

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Komboglyze 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Komboglyze 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg saksagliptino (hidrochlorido pavidalu) ir 850 mg metformino hidrochlorido.

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg saksagliptino (hidrochlorido pavidalu) ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Komboglyze 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Nuo šviesiai rudos iki rudos spalvos, abipus išgaubtos, apvalios plėvele dengtos tabletės. Viena tabletės pusė mėlynais dažais paženklinta „2.5/850“, kita – „4246“.

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

Nuo blyškiai geltonos iki šviesiai geltonos spalvos, abipus išgaubtos, ovalios plėvele dengtos tabletės. Viena tabletės pusė mėlynais dažais paženklinta „2.5/1000“, kita – „4247“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Komboglyze skiriama 2 tipo cukriniu diabetu sergančių suaugusių pacientų glikemijos kontrolei pagerinti (dietos ir fizinio krūvio poveikiui papildyti):

- pacientams, kuriems vien didžiausia toleruojama metformino dozė reikiamos kontrolės neužtikrina;
- kartu su kitais vaistiniais preparatais diabetui gydyti, įskaitant insuliną – pacientams, kuriems metforminas ir šie vaistiniai preparatai reikiamos kontrolės neužtikrina (turimi skirtingų derinių duomenys pateikiami 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose);
- pacientams, kurie jau kartu vartoja atskiras saksagliptino ir metformino tabletes.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusieji, kurių inkstų funkcija normali (GFG \geq 90 ml/min.)

Pacientams, kuriems didžiausia toleruojama monoterapijos metforminu dozė reikiamos kontrolės neužtikrina

Pacientams, kuriems vien metforminas reikiamos kontrolės neužtikrina, reikia skirti šio vaistinio preparato dozę, atitinkančią 5 mg saksagliptino (2 kartus po 2,5 mg) per parą, ir palikti vartojamą metformino dozę.

Pacientams, kuriems šio preparato skiriama vietoje atskirų saksagliptino ir metformino tablečių

Pacientams, kuriems šio preparato skiriama vietoje atskirų saksagliptino ir metformino tablečių, reikia toliau vartoti tas pačias saksagliptino ir metformino dozes.

Pacientams, kuriems dviejų vaistinių preparatų (insulino ir metformino) derinys neužtikrina reikiamos kontrolės, arba kuriems reikiama kontrolę užtikrina trijų vaistinių preparatų (insulino bei atskirų metformino ir saksagliptino tablečių) derinys

Šio vaistinio preparato dozė turi būti tokia, kad pacientas vartotų po 2,5 mg saksagliptino 2 kartus per parą (jo paros dozė – 5 mg) ir panašią į jau vartojamą metformino dozę. Šį vaistinį preparatą vartojant kartu su insulinu, pastarojo dozę gali reikėti sumažinti, kad būtų mažesnė hipoglikemijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems dviejų vaistinių preparatų (sulfonilkarbamido ir metformino) derinys reikiamos kontrolės neužtikrina, arba kurie iki tol kartu vartojo tris vaistinius preparatus (saksagliptiną, metforminą ir sulfonilkarbamidą) atskiromis tabletėmis

Šio vaistinio preparato dozė turi būti tokia, kad pacientas vartotų po 2,5 mg saksagliptino 2 kartus per parą (jo paros dozė – 5 mg) ir panašią į jau vartojamą metformino dozę. Šį vaistinį preparatą vartojant kartu su sulfonilkarbamide, pastarojo dozę gali reikėti sumažinti, kad būtų mažesnė hipoglikemijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems dviejų vaistinių preparatų (dapagliflozino ir metformino) derinys reikiamos kontrolės neužtikrina, arba kurie iki tol kartu vartojo tris vaistinius preparatus (saksagliptiną, metforminą ir dapaglifloziną) atskiromis tabletėmis

Šio vaistinio preparato dozė turi būti tokia, kad pacientas vartotų po 2,5 mg saksagliptino 2 kartus per parą (jo paros dozė – 5 mg) ir panašią į jau vartojamą metformino dozę.

Tam tikrų grupių pacientai

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstai yra lengvai pakenkti (GFG 60-89 ml/min.), dozės koreguoti nerekomenduojama.

Prieš pradėdant gydymą vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra metformino, ir po to mažiausiai kasmet reikia vertinti GFG. Pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo tolesnio progresavimo rizika, ir senyviems žmonėms inkstų funkciją reikia vertinti dažniau, pvz., kas 3-6 mėnesius.

Pageidautina didžiausią metformino paros dozę dalyti į 2-3 paros dozes. Prieš svarstant galimybę pradėti gydymą metforminu pacientams, kurių GFG $<$ 60 ml/min., reikia peržiūrėti veiksnius, kurie gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. 4.4 skyrių).

Jei nėra tinkamo Komboglyze stiprumo, vietoj fiksuotų dozių derinio reikia vartoti atskirus vieną veikliąją medžiagą turinčius komponentus.

