0,6% ja -0,2%, keskmine esialgne HbA1c tase saksagliptiini rühmas 7,9% ja platseebo rühmas 8,0%) ja suurem, kuigi statistiliselt mitteoluline FPG vähenemine (-13,73 mg/dl vrdl -4,22 mg/dl) (p=0,12; 95% usaldusvahemik -21,68; 2,66).

Saksagliptiini ja metformiini lisatud kombinatsioonravi võrreldes sulfonüüluurea ja metformiini lisatud kombinatsioonraviga

52-nädalases uuringus hinnati 858 patsiendil, kellel veresuhkur ei olnud ainult metformiiniga piisavalt kontrollitud (HbA1c 6,5...10%), 5 mg saksagliptiini ja metformiini kombinatsiooni (428 patsienti) ohutust ja efektiivsust, võrreldes sulfonüüluurea (glipitsiid annuses 5 kuni 20 mg, keskmine annus 15 mg) ja metformiini kombinatsiooniga (430 patsienti). Kummaski ravirühmas oli keskmine metformiini annus ligikaudu 1900 mg. 52. nädala järel langesid nii saksagliptiini kui glipitsiidi rühmas HbA1c väärtused võrdselt võrreldes algtasemega protokollijärgses analüüsis (vastavalt -0,7% ja -0,8%, mõlema rühma keskmine HbA1c algväärtus 7,5%). Ravikavatsusliku rühma analüüsil ilmnes sarnane tulemus. FPG paranemine oli veidi väiksem saksagliptiini rühmas ning esines rohkem ravikatkestusi (vastavalt 3,5% ja 1,2%) FPG kriteeriumidel põhineva efektiivsuse vähesuse tõttu uuringu esimese 24 nädala jooksul. Saksagliptiiniga tekkis ka oluliselt vähem hüpoglükeemiat võrreldes glipitsiidiga, vastavalt 3% (19 juhtu 13 isikul) ja 36,3% (750 juhtu 156 patsiendil). Saksagliptiiniga ravi saavate patsientide kehakaal langes uuringu ajal oluliselt võrreldes glipitsiidiga ravi saavate patsientidega, kel kehakaal tõusis (vastavalt -1,1 ja +1,1 kg).

Saksagliptiini ja metformiini lisatud kombinatsioonravi võrreldes sitagliptiini ja metformiini lisatud kombinatsioonraviga

18-nädalases uuringus hinnati 801 patsiendil, kellel veresuhkur ei olnud ainult metformiiniga piisavalt kontrollitud, 5 mg saksagliptiini kombinatsiooni metformiiniga (403 patsienti) võrreldes 100 mg sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooniga (398 patsienti). 18. nädala järel ei olnud saksagliptiin vähemefektiivsem kui sitagliptiin HbA1c keskmise vähenemise järgi algväärtusest, seda nii protokollijärgses kui kogu andmestiku analüüsis. HbA1c väärtuste langus võrreldes algtasemega oli saksagliptiini ja sitagliptiini rühmas vastavalt -0,5% (keskmine ja mediaan) ning -0,6% (keskmine ja mediaan) protokollijärgses analüüsis. Kinnitavas kogu andmestiku analüüsis oli keskmine vähenemine -0,4% saksagliptiini ja -0,6% sitagliptiini rühmas ning vähenemise mediaan -0,5% mõlemas rühmas.

Saksagliptiini ja metformiini esmane kombinatsioonravi

24-nädalases kontrolliga uuringus hinnati saksagliptiini 5 mg ja metformiini esmase kombinatsioonravi ohutust ja efektiivsust ebapiisava glükeemilise kontrolliga patsientidel, kellel suhkurtõbe ei olnud varem ravitud (HbA1c 8-12%). 5 mg saksagliptiini ja metformiini esmane kombinatsioonravi (n=306) andis FPG, PPG ja HbA1c väärtuste olulise paranemise võrreldes nii saksagliptiini (n=317) kui metformiini kasutamisega (n=313) eraldi alustava ravina. Kõikides HbA1c algväärtusega määratud alarühmades ilmnes HbA1c väärtuste paranemine 24. nädalaks võrreldes algväärtusega, kusjuures olulisem paranemine toimus patsientidel, kelle HbA1c algväärtus oli $\geq 10\%$ (vt tabel 5). HbA1c, PPG ja FPG paranemine 5 mg saksagliptiini kombineerimisel metformiiniga püsis 76. nädalani. HbA1c muutus 5 mg saksagliptiini kombineerimisel metformiiniga (n=177) oli 76. nädalal -0,5% võrreldes platseebo ja metformiini kombinatsiooniga (n=147).

Saksagliptiini ja insuliini lisatud kombinatsioonravi (koos või ilma metformiiniga)

24-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrolliga uuringus hinnati 455 ebapiisava glükeemilise kontrolliga (HbA1c $\geq 7,5\%$ ja $\leq 11\%$) patsiendil, kes said ravi insuliiniga (n=141) või insuliini ja püsiannuses metformiini kombinatsiooniga (n=314), saksagliptiini ja insuliini püsiannuse (algväärtuse keskmine: 54,2 ühikut) kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust. 5 mg saksagliptiini lisatud ravi insuliinile koos või ilma metformiiniga andis 24 nädala järel HbA1c ja PPG väärtuste olulise paranemise võrreldes platseebo lisamisega insuliinile koos või ilma metformiiniga. Sarnane HbA1c väärtuste langus tekkis patsientidel, kes said 5 mg saksagliptiini lisatud ravi insuliinile sõltumata

metformiini kasutamisest (-0,4% mõlemas alarühmas). HbA1c algväärtuste paranemine võrreldes platseeboga püsis 52. nädalal saksagliptiini ja insuliini lisatud ravi foonil koos või ilma metformiinita. 52. nädalal oli HbA1c muutus saksagliptiini rühmas (n=244) -0,4% võrreldes platseebo rühmaga (n=124).

Saksagliptiini, metformiini ja sulfonüüluurea lisatud kombinatsioonravi

24-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrolliga uuringus hinnati 257 ebapiisava glükeemilise kontrolliga (HbA1c $\geq 7\%$ ja $\leq 10\%$) 2. tüüpi diabeediga patsiendil saksagliptiini (5 mg ööpäevas), metformiini ja sulfonüüluurea kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust. Saksagliptiini (n=127) andis HbA1c ja PPG väärtuste olulise paranemise võrreldes platseeboga (n=128). HbA1c väärtuste muutus võrreldes platseeboga oli 24. nädalal -0,7%.

Saksagliptiin lisatud dapaglifloosin plus metformiin ravile

24-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrolliga uuringus võrreldi 5 mg saksagliptiini platseeboga, kui lisatud kombinatsioonravi 2. tüüpi suhkurtõve patsientidel, kelle HbA1c oli vahemikus 7...10,5% ning kes juba kasutasid dapaglifloosini (SGLT2-inhibiitor) ja metformiini. Patsientidel, kes lõpetasid esmase 24-nädalase uuringuperioodi, oli võimalik siseneda kontrolliga 28-nädalasse pikaajalisse uuringu jätkufaasi (52 nädalat).

Isikud, keda raviti saksagliptiin lisatud dapaglifloosini ja metformiini kombinatsioonravile (n=153), saavutasid statistiliselt olulise ($p < 0,0001$) suurema HbA1c languse kui rühm, kes kasutas platseebot, dapaglifloosin plus metformiin (n=162) 24. nädalal (vt tabel 5). 24. nädalal fikseeritud HbA1c muutus püsis 52. nädalal. Dapaglifloosin plus metformiinile lisatud saksagliptiini ohutusprofiil oli sarnane sellega, mida oli täheldatud selle uuringu 24-nädalase raviperioodi jooksul ja uuringus, milles saksagliptiini ja dapaglifloosini kasutati samaaegselt lisatud ravina patsientidel, kes kasutasid metformiini (kirjeldus allpool).

Patsientide osakaal, kes saavutasid HbA1c < 7%

Patsientide osakaal, kes saavutasid HbA1c < 7% 24. nädalal, oli kõrgem 5 mg saksagliptiini plus dapaglifloosini plus metformiini kombinatsiooni rühmas – 35,3% (95% CI [28,2, 42,4]) võrreldes platseebo plus dapaglifloosin plus metformiini rühmaga – 23,1% (95% CI [16,9, 29,3]). 24. nädalal fikseeritud HbA1c muutus püsis 52. nädalal.