1 lentelė. Dozavimas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

GFG ml/min.	Metforminas	Saksagliptinas
60-89	Didžiausia paros dozė yra 3 000 mg. Dėl silpnėjančios inkstų funkcijos galima apsvarstyti galimybę mažinti dozę.	Didžiausia paros dozė – 5 mg.
45-59	Didžiausia paros dozė yra 2 000 mg. Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.	Didžiausia paros dozė – 5 mg.
30-44	Didžiausia paros dozė yra 1 000 mg. Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.	Didžiausia paros dozė – 2,5 mg.
< 30	Metformino vartoti negalima	Didžiausia paros dozė – 2,5 mg.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, šio vaistinio preparato vartoti negalima (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Senyvas (≥ 65 metų) amžius

Saksagliptinas ir metforminas išskiriami per inkstus, todėl senyviems pacientams šio vaistinio preparato skiriama atsargiai. Būtina stebėti inkstų funkciją norint išvengti su metforminu susijusios pieno rūgšties acidozės, ypač senyviems pacientams (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Komboglyze reikia gerti 2 kartus per parą valgio metu, kad mažiau būtų su metforminu susijusių virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba sunki padidėjusio jautrumo reakcija (anafilaksinė reakcija, anafilaksinis šokas ar angioedema), anksčiau sukelta bet kurio dipeptidilpeptidazės-4 (DPP4) inhibitoriaus (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).
- Bet kokio tipo ūminė metabolinė acidozė (pvz., pieno rūgšties acidozė, diabetinė ketoacidozė).
- Diabetinė prekoma.
- Sunkus inkstų nepakankamumas (GFG < 30 ml/min.) (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).
- Ūminė būklė, dėl kurios gali pakisti inkstų funkcija, pvz.:
 - dehidratacija,
 - sunki infekcija,
 - šokas.
- Ūminė arba lėtinė liga, kuri gali sukelti audinių hipoksiją:
 - širdies ar kvėpavimo nepakankamumas,
 - neseniai ištikęs miokardo infarktas,

- šokas.
- Sutrikusi kepenų funkcija (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).
- Ūminis apsinuodijimas alkoholiu, alkoholizmas (žr. 4.5 skyrių).
- Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Komboglyze negalima vartoti I tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams ar diabetinei ketoacidozei gydyti.

Ūminis pankreatitas

DPP4 inhibitorių vartojimas padidina ūminio pankreatito riziką. Pacientus reikia informuoti apie ūminiam pankreatitui būdingus simptomus – nuolatinį stiprų pilvo skausmą. Įtarus pankreatitą, reikia nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą. Pasitvirtinus ūminio pankreatito diagnozei, šio vaistinio preparato daugiau vartoti negalima. Pacientams, kurie anksčiau sirgo pankreatitu, būtinos atsargumo priemonės.

Pateikus saksagliptiną į rinką, gauta savanoriškų pranešimų apie nepageidaujamą reakciją – ūminį pankreatitą.

Pieno rūgšties acidozė

Pieno rūgšties acidozės, labai reta, bet sunki metabolinė komplikacija, dažniausiai pasireiškia esant ūminiam inkstų funkcijos susilpnėjimui, širdies ir plaučių ligai arba sepsiui. Esant ūminiam inkstų funkcijos susilpnėjimui, metforminas kaupiasi ir didina pieno rūgšties acidozės riziką.

Esant dehidratacijai (sunkiam viduriavimui ar vėmimui, karščiavimui ar sumažėjusiam skysčių vartojimui), reikia laikinai nutraukti Komboglyze vartojimą ir rekomenduojama kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą.

Vaistinius preparatus, kurie gali sukelti ūminį inkstų funkcijos sutrikimą (pvz., antihipertenzinius vaistinius preparatus, diuretikus ir NVNU), metforminu gydomiems pacientams reikia skirti atsargiai. Kiti pieno rūgšties acidozės rizikos veiksniai yra piktnaudžiavimas alkoholiu, kepenų nepakankamumas, nepakankamai kontroliuojamas diabetas, ketonemija, ilgalaikis badavimas ir su hipoksija susijusios būklės, taip pat vaistinių preparatų, kurie gali sukelti pieno rūgšties acidozę, vartojimas kartu (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Pacientus ir (arba) globėjus reikia informuoti apie pieno rūgšties acidozės riziką. Pieno rūgšties acidozei būdingas acidozinis dusulys, pilvo skausmas, raumenų mėšlungis, astenija ir hipotermija, po kurių ištinka koma. Įtarus simptomus, pacientas turi nutraukti metformino vartojimą ir nedelsdamas kreiptis pagalbos į medikus. Diagnostiniai laboratorinių tyrimų duomenys yra sumažėjęs kraujo pH (< 7,35), padidėjusi laktatų koncentracija plazmoje (> 5 mmol/l) ir padidėjęs anijoninis tarpas bei laktatų / piruvatų santykis.

Inkstų funkcija

Metforminas išskiriamas per inkstus, todėl reikia tirti inkstų funkciją:

Prieš pradant gydymą ir paskui reguliariai reikia vertinti GFG (žr. 4.2 skyrių);

- Jeigu GFG artėja prie rodančio vidutiniškai sutrikusią inkstų funkciją ir taip pat senyviems pacientams – bent 2-4 kartus per metus;
- Jeigu inkstų funkcija vidutiniškai sutrikusi (kai GFG yra nuo ≥ 30 iki < 45 ml/min.) ir nėra kitų būklių, galinčių padidinti pieno rūgšties acidozės riziką, tai dozė – 2,5 mg/1 000 mg arba 2,5 mg/850 mg 1 kartą per parą. Tokių pacientų pradėti gydyti šiuo vaistiniu preparatu nerekomenduojama. Jų gydymą juo galima tęsti tik pacientą tinkamai informavus ir atidžiai stebint.
- Metformino negalima vartoti pacientams, kurių GFG < 30 ml/min., jo vartojimą reikia laikinai nutraukti, esant būklems, kurios sutrikdo inkstų funkciją (žr. 4.3 skyrių.)

Senyviems pacientams inkstų funkcijos susilpnėjimas yra dažnas ir simptomų nesukelia. Specialių atsargumo priemonių reikia tais atvejais, kai inkstų funkcija gali būti pakenkta, pvz., pradedant gydymą antihipertenziniais vaistiniaisiais preparatais, diuretikais arba NVNU.

Operacija

Operacijos metu taikant bendrąją, spinalinę arba epidurinę nejautrą, Komboglyze vartojimą reikia nutraukti. Gydymą galima atnaujinti praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po operacijos arba po maitinimo per burną atnaujinimo ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją.

Jodo turinčios kontrastinės medžiagos

Jodo turinčių kontrastinių medžiagų suleidus į kraujagysles, gali pasireikšti kontrastinių medžiagų sukeliama nefropatija, dėl to gali kauptis metforminas ir padidėti pieno rūgšties acidozės rizika. Prieš vizualizacijos procedūrą arba jos metu Komboglyze vartojimą reikia nutraukti. Vėl vartoti galima tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Odos sutrikimai

Saksagliptino ikiklinikinių toksikologinių tyrimų metu pastebėta beždžionių galūnių odos opinių ir nekrozinų pažeidimų (žr. 5.3 skyrių). Klinikinių tyrimų metu dažnesnių odos pažeidimų nenustatyta. Po DPP4 inhibitorių grupės vaistinių preparatų patekimo į rinką gauta pranešimų apie išbėrimą. Apie išbėrimą taip pat pranešta kaip apie nepageidaujamą reiškinių vartojant saksagliptiną (žr. 4.8 skyrių). Dėl to, stebint cukriniu diabetu sergančių pacientų būklę rekomenduojama tikrinti, ar nėra odos sutrikimų, pvz., pūslių, išopėjimo ar išbėrimo.

Pūslinis pemfigoidas

Pateikus į rinką DPP 4 inhibitorių, įskaitant saksagliptiną, gauta pranešimų apie pūslinį pemfigoidą, kai buvo būtina hospitalizacija. Dauguma užfiksuotų atvejų padėjo gydymas vietinio ar sisteminio poveikio imunosupresantais ir DPP4 inhibitorių vartojimo nutraukimas. Jei gydant saksagliptinu atsiranda pūslių arba erozijų ir įtariamas pūslinis pemfigoidas, tai būtina nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą ir įvertinti dermatologo konsultacijos poreikį, kad būtų nustatyta diagnozė ir paskirtas reikiamas gydymas (žr. 4.8 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra saksagliptino, todėl pacientams, kuriems dipeptidilpeptidazės-4 (DPP4) inhibitorius buvo sukėlęs bet kokią sunkią padidėjusio jautrumo reakciją, jo vartoti negalima.

Remiantis patirtimi, sukaupta po vaisto patekimo į rinką, įskaitant savanoriškus pranešimus ir klinikinių tyrimų duomenis, vartojant saksagliptino gauta pranešimų apie šias nepageidaujamas reakcijas: sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksinę reakciją, anafilaksinį šoką ir angioedemą. Įtarus sunkią padidėjusio jautrumo saksagliptinui reakciją, reikia nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą, įvertinti kitas galimas reiškinių priežastis ir pradėti kitokį cukrinio diabeto gydymą (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

Pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, anksčiau sureguliuotos klinikinės būklės pokyčiai

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra metformino, todėl jeigu 2 tipo cukriniu diabetu sergančiam pacientui, kurio būklė gerai kontroliuota vartojant Komboglyze, atsiranda laboratorinių sutrikimų arba klinikinių negalavimų (ypač jeigu jie neaiškūs), reikia skubiai patikrinti, ar nepasireiškė ketoacidozė arba pieno rūgšties acidozė. Būtina iširti elektrolitų ir ketonų koncentracijas serume, gliukozės koncentraciją kraujyje, o prirėikus taip pat kraujo pH bei laktato, piruvato ir metformino koncentracijas. Jeigu pasireiškė bet kurios formos acidozė, būtina nedelsiant nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą ir imtis kitų koregavimo priemonių.

Širdies nepakankamumas

SAVOR tyrimas parodė šiek tiek dažnesnes saksagliptino vartojusių pacientų hospitalizacijas dėl širdies nepakankamumo negu vartojusių placebo, tačiau priežastinio ryšio nenustatyta (žr. 5.1 skyrių). Pacientams, turintiems hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo rizikos faktorių, pvz., sirgusiems arba sergantiems širdies nepakankamumu ar vidutiniu arba sunkiu inkstų nepakankamumu, šio

vaistinio preparato skiriama atsargiai. Būtina informuoti pacientus apie širdies nepakankamumo simptomus ir būtinybę nedelsiant pranešti jų pajutus.

Artralgija

DPP4 inhibitorių pateikus į rinką, gauta pranešimų apie sąnarių skausmą, kuris gali būti stiprus (žr. 4.8 skyrių). Jis susilpnėdavo nutraukus vaistinio preparato vartojimą, o kai kuriems pacientams atsinaujino vėl pradėjus vartoti tą patį arba kitą DPP4 inhibitorių. Pradėjus gydymą, sąnarių skausmas gali pasireikšti greitai arba po ilgesnių gydymo periodų. Pradėjus stipriai skaudėti sąnarius, dėl tolesnio gydymo šiuo vaistiniu preparatu reikia spręsti individualiai.