Tabel 5. Peamised efektiivsuse näitajad saksagliptiini ja metformiini platseebo-kontrolliga kombinatsioonravi uuringutes

	Keskmine HbA1c algväärtus (%)	Keskmine muutus ¹ HbA1c algväärtusest (%)	Platseebo suhtes parandatud HbA1c keskmine muutus (%) (95% usaldusvahemik)
Uuringud: lisatud ravi/esmane kombinatsioonravi metformiiniga			
24 nädalat Saksagliptiin 5 mg ööpäevas lisatud ravi metformiiniga; Uuring CV181014: (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ²
Saksagliptiin 5 mg ööpäevas esmane kombinatsioonravi metformiiniga; uuring CV181039 ³ : Üldpopulatsioon (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁴
Kihid HbA1c algväärtusega ≥10% (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) ⁵
12 nädalat Saksagliptiin 2,5 mg kaks korda ööpäevas lisatud ravi metformiiniga; Uuring CV181080 (n=74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6,-0,1) ⁶
Uuringud: lisatud ravi/esmane kombinatsioonravi koos täiendava raviga			
Lisatud ravi insuliinile (+/- metformiin) Saksagliptiin 5 mg ööpäevas; Uuring CV181057: Üldpopulatsioon (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) ²
24 nädalat Saksagliptiin 5 mg ööpäevas lisatud ravi metformiini ja sulfonüüluureaga; Uuring D168L00006 (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9, -0,5) ²
Saksagliptiin 5 mg ööpäevas lisatud ravi metformiini ja dapaglifloosiniga; Uuring CV181168 (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5, -0,2) ⁷

n=Randomiseeritud patsiendid

¹ Kohandatud keskmine algväärtuse muutus kohandatud algväärtusele (ANCOVA).

² p<0,0001 võrreldes platseeboga.

³ Metformiini ööpäevase annuse tõstmine 500 mg-lt 2000 mg-le, vastavalt taluvusele.

⁴ Keskmine HbA1c muutus on erinevus saksagliptiini 5 mg ja metformiini ning metformiini monoravi vaheliste rühmade vahel (p<0,0001).

⁵ Keskmine HbA1c muutus on erinevus saksagliptiini 5 mg ja metformiini ning metformiini monoravi vaheliste rühmade vahel.

⁶ p-väärtus=0,0063 (rühmadevahelises võrdluses oluline, kui α=0,05)

⁷ Keskmine HbA1c muutus on erinevus saksagliptiini 5 mg, dapaglifloosini ja metformiini ning dapaglifloosini ja metformiini rühmade vahel (p<0,0001).

Saksagliptiini ja dapaglifloosini lisatud metformiinile

534 täiskasvanud patsienti 2. tüüpi suhkurtõvega, kelle vere glükoosisisalduse vähenemine ei olnud piisav metformiini monoraviga (HbA1c 8%...12%), osales 24-nädalases randomiseeritud topeltpimedas, toimeaine-kontrolliga uuringus, milles võrreldi saksagliptiini ja dapaglifloosini kombinatsiooni, mis oli lisatud täiendavalt metformiinile, saksagliptiini või dapaglifloosiniga, mis oli lisatud metformiinile. Patsiendid olid jaotatud kolme topeltpimedasse ravirühma, mis said 5 mg saksagliptiini, 10 mg dapaglifloosini koos metformiiniga, 5 mg saksagliptiini ja platseebot lisatuna metformiinile või 10 mg dapaglifloosini ja platseebot lisatuna metformiinile.

Saksagliptiini ja dapaglifloosiini rühm saavutas oluliselt suurema HbA1c väärtuste languse võrreldes nii saksagliptiini kui dapaglifloosiini rühmaga 24. nädalal (vt tabel 6).

Tabel 6. HbA1c 24. nädalal toimeaine kontrolliga uuringus, milles võrreldi saksagliptiini ja dapaglifloosiini lisatud kombinatsiooni metformiinile, ainult saksagliptiini või dapaglifloosiini lisatuna metformiinile

Efektiivsuse parameeter	5 mg saksagliptiin + 10 mg dapaglifloosiin + metformiin, n=179 ²	5 mg saksagliptiin + metformiin, n=176 ²	10 mg dapaglifloosiin + metformiin, n=179 ²
HbA1c (%) 24. nädalal¹			
Algväärtus (keskmine)	8,93	9,03	8,87
Muutus algväärtusest (korrigeeritud keskmine ³) (95% usaldusvahemik [CI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Muutus saksagliptiini + metformiini suhtes (korrigeeritud keskmine ³) (95% CI)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Muutus dapaglifloosiini + metformiini suhtes (korrigeeritud keskmine ³) (95% CI)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹ LRM = longitudinaalsed korratud mõõtmised (enne päästva annuse kasutamist hinnatud väärtused).

² Randomiseeritud ja ravitud patsiendid, kellel on määratud algväärtus ja kelle on tehtud vähemalt üks algväärtuse järgne efektiivsuse mõõtmine.

³ Vähimruutude keskmine korrigeeritud algväärtusega.

⁴ p-väärtus < 0,0001.

⁵ p-väärtus=0,0166.

HbA1c < 7% saavutanud patsientide osakaal

Saksagliptiini ja dapaglifloosiini kombinatsioonrühmas saavutas 41,4% (95% CI [34,5, 48,2]) patsientidest HbA1c taseme, mis jäi alla 7%, võrreldes patsientide osakaaludega 18,3% (95% CI [13,0, 23,5]) saksagliptiini rühmas ja 22,2% 95% CI [16,1, 28,3]) dapaglifloosiini rühmas.

SAVOR-uuring (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus- Thrombolysis in Myocardial Infarction)

SAVOR on 16492 patsiendiga (12 959 isikut kardiovaskulaarse (KV) diagnoosiga, 3533 mitme riskiteguriga), kelle HbA1c $\geq 6,5\%$ ja $< 12\%$, kardiovaskulaarse tulemusnäitajaga uuring, kes randomiseeriti saama vastavalt saksagliptiini (n=8280) või platseebot (n=8212), lisaks vastavalt regionaalsetele standarditele toimuvale ravile HbA1C ja KV riskitegurite tõttu. Uuringurühma kuulusid ka ≥ 65 -aastased (n=8561) ja ≥ 75 -aastased patsiendid (n=2330), normaalse neerufunktsiooni või kerge neerukahjustusega (n=13 916), samuti keskmise raskusega (n=2240) või raske neerukahjustusega (n=336) patsiendid.

Esmane ohutusalan (noninferioorsus) ja efektiivsusalan (superioorsus) tulemusnäitaja oli kombinatsioon, mis koosnes ajast esimese olulise KV sündmuseni (MACE) järgnevast loetelust: KV surm, mittefataalne müokardiinfarkt või mittefataalne isheemiline insult.

Pärast keskmiselt 2-aastast jälgimist jõudis uuring esmase ohutusalan tulemusnäitaja täitmiseni ning tulemused kinnitasid, et olemasolevale baasravile lisatud saksagliptiin ei tõsta kardiovaskulaarset riski 2. tüüpi suhkurtõve patsientidel võrreldes platseeboga.

Kasu ei ilmnenud MACE ega üldise suremuse osas.

Tabel 7. Primaarsed ja sekundaarsed tulemusnäitajad ravirühmade kaupa SAVOR-uuringus*

Tulemusnäitaja	Saksagliptiin (n=8280)		Platseebo (n=8212)		Riskikordaja (95% usaldusvahemik) [†]
	Isikud, kellel toimus sündmus (%)	Sündmust 100 patsientaasta kohta	Isikud, kellel toimus sündmus (%)	Sündmust 100 patsientaasta kohta	
Esmane kombineeritud tulemusnäitaja: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) ^{‡, §, #}
Teisene kombineeritud tulemusnäitaja: MACE plus	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) [¶]
Üldine suremus	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) [¶]

* Ravikavatsuslik populatsioon

[†] Riskikordaja, mis on kohandatud kardiovaskulaarhaiguse ja neerufunktsiooni kategooriate algväärtustega.

[‡] p-väärtus <0,001 noninferioorsuse suhtes (aluseks HR <1,3) võrreldes platseeboga.

[§] p-väärtus =0,09 superioorsuse suhtes (aluseks HR <1,0) võrreldes platseeboga.

[#] Aja jooksul toimunud sündmused; sündmuste määr saksagliptiin- ja platseeborühmades ei erinenud oluliselt aja jooksul.

[¶] Olulisust ei ole uuritud.

Üks teisese kombineeritud tulemusnäitaja koostisosa, hospitaliseerimised südamepuudulikkuse tõttu, esines saksagliptiinrühmas sagedamini (3,5%) kui kontrollrühmas (2,8%), nominaalne statistiline olulisus ilmnis platseebo kasuks [HR=1,27; 95% CI 1,07, 1,51]. Kliiniliselt olulisi tegureid, mis ennustaksid saksagliptiinraviga seotud suuremat suhtelist riski, ei olnud võimalik lõplikult määrata. Isikuid, kellel oli suurem risk hospitaliseerimiseks südamepuudulikkuse tõttu, sõltumata neile määratud ravist, oli võimalik määratleda teadaolevate südamepuudulikkuse riskitegurite järgi, nagu südamepuudulikkus või häirunud neerufunktsioon anamneesis uuringusse sisenemisel. Siiski leiti, et saksagliptiinravi saavatel isikutel, kellel oli südamepuudulikkus või häirunud neerufunktsioon anamneesis uuringusse sisenemisel, ei olnud platseeboga võrreldes esmase või teisese kombineeritud tulemusnäitaja või üldise suremuse suhteline risk tõusnud.

Ühe teisese tulemusnäitaja, üldise suremuse, määr oli 5,1% saksagliptiini rühmas ja 4,6% platseeborühmas (vt tabel 7). KV suremust esines ühtlaselt mõlemas ravirühmas. Mitte-KV surmasid esines rohkem saksagliptiini (1,8%) kui platseeborühmas (1,4%) [HR=1,27; (95% CI 1,00; 1,62); p=0,051].