Pacientams, kurių imuninės sistemos funkcija sutrikusi

Pacientai, kurių imuninės sistemos funkcija sutrikusi (pvz., po organų persodinimo, sergantys žmogaus imunodeficitu sindromu), į saksagliptino klinikinių tyrimų programą nebuvo įtraukti, todėl saksagliptino saugumo ir veiksmingumo charakteristika jiems nenustatyta.

Vartojimas kartu su stipriais CYP 3A4 induktoriais

Kartu vartojami CYP3A4 induktoriai (pvz., karbamazepinas, deksametazonas, fenobarbitalis, fenitoinas, rifampicinas) gali silpninti gliukozės koncentraciją mažinantį saksagliptino poveikį (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su hipoglikemiją sukeliančiais vaistiniais preparatais

Yra žinoma, kad insulinas ir sulfonilkarbamidai sukelia hipoglikemiją. Dėl to, kad būtų mažesnė hipoglikemijos rizika, kartu su Komboglyze vartojamo insulino ar sulfonilkarbamido dozę gali reikėti sumažinti.

Vitamino B₁₂ koncentracijos sumažėjimas / stoka

Metforminas gali sumažinti vitamino B₁₂ koncentracijas serume. Vitamino B₁₂ koncentracijų sumažėjimo rizika didėja, vartojant didesnę metformino dozę, ilgėjant gydymo trukmei ir (arba) pacientams, turintiems rizikos veiksnių, dėl kurių gali pasireikšti vitamino B₁₂ stoka. Įtarus vitamino B₁₂ stoką (pvz., anemijos ar neuropatijos atveju), reikia matuoti vitamino B₁₂ koncentracijas serume. Pacientams, turintiems vitamino B₁₂ stokos rizikos veiksnių, gali prireikti periodiškai matuoti vitamino B₁₂ koncentracijas. Gydymą metforminu reikia tęsti tol, kol jis toleruojamas ir nėra kontraindikacijų, ir turėtų būti skiriamas tinkamas vitamino B₁₂ stoką koreguojantis gydymas pagal dabartines kliniškes rekomendacijas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kartu vartojant daugkartinę saksagliptino (po 2,5 mg 2 kartus per parą) ir metformino (po 1 000 mg 2 kartus per parą) dozes, saksagliptino ir metformino farmakokinetika 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų organizme nepakito.

Formalių Komboglyze sąveikos tyrimų neatlikta. Žemiau pateikiama informacija apie atskiras veikliąsias medžiagas.

Saksagliptinas

Žemiau aprašyti kliniškiniai duomenys leidžia manyti, kad kliniškai reikšmingos sąveikos su kartu vartojamais vaistiniais preparatais rizika yra maža.

Saksagliptino metabolizmą daugiausiai lemia citochromas P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Tyrimų *in vitro* metu saksagliptinas ir jo pagrindinis metabolitas neslopino CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A4 bei neindukavo CYP1A2, 2B6, 2C9 ir 3A4. Su sveikais asmenimis atliktų tyrimų metu metforminas, glibenklamidas, pioglitazonas, digoksinas, simvastatinas, omeprazolas, antacidiniai vaistai bei famotidinas reikšmingos įtakos saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito farmakokinetikai neturėjo. Be to, saksagliptinas neturėjo reikšmingos įtakos metformino, glibenklamido, pioglitazono, digoksino, simvastatino, sudėtinio geriamojo kontraceptiko veikliųjų medžiagų (etinilestradiolio ir norgestimato), diltiazemo ir ketokonazolo farmakokinetikai.

Kartu vartojant diltiazemą, kuris yra vidutinio stiprumo CYP3A4/5 inhibitorius, saksagliptino C_{max} padidėjo 63%, o AUC – 2,1 karto, jo aktyvaus metabolito atitinkamos reikšmės sumažėjo atitinkamai 44% ir 34%.

Kartu vartojant ketokonazolą, kuris yra stiprus CYP3A4/5 inhibitorius, saksagliptino C_{max} padidėjo 62%, o AUC – 2,5 karto, jo aktyvaus metabolito atitinkamos reikšmės sumažėjo atitinkamai 95% ir 88%.

Kartu vartojant rifampiciną, kuris yra stiprus CYP3A4/5 induktorius, saksagliptino C_{max} sumažėjo 53%, o AUC – 76%. Aktyvaus metabolito ekspozicijos ir plazmos DPP4 aktyvumo slopinimo dozių intervale rifampicinas neveikė (žr. 4.4 skyrių).

Kartu vartojamų saksagliptino ir kitų CYP3A4/5 induktorių, išskyrus rifampiciną (pvz., karbamazepino, deksametazono, fenobarbitalio, fenitoino), poveikis netirtas. Vartojant kartu gali sumažėti saksagliptino ir padidėti jo pagrindinio metabolito koncentracija plazmoje. Kartu su saksagliptinu vartojant stiprų CYP3A4 induktorių, būtina atidžiai nustatyti glikemijos reguliaciją.

Specialių rūkymo, dietos, augalinių preparatų ir alkoholio įtakos saksagliptino farmakokinetikai tyrimų neatlikta.