Uurivas analüüsis oli A1C saksagliptiinravi korral madalam kui platseebo korral.

Metformiin

Prospektiivses randomiseeritud (UKPDS) uuringus leidis kinnitust efektiivse veresuhkru kontrolli pikaajaline kasu 2. tüüpi diabeedi korral. Metformiiniga ravitud ülekaaluliste patsientide (kui ainult dieet ei osutunud piisavaks) ravitulemuste analüüs näitas järgmist:

- diabeedi tüsistuste absoluutne risk vähenes oluliselt metformiini rühmas (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), võrreldes ainult dieedi (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) (p=0,0023) ning sulfonüüluureaga kombineeritud ravi ja insuliini monoterapia rühmadega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta), p=0,0034;
- diabeediga seotud suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, (p=0,017);
- üldise suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, võrreldes ainult dieedi (20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) (p=0,011)

- ning sulfonüüluureaga kombineeritud ravi ja insuliini monoterapia rühmadega (18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,021$);
- müokardiinfarkti absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p=0,01$).

Eakad patsiendid

SAVOR-uuringu üle 65-aastaste ja üle 75-aastaste isikute alarühmades kogutud efektiivsus- ja ohutusandmed olid vastavuses kogu uuringupopulatsiooni vastavate andmetega.

GENERATION oli 52-nädalane glükeemilise kontrolli uuring, mis hõlmas 720 eakat patsienti, kelle keskmine vanus oli 72,6 aastat; 433 isikut (60,1%) olid <75-aastased ja 287 \geq 75-aastased. Esmaseks tulemusnäitajaks oli patsientide hulk, kes saavutasid HbA1C taseme <7% ilma kinnitatud või raske hüpopglükeemiata. Ravile vastanute hulgas ei ilmnenu erinevust: esmase tulemusnäitaja saavutasid 37,9% saksagliptiinravi saanud ja 38,2% glimepiriidravi saanud patsientidest. Saksagliptiinrühmas saavutas HbA1C 7,0%-se eesmärkväärtuse väiksem hulk patsiente (44,7%) kui glimepiriidrühmas (54,7%). Saksagliptiinrühmas tekkis kinnitatud või rasket hüpopglükeemiat vähem (1,1%) kui glimepiriidrühmas (15,3%).

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Komboglyzega läbiviidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta 2. tüüpi diabeedi puhul (vt lõik 4.2 Informatsioon kasutamisel pediatrias).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tervete isikutega läbiviidud bioekvivalentsuse uuring näitas, et Komboglyze kombineeritud tabletid on bioekvivalentsed samaaegselt manustatud saksagliptiini ja metformiinvesinikkloriidi eraldi tablettide annustega.

Järgnevalt on toodud Komboglyzes sisalduvate üksikute toimeainete farmakokineetilised omadused.

Saksagliptiin

Saksagliptiini ja tema peamise metaboliidi farmakokineetika oli tervetel vabatahtlikel ning 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel sarnane.

Imendumine

Saksagliptiin imendus kiiresti pärast suukaudset manustamist tühja kõhuga ning saksagliptiini ja tema peamise metaboliidi tipmised plasma kontsentratsioonid (C_{max}) saabusid vastavalt 2 ja 4 tunni (T_{max}) järel. Saksagliptiini ja tema peamise metaboliidi C_{max} ja AUC suurenesid proportsionaalselt saksagliptiini annuse suurenemisega ning proportsionaalsus annusega ilmnes kuni 400 mg annuse juures. Pärast saksagliptiini 5 mg suukaudse üksikannuse andmist tervetele vabatahtlikele olid saksagliptiini ja tema peamise metaboliidi keskmised plasma AUC (plasmakõvera alune pindala) vastavalt 78 ng·h/ml ja 214 ng·h/ml. Vastavad plasma C_{max} väärtused olid 24 ng/ml ja 47 ng/ml. Saksagliptiini C_{max} ja AUC isikute vahelised erinevused tervete vabatahtlike rühmas olid väiksemad kui 12%.

Saksagliptiin pärsib plasma DPP4 aktiivsust vähemalt 24 tundi pärast suukaudset manustamist tänu kõrgele potentsile, kõrgele afiinsusele ning laiaulatuslikule seondumisele retseptoritega.

Koostoime toiduga

Toidul on suhteliselt tagasihoidlik toime saksagliptiini farmakokineetikale tervetel vabatahtlikel. Koos kõrge rasvasisaldusega toiduga manustamisel saksagliptiini C_{max} ei muutunud ning plasma AUC suurenes 27% võrreldes manustamisega tühja kõhuga. Toiduga koos manustades pikenes saksagliptiini aeg maksimaalse C_{max} väärtuseni (T_{max}) ligikaudu pool tundi võrreldes manustamisega tühja kõhuga. Need muutused ei ole kliiniliselt olulised.

Jaotumine

Saksagliptiini ja tema peamise metaboliidi valkudega seondumine *in vitro* on ebaoluline. Seega, erinevate haigusseisundite (nt neeru- või maksapuudulikkus) korral esinevad verevalkude taseme muutused ei peaks saksagliptiini plasma sisaldust muutma.

Biotransformatsioon

Saksagliptiini biotransformatsioon toimub eelkõige tsütokroom P450 3A4/5 (CYP3A4/5) vahendusel. Saksagliptiini peamine metaboliit on samuti selektiivne pöörduva toimega võistlev ensüümi DPP4 inhibiitor, kuid saksagliptiinist poole vähem potentne.

Eritumine

Saksagliptiini ja tema peamise metaboliidi keskmine plasma lõpp-poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on keskmiselt vastavalt 2,5 ja 3,1 tundi ning keskmine plasma DPP4 inhibeerimise $t_{1/2}$ on 26,9 tundi. Saksagliptiin eritub neerude ja maksa kaudu. 50 mg ^{14}C -saksagliptiini üksikannuse manustamise järgselt eritus annusest uriiniga 24% saksagliptiinina, 36% peamise metaboliidina ja 75% koguradioaktiivsusega. Saksagliptiini keskmine renaalne kliirens (~ 230 ml/min) oli suurem kui keskmine glomerulaarfiltratsiooni kiirus (~ 120 ml/min), viidates aktiivse renaalse eritumise mõningasele olemasolule. Peamise metaboliidi renaalse kliirensi väärtused olid võrreldavad mõõdetud glomerulaarfiltratsiooni kiirusega. Väljaheitega eritus 22% manustatud radioaktiivsusest, selle fraktsiooni moodustas sapiga eritunud saksagliptiin ja/või seedetraktist imendumata jäänud ravim.

Lineaarsus

Saksagliptiini ja tema peamise metaboliidi C_{\max} ja AUC suurenesid proportsionaalselt saksagliptiini annusega. Korduva üks kord ööpäevas annustamise jooksul ei täheldatud ühegi annuse juures märgatavat saksagliptiini ega tema peamise metaboliidi kuhjumist. Saksagliptiini ja tema peamise metaboliidi kliirens ei sõltunud annusest ega ajast 14-päevase üks kord ööpäevas annustamise jooksul vahemikus 2,5 mg kuni 400 mg.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

Avatud üksikannuselises uuringus hinnati saksagliptiini 10 mg suukaudse annuse farmakokineetikat erineval kroonilise neerupuudulikkuse astmel olevatel isikutel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega. Uuring hõlmas neerupuudulikkusega patsiente, kelle neerupuudulikkus oli jaotatud kreatiniinikliirensi taseme alusel kergeks (ligikaudu $\text{GFR} \geq 45$ kuni < 90 ml/min), keskmise raskusega (ligikaudu $\text{GFR} \geq 30$ kuni < 45 ml/min) ja raskeks (ligikaudu $\text{GFR} < 30$ ml/min). Saksagliptiini plasmakontsentratsioonid olid vastavalt 1,2; 1,4 ja 2,1 korda kõrgemad ja BMS-510849 plasmakontsentratsioonid olid vastavalt 1,7; 2,9 ja 4,5 korda kõrgemad kui normaalse neerufunktsiooniga (> 80 ml/min) patsientidel.

Maksapuudulikkus

Võrreldes tervete isikutega, olid kerge (Child-Pugh' klass A), keskmise raskusega (Child-Pugh' klass B) või raske (Child-Pugh' klass C) maksapuudulikkusega isikutel saksagliptiini plasmakontsentratsioonid vastavalt 1,1, 1,4 ning 1,8 korda kõrgemad ning BMS-510849 plasmakontsentratsioonid vastavalt 22%, 7% ja 33% madalamad.

Eakad (üle 65-aastased)

Vanemaealistel patsientidel (65-80 a) oli AUC ligikaudu 60% kõrgem kui noortel patsientidel (18-40 a). Seda ei peeta kliiniliselt oluliseks, seetõttu vanuse tõttu selle ravimi annuse muutmist ei soovitata.

Metformiin

Imendumine

Metformiini suukaudse manustamise järgselt saabub t_{\max} 2,5 t jooksul. Tervetel isikutel on 500 mg metformiini tableti absoluutne biosaadavus ligikaudu 50...60%. Pärast suukaudse annuse manustamist oli imendumata ravimi osakaal roojas 20...30%.