Metforminas

Kartu vartoti nerekomenduojama

Katijoninės medžiagos, eliminuojamos inkstų kanalėlių sekrecijos būdu (pvz., cimetidinas), gali sąveikauti su metforminu, konkuruodamos dėl bendrų nešiklių inkstų kanalėliuose. Tyrimo metu 7 sveikiems savanoriams vartojant po 400 mg cimetidino 2 kartus per parą, metformino sisteminė ekspozicija (AUC) padidėjo 50%, o C_{max} – 81%. Dėl to kartu vartojant katijoninių vaistinių preparatų, eliminuojamų inkstų kanalėlių sekrecijos būdu, reikia atidžiai stebėti glikemiją bei įvertinti būtinybę koreguoti dozę rekomenduojamose ribose ir diabeto gydymą.

Alkoholis

Intoksikacija alkoholiu yra susijusi su padidėjusia pieno rūgšties acidozės rizika, ypač badavimo, prastos mitybos ar kepenų funkcijos sutrikimo atvejais dėl Komboglyze veikliosios medžiagos metformino poveikio (žr. 4.4 skyrių). Reikia vengti vartoti alkoholio ir vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra alkoholio.

Jodo turinčios kontrastinės medžiagos

Jodo kontrastinių medžiagų vartojimas į kraujagysles gali sukelti su kontrastine medžiaga susijusią nefropatiją, dėl kurios gali kauptis metforminas ir padidėti pieno rūgšties acidozės rizika. Prieš vizualizacijos procedūrą arba jos metu Komboglyze vartojimą reikia nutraukti. Vėl vartoti galima tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Deriniai, kuriuos vartojant reikia imtis atsargumo priemonių

Gliukokortikoidams (vartojamiems sisteminiu ir lokaliu būdu), beta-2 adrenoreceptorių agonistams ir diuretikams yra būdingas vidinis gliukozės kiekį kraujyje didinantis aktyvumas. Reikia apie tai informuoti pacientą ir dažniau tirti gliukozės koncentraciją kraujyje, ypač pradedant vartoti šių vaistinių preparatų. Esant reikalui, gydymo kitu vaistiniu preparatu metu ir jį baigus turi būti pakoreguota antihiperглиkeminio vaistinio preparato dozė.

Kai kurie vaistiniai preparatai gali neigiamai veikti inkstų funkciją ir gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką, pvz., NVNU, įskaitant selektyvius ciklooksigenazės (COX) II inhibitorius, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai ir diuretikai, ypač kilpiniai diuretikai. Pradedant vartoti arba vartojant tokius vaistinius preparatus kartu su metforminu, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Komboglyze ar saksagliptino vartojimas nėščioms moterims netirtas. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė atskirai vartojamo saksagliptino didelių dozių ir jų derinio su metforminu toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmogui nežinoma. Nedaug turimų duomenų rodo, kad nėštumo laikotarpiu vartojamas metforminas apsigimimų rizikos nedidina. Metformino tyrimai kenksmingo poveikio gyvūnų vaikingumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar vystymuisi po atsivedimo neparodė (žr. 5.3 skyrių). Šio vaistinio preparato nėštumo metu vartoti negalima. Jeigu pacientė nori pastoti arba jeigu ji tapo nėščia, reikia kiek įmanoma greičiau nutraukti gydymą šiuo vaistiniu preparatu ir vietoje jo pradėti gydyti insulinu.

Žindymo laikotarpis

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad saksagliptino ir (ar) jo metabolito bei metformino išskiriama į pieną. Ar į moters pieną išskiriama saksagliptino, nežinoma, tačiau į jį išskiriama nedaug metformino. Dėl to žindymo laikotarpiu šio vaistinio preparato vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Saksagliptino poveikis žmonių vaisingumui netirtas. Vis dėlto nustatytas didelių jo dozių, sukeliančių pastebimų toksinio poveikio požymių, poveikis žiurkių patinų ir patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Metformino tyrimai toksinio poveikio gyvūnų reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Saksagliptinas ar metforminas nežymiai veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vis dėlto, vairuojant ar valdant mechanizmus reikia atsižvelgti į tai, kad saksagliptino tyrimų metu yra buvę galvos svaigimo atvejų. Be to, pacientai, kurie Komboglyze vartoja kartu su kitais vaistais nuo cukrinio diabeto, sukeliančiais hipoglikemiją (pvz., insulinu, sulfonilkarbamidais), turi būti įspėti apie hipoglikemijos riziką.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Komboglyze tablečių klinikinių tyrimų neatlikta, tačiau įrodytas Komboglyze biologinis ekvivalentiškumas kartu vartojamiems saksagliptinui ir metforminui (žr. 5.2 skyrių).

Saksagliptinas

Saugumo charakteristikos santrauka

6 atsitiktinių imčių dvigubai akluose kontroliuojamuose saksagliptino poveikio glikemijos kontrolei saugumo ir veiksmingumo klinikiniuose tyrimuose dalyvavo 4 148 pacientai, sirgę 2 tipo cukriniu diabetu. 3 021 iš jų vartojo saksagliptiną. Atsitiktinių imčių kontroliuojamų dvigubai aklų klinikinių tyrimų, atliktų kuriant vaistinį preparatą ir jį pateikus į rinką, metu saksagliptino vartojo daugiau kaip 17 000 pacientų, sirgusių 2 tipo diabetu.