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne. Metformiini tavaliste annuste ja

manustamisskeemide kasutamisel saabub püsikontsentratsioon plasmas 24...48 tunni jooksul ning jääb üldjuhul alla 1 µg/ml. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) 4 µg/ml, isegi maksimaalsete annuste puhul.

Koostoime toiduga

Toit vähendab ja vähesel määral ka aeglustab metformiini imendumist. Pärast 850 mg annuse manustamist täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni 40% langust, AUC 25% vähenemist ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aja pikenedust 35 min võrra. Muutuste kliiniline tähtsus on teadmata.

Jaotumine

Metformiin seondub plasmavalkudega ebaolulisel määral. Ravim tungib erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on madalam kui plasmas ning saabub ligikaudu ühel ja samal ajal. Erütrotsüüdid on suure tõenäosusega sekundaarne jaotusruum. Keskmine V_d on 63...276 l.

Biotransformatsioon

Metformiin eritub muutumatul kujul uriiniga. Inimestel ei ole metaboliite leitud.

Eliminatsioon

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, mis näitab, et metformiin elimineerub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Suukaudse annuse manustamisel on terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg u 6,5 t. Neerufunktsiooni häire korral väheneb renaalne kliirens võrdeliselt kreatiini kliirensiga ning pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg, põhjustades metformiinisalduse suurenemist plasmas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Saksagliptiini ja metformiini kombinatsioon

Saksagliptiini ja metformiini kombinatsiooniga on läbi viidud 3-kuuline uuring koertel ning embrüofetaalse arengu uuring rottidel ja küülikutel.

Saksagliptiini ja metformiini kombinatsiooni manustamine tiinetele rottidele ja küülikutele organogeneesi perioodil ei põhjastanud kummalgi liigil embrüoletaalsust ega teratogeensust. Seda testiti annustega, millega kaasnesid rottidel sellised süsteemsed ekspositsioonid (AUC), mis olid 100 korda ja 10 korda suuremad kui maksimaalsete inimesele soovitatavate annuste (ISA; 5 mg saksagliptiini ja 2000 mg metformiini) puhul; küülikutel esinenud ekspositsioonid olid 249 korda ja 1,1 korda suuremad kui ISA puhul. Rottidel piirdus väiksem arengutoksilisus hilise luustumise esinemissageduse ("lainjad roided") tõusuga. Kaasuv ematoksilisus piirdus 5...6%-lise kehakaalu vähenemisega tiinuse 13. kuni 18. päeval ning sellega oli seotud ema toidutarbimise vähenemine. Küülikute seas talusid paljud emased koosmanustamist halvasti, see põhjustas surma, surmaeelse seisundi või tiinuse katkemise. Siiski hinnatavate pesakondadega ellujäänud emastel piirdus ematoksilisus kehakaalu väheolulise langusega tiinuse 21. kuni 29. päeval; sellega kaasnev arengutoksilisus nendes pesakondades piirdus loote kaalu 7%-lise vähenemise ja loote keeleluu hilinenud luustumise madala esinemissagedusega.

Saksagliptiini ja metformiini kombinatsiooniga viidi läbi 3-kuuline uuring koertel. Kombinatsioonil ei täheldatud toksilisust saksagliptiini 68-kordsete ja metformiini 1,5-kordsete ISA-tega saavutatavate ekspositsioonide (AUC) puhul.

Komboglyzes sisalduva toimeainete kombinatsiooniga ei ole läbi viidud loomkatseid, mille alusel võiks hinnata kartsinogeensust, mutageensust või fertiilsuse kahjustumist. Järgmised andmed põhinevad leidudel, mis on saadud eraldi saksagliptiini ja metformiini uuringutest.

Saksagliptiin

Cynomolgus ahvidel tekitas saksagliptiin pöörduvaid nahakahjustusi (kärnu, haavandeid ja nekroosi) jäsemetel (sabal, sõrmelülidel, munandikotil ja/või ninal) annuste juures, mis olid kõrgemad kui 3 mg/kg/ööpäevas. Suurim kahjustusi veel mittetektiv annus on saksagliptiini ja tema peamise

metaboliidi ekspositsioonist inimesel vastavalt üks ja kaks korda suurem inimesel soovitud annuse (5 mg/ööpäevas) juures.

Nahakahjustuste kliiniline tähtsus ei ole teada. Uuringutes saksagliptiiniga ei ole inimestel ilmnenu nahakahjustusi, mis kliiniliselt korreleeruksid ahvide nahakahjustustega.

Kõikidel katseloomade liikidel on ekspositsioonil 7-kordsele inimesel soovitud annusele või suuremale annusele leitud immuunsusega seotud toimeid, nagu minimaalne mitteprogresseeruv põrna, lümfisõlmede ja luuüdi lümfoidne hüperplaasia, millega ei ole kaasnenud mittesoovitavaid järelnähte.

Uuringus ilmnes koertel toksiline toime seedetraktile, sealhulgas verine/limane väljaheide ja enteropaatia kõrgemate annuste juures, kui saksagliptiini ja tema peamise metaboliidi kõrgeim kahjustusi veel mitte tekitav tase oli vastavalt neli ja kaks korda kõrgem inimese ekspositsioonist saksagliptiinile inimesel soovitud annuse korral.

Saksagliptiin ei olnud genotoksiline *in vitro* ja *in vivo* uuringutes. Kartsinogeensust ei ilmnenu kaheaastases kartsinogeensuse uuringus hiirtel ja rottidel.

Kõrvaltoimeid viljakusele täheldati isastel ja emastel rottidel kõrgete annuste korral, mis tekitasid varjamatu mürgistusnähte. Saksagliptiin ei avaldanud teratogeenset toimet üheski annuses, mida hinnati rottidel ja küülikutel. Saksagliptiin suures annuses põhjustas loote vaagna luustumishäireid (arengu mahajäämus) ja vähendas lootemassi (näitab toksilist toimet emale) rottidel (toimet ei ilmnenu, kui plasma ravimisisaldus oli kuni 303-kordne ning peamise metaboliidi sisaldus kuni 30-kordne inimese plasma ravimi sisaldus inimesel soovitud annuse korral). Küülikutel piirdusid saksagliptiini toimed kergemate luustiku muutustega, mis ilmnenu ainult emapoolsete toksiliste annuste juures (toimet ei ilmnenu, kui plasma ravimisisaldus oli kuni 158-kordne ning peamise metaboliidi sisaldus kuni 224-kordne inimese plasma ravimi sisaldus inimesel soovitud annuse korral). Pre- ja postnataalse arengu uuringutes rottidel vähenes järglaste sünnimass saksagliptiini toimet emastele toksiliste annuste juures (toimet ei ilmnenu, kui plasma ravimisisaldus oli kuni 488-kordne ning peamise metaboliidi sisaldus kuni 45-kordne inimese plasma ravimi sisaldus inimesel soovitud annuse korral). Emaste ja isaste järglaste madalam kehamass oli mõõdetav vastavalt kuni 92 ja 120 päeva pärast sündimist.

Metformiin

Metformiini farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Povidoon K30

Magneesiumstearaat

Polümeerikate:

Komboglyze, 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüvinüülalkohol

Makrogool 3350

Titaandioksiid (E171)

Talk (E553b)

Punane raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

Komboglyze, 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüvinüülalkohol

Makrogool 3350
Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)
Kollane raudoksiid (E172)

Trükitint:

Šellak
Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25° C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumist blisterpakend.

Pakendi suurus: 14, 28, 56 ja 60 õhukese polümeerikattega tabletti perforeerimata blistrites.

Mitmikpakid, mis sisaldavad 112 (2 pakki, kummaski 56 tabletti) ja 196 (7 pakki, igas 28 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti perforeerimata blistrites.

Pakendi suurus: 60x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üksikannuselises blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Komboglyze, 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/11/731/001 28 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/11/731/002 56 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/11/731/003 60 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/11/731/004 112 (2 pakki, kummaski 56 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/11/731/005 196 (7 pakki, igas 28 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/11/731/006 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/11/731/013 14 õhukese polümeerikattega tabletti

Komboglyze, 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/11/731/007 28 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/11/731/008 56 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/11/731/009 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/731/010 112 (2 pakki, kummaski 56 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/731/011 196 (7 pakki, igas 28 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/731/012 60x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/731/014 14 õhukese polümeerikattega tabletti

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 24. november 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. juuli 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

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

Ravimi pakendi infoleht peab sisaldama selle ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nime ja aadressi.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava (RMP)**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Komboglyze, 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
saksagliptiin/metformiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 2,5 mg saksagliptiini (vesinikkloriidina) ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakk: 112 (2 pakki, kummaski 56 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakk: 196 (7 pakki, igas 28 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti
60x1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25° C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/731/001 28 polümeerikattega tabletti
EU/1/11/731/002 56 polümeerikattega tabletti
EU/1/11/731/003 60 polümeerikattega tabletti
EU/1/11/731/004 112 (2 pakki, kummaski 56 tabletti) polümeerikattega tabletti
EU/1/11/731/005 196 (7 pakki, igas 28 tabletti) polümeerikattega tabletti
EU/1/11/731/006 60x1 polümeerikattega tabletti
EU/1/11/731/013 14 polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPEALSEL PAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Komboglyze, 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
saksagliptiin/metformiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 2,5 mg saksagliptiini (vesinikkloriidina) ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

56 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpaki koostises, eraldi mittemüüdav.
28 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpaki koostises, eraldi mittemüüdav.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25° C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**13. PARTII NUMBER**

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID (PERFOREERITUD/MITTEPERFOREERITUD)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Komboglyze, 2,5 mg/850 mg tabletid
saksagliptiin/metformiin HCl

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Komboglyze, 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Saksagliptiin/metformiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 2,5 mg saksagliptiini (vesinikkloriidina) ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakk: 112 (2 pakki, kummaski 56 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakk: 196 (7 pakki, igas 28 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti
60x1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25° C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/731/007 28 polümeerikattega tabletti
EU/1/11/731/008 56 polümeerikattega tabletti
EU/1/11/731/009 60 polümeerikattega tabletti
EU/1/11/731/010 112 (2 pakki, kummaski 56 tabletti) polümeerikattega tabletti
EU/1/11/731/011 196 (7 pakki, igas 28 tabletti) polümeerikattega tabletti
EU/1/11/731/012 60x1 polümeerikattega tabletti
EU/1/11/731/014 14 polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

komboglyze 2,5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPEALSEL PAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Komboglyze, 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
saksagliptiin/metformiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 2,5 mg saksagliptiini (vesinikkloriidina) ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpaki koostises, eraldi mittemüüdav.
28 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpaki koostises, eraldi mittemüüdav.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25° C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

komboglyze 2,5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID (PERFOREERITUD/MITTEPERFOREERITUD)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Komboglyze, 2,5 mg/1000 mg tabletid
saksagliptiin/metformiin HCl

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Komboglyze, 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid saksagliptiin/metformiinvesinikkloriid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud ainult teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Komboglyze ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Komboglyze kasutamist
3. Kuidas ravimit Komboglyze kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ravimit Komboglyze säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Komboglyze ja milleks seda kasutatakse

See ravim sisaldab kahte erinevat toimeainet, mille nimetused on saksagliptiin, DPP-4 inhibiitorite (dipeptidüülpeptidaas-4-inhibiitorite) rühma kuuluv ravim ja metformiin, biguaanide rühma kuuluv ravim.

Need mõlemad kuuluvad ravimite rühma, mida nimetatakse suukaudseteks suhkurtõvevastasteks ravimiteks.

Milleks Komboglyzet kasutatakse

Selle ravimiga ravitakse suhkurtõbe, mida nimetatakse "2. tüüpi suhkurtõveks".

Kuidas Komboglyze toimib

Nii saksagliptiin kui metformiin langetavad veresuhkru taset. Nad tõstavad einejärgselt insuliini taset. Samuti vähendavad nad organismi poolt toodetavat suhkru kogust. Koos dieedi ja füüsilise treeninguga aitab see vähendada teie veresuhkru taset. Seda ravimit võib kasutada üksiku ravimina või koos teiste suhkurtõvevastaste ravimitega, kaasa arvatud insuliiniga.

Suhkurtõve kontrolli all hoidmiseks peate siiski järgima dieeti ja tegelema füüsilise treeninguga, isegi kui te kasutate seda ravimit. Tähtis on, et te järgiksite nõuandeid toitumise ja füüsilise aktiivsuse osas, mida te saate oma arstilt või medõelt.

2. Mida on vaja teada enne Komboglyze kasutamist

Komboglyzet ei tohi kasutada

- kui te olete saksagliptiini, metformiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on tekkinud raske allergiline (ülitundlikkus-) reaktsioon mõnele teisele sarnasele ravimile, mida te kasutate veresuhkru kontrolliks.
Raske allergilise reaktsiooni tunnuste hulka kuulub:
 - lööve;
 - nahapinnast kõrgemal asuvad punased laigud;

- turse näo, huulte, keele ja kõri piirkonnas, mis võib põhjustada hingamis- või neelamishäireid.

Kui teil tekivad kirjeldatud tunnused, katkestage selle ravimi kasutamine ja helistage kohe oma arstile või medõele.

- kui teil on kunagi esinenud diabeetiline kooma.
- kui teil on kontrollimata diabeet, millega kaasneb nt raske hüperglükeemia (kõrge veresuhkru sisaldus veres), iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kiire kehakaalu langus, laktatsidoos (vt lõik allpool „Laktatsidoosi risk“) või ketoatsidoos. Ketoatsidoos on seisund, kui „ketokehad“ veres kuhjuvad; see võib viia diabeetilise prekooma tekkeni. Sümptomiteks on kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, unisus või ebatavaline puuviljalõhnaline hingeõhk.
- kui teie neerufunktsioon on oluliselt langenud või teil on maksa häireid.
- kui teil on hiljuti olnud südameatakk või kui teil esineb südamepuudulikkus või rasked vereringe häired või õhupuudus, mis võib olla südame häirete sümptom.
- kui teil esineb raske infektsioon või olete dehüdreeritud (olete kaotanud organismist palju vett).
- kui te toidate last rinnapiimaga (vt ka 'Rasedus ja imetamine').
- kui te joote suure koguse alkoholi (kas iga päev või ainult aeg-ajalt) (vt lõik 'Komboglyze kasutamine koos alkoholiga').

Ärge kasutage seda ravimit, kui miski ülalnimetatust käib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, siis enne selle ravimi kasutamist pidage nõu arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Laktatsidoosi risk

Komboglyze võib põhjustada väga harva, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks, eriti juhul, kui teie neerud ei funktsioneerigi hästi. Laktatsidoosi tekkeriski suurendab kontrollimata diabeet, rasked infektsioonid, pikaajaline paastumine või alkoholi tarbimine, dehüdratsioon (vt lisateave allpool), maksaprobleemid ja mistahes meditsiinilised seisundid, mille puhul on mõne kehaosa hapnikuga varustatus vähenenud (nt äge raske südamehaigus). Kui mõni eelpool nimetatust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga lisateabe saamiseks.

Katkestage Komboglyze võtmine lühiajaliselt, kui teil on seisund, mis võib põhjustada dehüdratsiooni (märkimisväärne kehavedelike kadu) nagu tugev oksendamine, kõhulahtisus, palavik, kuuma käes viibimine või kui te tarbite normaalsest vähem vedelikku. Lisateabe saamiseks rääkige oma arstiga.

Katkestage Komboglyze võtmine ja võtke ühendust oma arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga, kui teil tekivad mõned laktatsidoosi sümptomid, kuna see võib viia kooma tekkeni.

Laktatsidoosi sümptomid on:

- oksendamine
- kõhuvalu
- lihaskrambid
- üldine halb enesetunne koos tugeva väsimusega
- hingamisraskused
- kehatemperatuuri ja südamerütmi langus

Laktatsidoos on meditsiiniliselt raske seisund, mida tuleb ravida haiglas.

Rääkige enne Komboglyze kasutamist oma arsti või apteekriga:

- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi (teie kehas ei toodeta üldse insuliini). Seda ravimit ei tohi kasutada selle haiguse raviks.
- kui te põete või olete põdenud kõhunäärme (pankreas) haigust.
- kui te kasutate insuliini või sulfonüüluurea-nimelist suhkurtõvevastast ravimit, võib teie arst vähendada teie insuliini või sulfonüüluurea annust, kui te kasutate seda koos selle ravimiga; see on vajalik selleks, et teie veresuhkur liiga madalale ei langeks.

- kui teil on esinenud allergiat mõnele teisele ravimile, mida te võtate suhkruisalduse langetamiseks veres.
- kui teil on organismi loomulikku vastupanuvõimet langetav seisund või te kasutate ravimit, mis langetab teie keha vastupanuvõimet nakkustele.
- kui teil on või on kunagi olnud südamepuudulikkus või teil on mõni teine riskitegur südamepuudulikkuse kujunemiseks, nagu neeruprobleemid. Teie arst annab teile teavet südamepuudulikkuse nähtude ja sümptomite kohta. Helistage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kohe, kui teil tekib mõni nendest sümptomitest. Sümptomiteks on (loetelu ei ole täielik) süvenev õhupuudus, kehakaalu kiire tõus ja jalgade turse.

Kui teil seisab ees suurem operatsioon, peate te lõpetama Komboglyze võtmise operatsiooni ajaks ja mõneks ajaks pärast protseduuri. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja millal tohite uuesti alustada ravi Komboglyzega.

Suhkurtõve tavalisteks tüsistusteks on suhkurtõvest tingitud nahakahjustused. Lööve võib tekkida, kui kasutatakse saksaglipiini ja teatud suhkurtõve ravimeid, mis kuuluvad samasse ravimite rühma kui saksaglipiin. Soovitatav on järgida teile arsti või medõe poolt antud soovitusi naha ja jalgade eest hoolitsemiseks. Võtke ühendust oma arstiga, kui teil tekivad nahavillid, sest tegemist võib olla seisundiga, mida nimetatakse bulloosne pemfigoid. Teie arst võib teil paluda Komboglyze võtmise lõpetada.