Atlikta 1 681 paciento, sirgusio 2 tipo diabetu (iš jų 882 vartojo 5 mg saksagliptino) ir dalyvavusio penkiuose atsitiktinių imčių dvigubai akluose placebo kontroliuojamuose klinikiniuose saugumo ir veiksmingumo tyrimuose, skirtuose įvertinti saksagliptino poveikį glikemijos kontrolei, duomenų bendra analizė. Ji parodė, kad suminis nepageidujamų reiškinių dažnis vartojant 5 mg saksagliptino buvo panašus kaip vartojant placebo. Dėl nepageidujamų reiškinių 5 mg saksagliptino vartojimą teko nutraukti dažniau negu placebo (atitinkamai 3,3% ir 1,8%).

Nepageidujamų reakcijų sąrašas lentelės forma

Nepageidujamos reakcijos, gautų pranešimų duomenimis pasireiškusios $\geq 5\%$ 5 mg saksagliptino vartojusių pacientų ir dažniau negu vartojant placebo, arba $\geq 2\%$ 5 mg saksagliptino vartojusių pacientų ir $\geq 1\%$ dažniau negu vartojant placebo, pateikiamos 2 lentelėje.

Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal organų sistemų grupes ir absoliutų dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnai ($\geq 1/10$), dažnai (nuo $\geq 1/100$ iki $<1/10$), nedažnai (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retai (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retai ($< 1/10\ 000$), nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal organų sistemų klases

Organų sistemų klasė Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamų reakcijų dažnis vartojant šį derinį
Saksagliptinas su metforminu¹	
Infekcijos ir infestacijos	
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	dažnai
Šlapimo takų infekcija	dažnai
Gastroenteritas	dažnai
Sinusitas	dažnai
Nazofaringitas	dažnai ²
Nervų sistemos sutrikimai	
Galvos skausmas	dažnai
Virškinimo trakto sutrikimai	
Vėmimas	dažnai

¹ Saksagliptiną pradėjus vartoti papildomai su jau vartojamu metforminu bei taikant pradinį kombinuotą gydymą su metforminu.

² Tik taikant pradinį kombinuotą gydymą.

Patirtis vaistinių preparatų pateikus į rinką (iš klinikinių tyrimų ir savanoriškų pranešimų)

3 lentelėje išvardytos kitos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta vaistinių preparatų pateikus į rinką. Jų dažniai nurodyti remiantis klinikinių tyrimų duomenimis.

3 lentelė. Kitų nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal organų sistemų grupes

Organų sistemų klasė Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamų reakcijų dažnis ¹
Virškinimo trakto sutrikimai	
Pykinimas	dažnai
Pankreatitas	nedažnai
Vidurių užkietėjimas	nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai	
Padidėjusio jautrumo reakcijos ² (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius)	nedažnai
Anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius)	retai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Angioedema (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius)	retai
Dermatitas	nedažnai
Niežulys	nedažnai
Išbėrimas ²	dažnai
Dilgėlinė	nedažnai
Pūslinis pemfigoidas	nežinomas

¹ Dažnis apskaičiuotas, remiantis saksagliptino monoterapijos, jo papildomo vartojimo kartu su metforminu ir pradinio derinio su metforminu, papildomo vartojimo kartu su sulfonilkarbamiidu ir papildomo vartojimo kartu su tiazolidindionu klinikinių tyrimų duomenų bendra analize.

² Šios reakcijos taip pat nustatytos klinikinių tyrimų metu iki suteikiant rinkodaros teisę, tačiau jos neatitinka 2 lentelės kriterijų.

SAVOR tyrimo duomenys

8 240 SAVOR tyrime dalyvavusių pacientų vartojo 5 mg arba 2,5 mg saksagliptino 1 kartą per parą, o 8 173 pacientai – placebo. Bendras nepageidaujamų reiškinių dažnis pacientams šiame tyrime gydomiems saksagliptinu buvo panašus į placebo (72,5%, palyginti su 72,2%).

Patvirtinto pankreatito reiškinių dažnis tiek saksagliptinu gydytiems pacientams, tiek placebo vartojusiems pacientams buvo 0,3% numatytos gydyti populiacijos.

Padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškė po 1,1% saksagliptinu gydytų ir placebo vartojusių pacientų.

Pacientų dienoraščių duomenimis, užprotokuluotų hipoglikemijos atvejų iš viso buvo 17,1% saksagliptinu gydytų pacientų ir 14,8% pacientų, kurie vartojo placebo. Sunkią hipoglikemiją (tokią, dėl kurios reikėjo kito žmogaus pagalbos) patyrė daugiau saksagliptino negu placebo grupės pacientų (atitinkamai 2,1% ir 1,6%). Hipoglikemijos aplamai ir sunkios hipoglikemijos rizika buvo didesnė tiems saksagliptinu gydomos grupės pacientams, kurie pradėdant tyrimą vartojo sulfonilkarbamidų, bet ne insulino ar metformino. Hipoglikemijos aplamai ir sunkios hipoglikemijos rizika labiau padidėjo pacientams, kurių A1C koncentracija pradėdant tyrimą buvo < 7%.

Sumažėjęs limfocitų skaičius užprotokuluotas 0,5% saksagliptinu gydytų pacientų ir 0,4 % placebo vartojusių pacientų.