Kui miski ülalnimetatust käib teie kohta või kui te pole milleski kindel, siis enne selle ravimi võtmist konsulteerige arsti või apteekriga.

Neerufunktsiooni testid ja kontrollimine

Ravi ajal selle ravimiga

- kontrollib arst teie neerude tööd;
- arst teeb seda vähemalt üks kord aastas.

Lapsed ja noorukid

Komboglyze kasutamine alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole soovitatav. Ei ole teada, kas see ravim on ohutu ja efektiivne, kui kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Komboglyze

Kui teile on vaja süstida kontrastainet, mis sisaldab joodi, nt röntgenuuringu või skaneerimise ajal, peate te lõpetama Komboglyze võtmise enne süstimist või selle ajaks. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja tohite uuesti alustada ravi Komboglyzega.

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Teile võib olla vajalik teostada sagedamini veresuhkru sisalduse ja neerufunktsiooni analüüse või kohandada Komboglyze annust. Eriti oluline on rääkida:

- tsimetidiin – kasutatakse kõhuprobleemide ravis;
- ketokonasool – kasutatakse seennakkuste ravis;
- bronhilõõgastid (beeta-2-agonistid) – kasutatakse astma ravis;
- diltiaseem – ravim, mida kasutatakse kõrge vererõhu ravis;
- rifampitsiin – antibiootikum, mida kasutatakse nakkushaiguste, näiteks tuberkuloosi ravis;
- steroidhormoonid – kasutatakse põletike raviks selliste haiguste nagu astma ja liigesepõletiku puhul;
- karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin – kasutatakse krampide (krambihogude) või kroonilise valu korral;
- ravimitest, mis suurendavad uriini eritumist (diureetikumid);
- valu ja põletiku ravimitest (MSPVA-d ja COX-2 inhibiitorid nagu ibuprofeen ja tselekoksiib);
- teatud kõrge vererõhu ravimitest (AKE-inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid).

Kui miski ülalnimetatust käib teie kohta või te ei ole milleski kindel, siis enne Komboglyze kasutamist konsulteerige arsti või apteekriga.

Komboglyze kasutamine koos alkoholiga

Vältige liigset alkoholi tarbimist Komboglyze ravi ajal, kuna see võib suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke seda ravimit, kui olete rase või võite rasestuda, kuna see ravim võib kahjustada last.

Ärge võtke seda ravimit, kui imetate või kavatsete imetada last, kuna metformiin eritub väikestes kogustes rinnapiima.

Enne iga ravimi võtmist konsulteerige arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Saksagliptiin ja metformiin omavad kerget toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Hüpopglükeemia võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet või mõjutada teie võimet püsti töötada. Risk hüpopglükeemiale tekib, kui te kasutate seda ravimit koos teadaolevalt hüpopglükeemiat põhjustavate ravimitega, nagu insuliin ja sulfonüüluuread.

3. Kuidas ravimit Komboglyze kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teie arst määrab teile seda ravimit koos sulfonüüluurea või insuliiniga, siis pidage meeles, et te kasutate neid annuseid, mida arst teile määranud on, et ravist saadav kasu oleks kõige suurem.

Kui palju kasutada

- Selle ravimi annus võib olla erinev sõltuvalt teie seisundist ja sellest, kui palju te parajasti metformiini ja/või saksagliptiini ja metformiini tablette kasutate. Teie arst ütleb teile täpselt, kui palju seda ravimit kasutada.
- Soovitav annus on üks tablett kaks korda ööpäevas.

Kui teie neerufunktsioon on halvenenud, võib arst määrata teile väiksema annuse.

Kuidas ravimit kasutada

- Võtke seda ravimit suukaudselt.
- Võtke ravimit söögi ajal, et vähendada maoärrituse võimalust.

Dieet ja füüsiline treening

Teie suhkurtõve kontrolli all hoidmiseks peate siiski järgima dieeti ja tegelema füüsilise treeninguga, isegi kui kasutate seda ravimit. On oluline, et järgiksite oma arsti või medõe poolt antud nõuandeid dieedi ja füüsilise treeningu kohta. Eriti, kui te järgite suhkruhaige kaalujälgimisdieeti, jätkake sellega ka selle ravimi kasutamise ajal.

Kui te võtate Komboglyzet rohkem, kui ette nähtud

Kui manustate korraka rohkem Komboglyze tablette, kui teile on määratud, võtke nii kiiresti kui võimalik ühendust arstiga või minge haiglasse. Võtke kaasa ravimipakend.

Kui te unustate Komboglyzet võtta

- Kui te olete selle ravimi annuse unustanud võtmata, võtke see kohe, kui meelde tuleb. Siiski, kui järgmise annuse ajani on jäänud vähe aega, ärge unustatud annust enam võtke ning võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke selle ravimi kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te katkestate Komboglyze kasutamise

Kasutage seda ravimit seni, kuni teie arst käsib teil lõpetada. See on vajalik selleks, et teie veresuhkur oleks kontrolli all.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Katkestage Komboglyze võtmine ja konsulteerige kohe arstiga, kui te täheldate järgmist kõrvaltoimet:

- **laktatsidoos;** Komboglyze võib põhjustada väga harva (võib esineda kuni 1-l inimesel 10000-st) esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks (vt lõik “Hoiatused ja ettevaatusabinõud”). Kui see juhtub, peate te lõpetama **Komboglyze võtmise ja võtma ühendust arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga**, kuna laktatsidoos võib viia kooma tekkeni.
- **tugev püsiv kõhuvalu**, mis võib kiirguda selga ja kaasneda võivad iiveldus ja oksendamine – see võib olla põletikulise kõhunäärme tunnus (pankreatiit).

Helistage oma arstile, kui teil on tekkinud järgmine kõrvaltoime:

- tõsine liigesevalu.

Teisteks Komboglyze kõrvaltoimeteks võivad olla:

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- peavalu;
- lihasvalu;
- iiveldus või seedehäire;
- kuseteede infektsioon;
- ülemiste hingamisteede infektsioon;
- nina ja kurgu limaskestade põletik – nohu ja kurguvalu;
- mao limaskesta põletik (gastriit) või sooltepõletik, mis on vahel põhjustatud infektsioonist (gastroenteriit);
- nina kõrvalurgete põletik, millega kaasneb vahel valu ja täistunne põskede ja silmade taga (sinuiit);
- kõhupuhitus;
- pearinglus;
- nõrkus.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- liigesvalu;
- erektsiooni saavutamise ja säilitamise raskus (erektsioonihäire).

Ainult saksagliptiini kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed:

Sage

- pearinglus;
- nõrkus.

Saksagliptiini kasutamisel ainsa ravimina või kombinatsioonis teiste ravimitega täheldatud kõrvaltoimed:

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- kõhukinnisus;
- nahavillid (bullossne pemfigoid).

Mõnedel patsientidel on tekkinud teadmata sagedusega (ei saa määrata olemasolevate andmete põhjal) kõhukinnisus saksagliptiini kasutamisel monoravimina või kombinatsioonis teiste ravimitega.

Mõnedel patsientidel on ilmnenu teatud tüüpi valgete vererakkude (lümfotsüütide) arvu vähenemine, mis on tuvastatav vereanalüüsiga, saksagliptiini kasutamisel monoravimina või kombinatsioonis teiste ravimitega. Lisaks on mõnedel patsientidel tekkinud saksagliptiini kasutamise ajal lööve ja nahareaktsioonid (ülitundlikkus).

Pärast seda, kui saksagliptiin on saanud müügiloa, on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid: rasked allergilised reaktsioonid (anafülaksia) ning turse näo, huulte, keele ja kõri piirkonnas, mis võib põhjustada hingamis- ja neelamishäireid. Kui teil tekib allergiline reaktsioon, katkestage selle ravimi kasutamine ja helistage kohe oma arstile. Teie arst määrab teile ravi allergilise reaktsiooni vastu ning teise suhkurtõve ravimi.

Ainult metformiini kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- iiveldus, oksendamine;
- kõhulahtisus ja kõhuvalu;
- isutus.

Sage

- metalli maitse suus;
- B₁₂-vitamiini sisalduse vähenemine või madal sisaldus veres (sümptomiteks võivad olla tugev väsimus (kurnatus), valulik ja punetav keel (keelepõletik ehk glossiit), surisemistunne (paresteesia) või naha kahvatus või kollasus). Teie arst võib määrata mõned analüüsid, et välja selgitada sümptomite põhjus, sest mõned neist võivad olla põhjustatud ka suhkurtõvest või tingitud teistest mitteseotud terviseprobleemidest.

Väga harv

- maksa häired (maksapõletik);
- naha punetus (lööve) või sügelus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ravimit Komboglyze säilitada

Hoida seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistrile ja karbile. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge kasutage seda ravimit, kui te märkate, et pakend on vigastatud või ilmsete avamistunnustega.

Ärge visake ravimeid ära kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Komboglyze sisaldab

Toimeained on saksagliptiin ja metformiinvesinikkloriid.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg saksagliptiini (vesinikkloriidina) ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Teised koostisosad (abiained) on

- Tableti sisu: povidoon K30, magneesiumstearaat.
- Polümeerikate: polüvinüülalkohol, makrogool 3350, titaandioksiid (E171), talk (E553b), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172).
- Trükitint: šellak, indigokarmiin alumiiniumlakk (E132).