Dėl širdies nepakankamumo saksagliptino grupės pacientų hospitalizuota daugiau, negu placebo (atitinkamai 3,5% ir 2,8%). Šiuo požiūriu nustatytas nominalus statistikai reikšmingas placebo pranašumas: šansų santykis (HR) = 1,27, 95% PI – nuo 1,07 iki 1,51, p = 0,007. Taip pat žr. 5.1 skyrių.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Nepageidaujami reiškiniai, kuriuos tyrėjas laikė bent galimai susijusiais su vaistiniu preparatu, apie kurių pasireiškimą vartojant 5 mg saksagliptino buvo pranešta bent dviem pacientams daugiau negu kontrolės grupėje, žemiau pateikiami pagal gydymo schemas.

Monoterapija: galvos svaigimas (dažnai) ir nuovargis (dažnai).

Papildomas gydymas kartu su metforminu: dispepsija (dažnai) ir mialgija (dažnai).

Pradinis kombinuotas gydymas su metforminu: gastritas (dažnai), artralgija * (nedažnai), mialgija (nedažnai) ir erekcijos disfunkcija (nedažnai).

Vartojant metforminio ir sulfonilkarbamido derinio poveikiui papildyti: galvos svaigimas (dažnai), nuovargis (dažnai) ir dujų susikaupimas žarnyne (dažnai).

* Apie artralgiją taip pat gauta pranešimų į rinką pateikto vaistinio preparato stebėsenos metu (žr. 4.4 skyrių).

Hipoglikemija

Hipoglikemijos kaip nepageidaujamos reakcijos duomenys pagrįsti visais gautais pranešimais, nereikalaujant gliukozės koncentracijos kraujyje tyrimo. Pranešimų duomenimis, 5 mg saksagliptino ir papildomai placebo vartojusiems pacientams hipoglikemija pasireiškė 5,8%, papildomai vartojusiems metformino – 5% atvejų. Anksčiau negydytiems pacientams hipoglikemija pasireiškė 3,4% atvejų vartojant 5 mg saksagliptino ir metforminą bei 4% atvejų vartojant vien metforminą. Kartu su insulinu (su metforminu arba be jo) papildomam gydymui vartojant 5 mg saksagliptino, bendras hipoglikemijos pranešimų dažnis buvo 18,4%, o vartojant placebo – 19,9%.

Vartojant 5 mg saksagliptino papildyti metforminio ir sulfonilkarbamido derinio poveikiui, bendras hipoglikemijos pranešimų dažnis buvo 10,1%, vartojant placebo – 6,3%.

Tyrimai

Klinikinių tyrimų metu laboratorinių nepageidaujamų reiškinių dažnis vartojant 5 mg saksagliptino buvo panašus kaip vartojant placebo. Nustatytas nežymus absoliutaus limfocitų skaičiaus sumažėjimas. Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų bendros analizės duomenimis, vidutinis absoliutus limfocitų skaičius, kuris iki gydymo buvo maždaug 2 200 ląstelių mikrolitre, vidutiniškai sumažėjo maždaug 100 ląstelių mikrolitre, palyginus su placebo grupe. Vaistinių preparatą vartojant kasdien iki 102 savaičių, vidutinis absoliutus limfocitų skaičius išliko stabilus. Limfocitų skaičiaus sumažėjimas nebuvo susijęs su kliniškai reikšmingomis nepageidaujamomis reakcijomis. Šio limfocitų skaičiaus sumažėjimo, palyginus su placebo grupe, klinikinė reikšmė nežinoma.

Metforminas

Klinikinių tyrimų duomenys ir po vaistinio preparato patekimo į rinką gauti duomenys

4 lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases ir dažnio kategorijas. Priskyrimas dažnio kategorijoms pagrįstas metformino preparato charakteristikų santraukos, patvirtintos Europos Sąjungoje, informacija.

4 lentelė. Metformino nepageidaujamų reakcijų dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką

Sistemų organų klasė	Dažnis
Nepageidaujama reakcija	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Vitamino B ₁₂ koncentracijos sumažėjimas ir (arba) stoka	dažnai
Pieno rūgšties acidozė	labai retai
Nervų sistemos sutrikimai	
Metalo skonis	dažnai
Virškinimo trakto sutrikimai	
Virškinimo trakto sutrikimų simptomai ¹	labai dažnai
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Kepenų funkcijos sutrikimai, hepatitas	labai retai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dilgėlinė, eritema, niežulys	labai retai

¹ Virškinimo trakto sutrikimų simptomai (pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir apetito stoka) dažniausiai pasireiškia pradedant gydymą ir dauguma atvejų praeina savaime.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Komboglyze perdozavimo duomenų nėra.

Saksagliptinas

Nustatyta, kad 2 savaites geriamos iki 400 mg saksagliptino dozės (pastaroji yra 80 kartų didesnė už rekomenduojamą) yra gerai toleruojamos, jos klinikai reikšmingai neveikia nei koreguoto QT intervalo trukmės, nei širdies susitraukimų dažnio. Perdozavus reikia pradėti atitinkamą palaikomąjį gydymą atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę. Saksagliptiną ir jo pagrindinį metabolitą galima šalinti hemodializės būdu (taip pašalinama 23% dozės per 4 val.).