Kuidas Komboglyze välja näeb ja pakendi sisu

- Komboglyze 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid ("tabletid") on helepruuni või pruuni värvi, ümmarguse kujuga tabletid, mille ühel küljel on sinise tindiga print "2.5/850" ja teisel küljel "4246".
- Komboglyze on saadaval alumiiniumfooliumist blistrites. Pakendi suurused on 14, 28, 56 ja 60 õhukese polümeerikattega tabletti perforerimata blistrites, mitmikpakid, mis sisaldavad 112 (2 pakki, kummaski 56 tabletti) ja 196 (7 pakki, igas 28 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti perforerimata blistrites ning 60x1 õhukese polümeerikattega tabletti üksikannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Komboglyze, 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid saksagliptiin/metformiinvesinikkloriid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud ainult teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Komboglyze ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Komboglyze kasutamist
3. Kuidas ravimit Komboglyze kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ravimit Komboglyze säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Komboglyze ja milleks seda kasutatakse

See ravim sisaldab kahte erinevat toimeainet, mille nimetused on saksagliptiin, DPP-4 inhibiitorite (dipeptidüülpeptidaas-4-inhibiitorite) rühma kuuluv ravim ja metformiin, biguaaniidide rühma kuuluv ravim.

Need mõlemad kuuluvad ravimite rühma, mida nimetatakse suukaudseteks suhkurtõvevastasteks ravimiteks.

Milleks Komboglyzet kasutatakse

Selle ravimiga ravitakse suhkurtõbe, mida nimetatakse "2. tüüpi suhkurtõveks".

Kuidas Komboglyze toimib

Nii saksagliptiin kui metformiin langetavad veresuhkru taset. Nad tõstavad einejärgselt insuliini taset. Samuti vähendavad nad organismi poolt toodetavat suhkru kogust. Koos dieedi ja füüsilise treeninguga aitab see vähendada teie veresuhkru taset. Seda ravimit võib kasutada üksiku ravimina või koos teiste suhkurtõvevastaste ravimitega, kaasa arvatud insuliiniga.

Suhkurtõve kontrolli all hoidmiseks peate siiski järgima dieeti ja tegelema füüsilise treeninguga, isegi kui te kasutate seda ravimit. Tähtis on, et te järgiksite nõuandeid toitumise ja füüsilise aktiivsuse osas, mida te saate oma arstilt või medõelt.

2. Mida on vaja teada enne Komboglyze kasutamist

Komboglyzet ei tohi kasutada

- kui te olete saksagliptiini, metformiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on tekkinud raske allergiline (ülitundlikkus-) reaktsioon mõnele teisele sarnasele ravimile, mida te kasutate veresuhkru kontrolliks.
Raske allergilise reaktsiooni tunnuste hulka kuulub:
 - lööve;
 - nahapinnast kõrgemal asuvad punased laigud;

- turse näo, huulte, keele ja kõri piirkonnas, mis võib põhjustada hingamis- või neelamishäireid.

Kui teil tekivad kirjeldatud tunnused, katkestage selle ravimi kasutamine ja helistage kohe oma arstile või medõele.

- kui teil on kunagi esinenud diabeetiline kooma.
- kui teil on kontrollimata diabeet, millega kaasneb nt raske hüperglükeemia (kõrge veresuhkru sisaldus veres), iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kiire kehakaalu langus, laktatsidoos (vt lõik allpool „Laktatsidoosi risk“) või ketoatsidoos. Ketoatsidoos on seisund, kui „ketokehad“ veres kuhjuvad; see võib viia diabeetilise prekooma tekkeni. Sümptomiteks on kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, unisus või ebatavaline puuviljalõhnaline hingeõhk.
- kui teie neerude funktsioon on oluliselt langenud või teil on maksa häireid.
- kui teil on hiljuti olnud südameatakk või kui teil esineb südamepuudulikkus või rasked vereringe häired või õhupuudus, mis võib olla südame häirete sümptom.
- kui teil esineb raske infektsioon või olete dehüdreeritud (olete kaotanud organismist palju vett).
- kui te toidate last rinnapiimaga (vt ka 'Rasedus ja imetamine').
- kui te joote suure koguse alkoholi (kas iga päev või ainult aeg-ajalt) (vt lõik 'Komboglyze kasutamine koos alkoholiga').

Ärge kasutage seda ravimit, kui miski ülalnimetatust käib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, siis enne selle ravimi kasutamist pidage nõu arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Laktatsidoosi risk

Komboglyze võib põhjustada väga harva, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks, eriti juhul, kui teie neerud ei funktsioneerigi hästi. Laktatsidoosi tekkeriski suurendab kontrollimata diabeet, rasked infektsioonid, pikaajaline paastumine või alkoholi tarbimine, dehüdratsioon (vt lisateave allpool), maksaprobleemid ja mistahes meditsiinilised seisundid, mille puhul on mõne kehaosa hapnikuga varustus vähenenud (nt äge raske südamehaigus). Kui mõni eelpool nimetatust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga lisateabe saamiseks.

Katkestage Komboglyze võtmine lühiajaliselt, kui teil on seisund, mis võib põhjustada dehüdratsiooni (märkimisväärne kehavedelike kadu) nagu tugev oksendamine, kõhulahtisus, palavik, kuuma käes viibimine või kui te tarbite normaalsest vähem vedelikku. Lisateabe saamiseks rääkige oma arstiga.

Katkestage Komboglyze võtmine ja võtke ühendust oma arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga, kui teil tekivad mõned laktatsidoosi sümptomid, kuna see võib viia kooma tekkeni.

Laktatsidoosi sümptomid on:

- oksendamine
- kõhuvalu
- lihaskrambid
- üldine halb enesetunne koos tugeva väsimusega
- hingamisraskused
- kehatemperatuuri ja südamerütmi langus

Laktatsidoos on meditsiiniliselt raske seisund, mida tuleb ravida haiglas.

Rääkige enne Komboglyze kasutamist oma arsti või apteekriga:

- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi (teie kehas ei toodeta üldse insuliini). Seda ravimit ei tohi kasutada selle haiguse raviks.
- kui te põete või olete põdenud kõhunäärme (pankreas) haigust.
- kui te kasutate insuliini või sulfonüüluurea-nimelist suhkurtõvevastast ravimit, võib teie arst vähendada teie insuliini või sulfonüüluurea annust, kui te kasutate seda koos selle ravimiga; see on vajalik selleks, et teie veresuhkur liiga madalale ei langeks.

- kui teil on esinenud allergiat mõnele teisele ravimile, mida te võtate suhkruisalduse langetamiseks veres.
- kui teil on organismi loomulikku vastupanuvõimet langetav seisund või te kasutate ravimit, mis langetab teie keha vastupanuvõimet nakkustele.
- kui teil on või on kunagi olnud südamepuudulikkus või teil on mõni teine riskitegur südamepuudulikkuse kujunemiseks, nagu neeruprobleemid. Teie arst annab teile teavet südamepuudulikkuse nähtude ja sümptomite kohta. Helistage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kohe, kui teil tekib mõni nendest sümptomitest. Sümptomiteks on (loetelu ei ole täielik) süvenev õhupuudus, kehakaalu kiire tõus ja jalgade turse.

Kui teil seisab ees suurem operatsioon, peate te lõpetama Komboglyze võtmise operatsiooni ajaks ja mõneks ajaks pärast protseduuri. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja millal tohite uuesti alustada ravi Komboglyzega.

Suhkurtõve tavalisteks tüsistusteks on suhkurtõvest tingitud nahakahjustused. Lööve võib tekkida, kui kasutatakse saksaglipiini ja teatud suhkurtõve ravimeid, mis kuuluvad samasse ravimite rühma kui saksaglipiin. Soovitav on järgida teile arsti või medõe poolt antud soovitusi naha ja jalgade eest hoolitsemiseks. Võtke ühendust oma arstiga, kui teil tekivad nahavillid, sest tegemist võib olla seisundiga, mida nimetatakse bulloosne pemfigoid. Teie arst võib teil paluda Komboglyze võtmine lõpetada.

Kui miski ülalnimetatust käib teie kohta või kui te pole milleski kindel, siis enne selle ravimi võtmist konsulteerige arsti või apteekriga.

Neerufunktsiooni testid ja kontrollimine

Ravi ajal selle ravimiga

- kontrollib arst teie neerude tööd;
- arst teeb seda vähemalt üks kord aastas.

Lapsed ja noorukid

Komboglyze ravimi kasutamine alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole soovitatav. Ei ole teada, kas see ravim on ohutu ja efektiivne, kui kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Komboglyze

Kui teile on vaja süstida kontrastainet, mis sisaldab joodi, nt röntgenuuringu või skaneerimise ajal, peate te lõpetama Komboglyze võtmise enne süstimist või selle ajaks. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja tohite uuesti alustada ravi Komboglyzega.

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Teile võib olla vajalik teostada sagedamini veresuhkru sisalduse ja neerufunktsiooni analüüse või kohandada Komboglyze annust. Eriti oluline on rääkida:

- tsimetidiin – kasutatakse kõhuprobleemide ravis;
- ketokonasool – kasutatakse seennakkuste ravis;
- bronhilõõgastid (beeta-2-agonistid) – kasutatakse astma ravis;
- diltiaseem – ravim, mida kasutatakse kõrge vererõhu ravis;
- rifampitsiin – antibiootikum, mida kasutatakse nakkushaiguste, näiteks tuberkuloosi ravis;
- steroidhormoonid – kasutatakse põletike raviks selliste haiguste nagu astma ja liigesepõletiku puhul;
- karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin – kasutatakse krampide (krambihogude) või kroonilise valu korral;
- ravimitest, mis suurendavad uriini eritumist (diureetikumid);
- valu ja põletiku ravimitest (MSPVA-d ja COX-2 inhibiitorid nagu ibuprofeen ja tselekoksiib);
- teatud kõrge vererõhu ravimitest (AKE-inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid).

Kui miski ülalnimetatust käib teie kohta või te ei ole milleski kindel, siis enne Komboglyze kasutamist konsulteerige arsti või apteekriga.

Komboglyze kasutamine koos alkoholiga

Vältige liigset alkoholi tarbimist Komboglyze ravi ajal, kuna see võib suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Komboglyzet, kui olete rase või võite rasestuda, kuna see ravim võib kahjustada last.

Ärge võtke Komboglyzet, kui imetate või kavatsete imetada last, kuna metformiin eritub väikestes kogustes rinnapiima.

Enne iga ravimi võtmist konsulteerige arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Saksagliptiin ja metformiin omavad kerget toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Hüpopglükeemia võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet või mõjutada teie võimet püsti töötada. Risk hüpopglükeemiale tekib, kui te kasutate seda ravimit koos teadaolevalt hüpopglükeemiat põhjustavate ravimitega, nagu insuliin ja sulfonüüluuread.

3. Kuidas ravimit Komboglyze kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teie arst määrab teile seda ravimit koos sulfonüüluurea või insuliiniga, siis pidage meeles, et te kasutate neid annuseid, mida arst teile määranud on, et ravist saadav kasu oleks kõige suurem.

Kui palju kasutada

- Selle ravimi annus võib olla erinev sõltuvalt teie seisundist ja sellest, kui palju te parajasti metformiini ja/või saksagliptiini ja metformiini tablette kasutate. Teie arst ütleb teile täpselt, kui palju seda ravimit kasutada.
- Soovitav annus on üks tablett kaks korda ööpäevas.

Kui teie neerufunktsioon on halvenenud, võib arst määrata teile väiksema annuse.

Kuidas ravimit kasutada

- Võtke seda ravimit suukaudselt.
- Võtke ravimit söögi ajal, et vähendada maoärrituse võimalust.

Dieet ja füüsiline treening

Teie suhkurtõve kontrolli all hoidmiseks peate siiski järgima dieeti ja tegelema füüsilise treeninguga, isegi kui kasutate seda ravimit. On oluline, et järgiksite oma arsti või medõe poolt antud nõuandeid dieedi ja füüsilise treeningu kohta. Eriti, kui te järgite suhkruhaige kaalujälgimisdieeti, jätkake sellega ka selle ravimi kasutamise ajal.

Kui te võtate Komboglyzet rohkem, kui ette nähtud

Kui manustate korraka rohkem selle ravimi tablette, kui teile on määratud, võtke nii kiiresti kui võimalik ühendust arstiga või minge haiglasse. Võtke kaasa ravimipakend.

Kui te unustate Komboglyzet võtta

- Kui te olete selle ravimi annuse unustanud võtmata, võtke see kohe, kui meelde tuleb. Siiski, kui järgmise annuse ajani on jäänud vähe aega, ärge unustatud annust enam võtke ning võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke selle ravimi kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te katkestate Komboglyze kasutamise

Kasutage seda ravimit seni, kuni teie arst käsib teil lõpetada. See on vajalik selleks, et teie veresuhkur oleks kontrolli all.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Katkestage Komboglyze võtmine ja konsulteerige kohe arstiga, kui te täheldate järgmist kõrvaltoimet:

- **laktatsidoos;** Komboglyze võib põhjustada väga harva (võib esineda kuni 1-l inimesel 10000-st) esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks (vt lõik “Hoiatused ja ettevaatusabinõud”). Kui see juhtub, peate te lõpetama **Komboglyze võtmise ja võtma ühendust arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga**, kuna laktatsidoos võib viia kooma tekkeni.
- **tugev püsiv kõhuvalu**, mis võib kiirguda selga ja kaasneda võivad iiveldus ja oksendamine – see võib olla põletikulise kõhunäärme tunnus (pankreatiit).

Helistage oma arstile, kui teil on tekkinud järgmine kõrvaltoime:

- tõsine liigesevalu.

Teisteks Komboglyze kõrvaltoimeteks võivad olla:

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- peavalu;
- lihasvalu;
- iiveldus või seedehäire;
- kuseteede infektsioon;
- ülemiste hingamisteede infektsioon;
- nina ja kurgu limaskestade põletik – nohu ja kurguvalu;
- mao limaskesta põletik (gastriit) või sooltepõletik, mis on vahel põhjustatud infektsioonist (gastroenteriit);
- nina kõrvalurgete põletik, millega kaasneb vahel valu ja täistunne põskede ja silmade taga (sinuiit);
- kõhupuhitus;
- pearinglus;
- nõrkus.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- liigesvalu;
- erektsiooni saavutamise ja säilitamise raskus (erektsioonihäire).

Ainult saksagliptiini kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed:

Sage

- pearinglus;
- nõrkus.

Saksagliptiini kasutamisel ainsa ravimina või kombinatsioonis teiste ravimitega täheldatud kõrvaltoimed:

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- kõhukinnisus;
- nahavillid (bullossne pemfigoid).

Mõnedel patsientidel on tekkinud teadmata sagedusega (ei saa määrata olemasolevate andmete põhjal) kõhukinnisus saksagliptiini kasutamisel monoravimina või kombinatsioonis teiste ravimitega.

Mõnedel patsientidel on ilmnenu teatud tüüpi valgete vererakkude (lümfotsüütide) arvu vähenemine, mis on tuvastatav vereanalüüsiga saksagliptiini kasutamisel monoravimina või kombinatsioonis teiste ravimitega. Lisaks on mõnedel patsientidel tekkinud saksagliptiini kasutamise ajal lööve ja nahareaktsioonid (ülitundlikkus).

Pärast seda, kui saksagliptiin on saanud müügiloa, on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid: rasked allergilised reaktsioonid (anafülaksia) ning turse näo, huulte, keele ja kõri piirkonnas, mis võib põhjustada hingamis- ja neelamishäireid. Kui teil tekib allergiline reaktsioon, katkestage Komboglyze kasutamine ja helistage kohe oma arstile. Teie arst määrab teile ravi allergilise reaktsiooni vastu ning teise suhkurtõve ravimi.

Ainult metformiini kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed:

Väga sage (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- iiveldus, oksendamine;
- kõhulahtisus ja kõhuvalu;
- isutus.

Sage

- metalli maitse suus;
- B₁₂-vitamiini sisalduse vähenemine või madal sisaldus veres (sümptomiteks võivad olla tugev väsimus (kurnatus), valulik ja punetav keel (keelepõletik ehk glossiit), surisemistunne (paresteesia) või naha kahvatus või kollasus). Teie arst võib määrata mõned analüüsid, et välja selgitada sümptomite põhjus, sest mõned neist võivad olla põhjustatud ka suhkurtõvest või tingitud teistest mitteseotud terviseprobleemidest.

Väga harv

- maksa häired (maksapõletik);
- naha punetus (lööve) või sügelus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ravimit Komboglyze säilitada

Hoida seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistrile ja karbile. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge kasutage seda ravimit, kui te märkate, et pakend on vigastatud või ilmsete avamistunnustega.

Ärge visake ravimeid ära kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Komboglyze sisaldab

Toimeained on saksagliptiin ja metformiinvesinikkloriid. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg saksagliptiini (vesinikkloriidina) ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Teised koostisosad (abiained) on

- Tableti sisu: povidoon K30, magneesiumstearaat.
- Polümeerikate: polüvinüülalkohol, makrogoolid, titaandioksiid (E171), talk (E553b), kollane raudoksiid (E172).
- Trükitint: šellak, indigokarmiin alumiiniumlakk (E132).

Kuidas Komboglyze välja näeb ja pakendi sisu

- Komboglyze 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid ("tabletid") on kahvatukollast või helekollast värvi, ovaalse kujuga tabletid, mille ühel küljel on sinise tindiga print "2.5/1000" ja teisel küljel "4247".
- Komboglyze on saadaval alumiiniumfooliumist blistrites. Pakendi suurused on 14, 28, 56 ja 60 õhukese polümeerikattega tabletti perforerimata blistrites, mitmikpakid, mis sisaldavad 112 (2 pakki, kummaski 56 tabletti) ja 196 (7 pakki, igas 28 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti perforerimata blistrites ning 60x1 õhukese polümeerikattega tabletti üksikannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.