Metforminas

Didelis metformino perdozavimas ar su juo susiję sutrikimai gali sukelti pieno rūgšties acidozę. Pieno rūgšties acidozė yra skubios medicininės pagalbos reikalaujanti būklė, kurią reikia gydyti ligoninėje. Veiksmingiausias būdas laktatui ir metforminui šalinti yra hemodializė.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo cukrinio diabeto, sudėtiniai geriamieji gliukozės koncentraciją kraujyje mažinantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – A10BD10.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Komboglyze sudėtyje yra dvi antihiperglikeminės veikliosios medžiagos, kurių veikimo mechanizmai gerinant 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų glikemijos kontrolę vienas kitą papildo – tai dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitorius saksagliptinas ir biguanidų grupės metformino hidrochloridas.

Saksagliptinas

Saksagliptinas yra labai stipraus (K_i -1,3 nM) selektyvaus laikino konkurencinio poveikio DPP-4 inhibitorius. 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams saksagliptinas sumažina fermento DPP-4 aktyvumą 24 val. laikotarpiui. Išgėrus gliukozės, šis DPP-4 slopinimas sukėlė aktyvių vidinės sekrecijos hormonų (įskaitant panašaus į gliukagoną peptido-1 [GLP-1] ir nuo gliukozės priklausomo insulinotropinio polipeptido [GIP]), koncentracijų kraujyje padidėjimą 2-3 kartus, gliukagono koncentracijos sumažėjimą bei nuo gliukozės priklausomų beta ląstelių reaktyvumo padidėjimą, o tai lėmė insulino ir C baltymo koncentracijų padidėjimą. Kasos beta ląstelėms atpalaidavus daugiau insulino, o kasos alfa ląstelėms – mažiau gliukagono, sumažėjo gliukozės koncentracija nevalgius ir gliukozės koncentracijos pokyčiai po išgerto gliukozės krūvio ar po valgio. Saksagliptinas gerina glikemijos kontrolę (mažina gliukozės koncentraciją nevalgius ir po valgio) 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams.

Metforminas

Metforminas yra antihiperglikeminį poveikį sukeliantis biguanidas, kuris mažina gliukozės koncentraciją plazmoje (tiek bazinę, tiek po valgio). Jis nestimuliuoja insulino sekrecijos ir todėl nesukelia hipoglikemijos.

Metforminas gali veikti trim mechanizmais:

- slopindamas gliukoneogenezę ir glikogenolizę bei todėl mažindamas gliukozės gamybą (kepenyse);
- šiek tiek didindamas jautrumą insulinui, gerindamas periferinį gliukozės pasisavinimą ir panaudojimą (raumenyse);
- lėtidamas gliukozės absorbciją (žarnose).

Metforminas, veikdamas glikogensintazę, stimuliuoja glikogeno sintezę ląstelėse. Metforminas didina tam tikrų rūšių membraninių gliukozės nešiklių (GLUT-1 ir GLUT-4) pernešimo pajėgumą.

Be to, nepriklausomai nuo poveikio glikemijai, metforminas palankiai veikia lipidų metabolizmą žmogaus organizme. Šis terapinių dozių poveikis nustatytas kontroliuojamų vidutinės ir ilgos trukmės klinikinių tyrimų metu (metforminas mažina bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų koncentracijas).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atsitiktinių imčių kontroliuojamų dvigubai aklų klinikinių tyrimų, atliktų kuriant vaistinį preparatą ir jį pateikus į rinką, metu saksagliptino vartotojų daugiau kaip 17 000 pacientų, sirgusių 2 tipo diabetu.

Saksagliptino ir metformino derinio vartojimas glikemijai kontroliuoti

Tirtas saksagliptino ir metformino derinio poveikis 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems vien metforminas reikiamos glikemijos kontrolės neužtikrino, ir anksčiau negydytiems pacientams, kuriems reikiamos glikemijos kontrolės neužtikrino vien dieta ir fizinis krūvis. Kartu su metforminu vartojamas saksagliptinas (5 mg 1 kartą per parą) sukėlė klinikai svarbių ir statistikai

reikšmingų hemoglobino A1c (HbA1c), gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius ir gliukozės koncentracijos po valgio rodiklių pagerėjimą palyginus su placebo (tiek vartojant šį derinį nuo pradžių, tiek saksagliptiną papildomai pradėjus vartoti vėliau). HbA1c koncentracijos sumažėjimas nustatytas ir pogrupuose, sudarytuose pagal lytį, amžių, rasę ir kūno masės indeksą iki įtraukimo į tyrimą. Kūno svorio sumažėjimas kartu vartojant saksagliptiną ir metforminą buvo panašus kaip vartojant vien metforminą. Vartojant saksagliptino ir metformino derinį nepasireiškė reikšmingų lipidų koncentracijos serume nevalgius pokyčių (palyginus su jų koncentracijomis iki gydymo), kitokių negu vartojant vien metforminą.

Saksagliptinas, kuriuo papildomas gydymas metforminu

Atliktas 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamas saksagliptino, kuriuo papildytas gydymas metforminu, veiksmingumo ir saugumo tyrimas pacientams, kuriems atskirai vartotas metforminas reikiamos glikemijos kontrolės neužtikrino (HbA1c – 7-10%). Saksagliptinas (n = 186) sukėlė reikšmingą HbA1c, gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius ir gliukozės koncentracijos plazmoje po valgio rodiklių pagerėjimą palyginus su placebo (n = 175). Pagerėjimas pagal HbA1c koncentraciją, gliukozės koncentraciją plazmoje po valgio ir gliukozės koncentraciją nevalgius vartojant 5 mg saksagliptino ir metforminą išliko iki 102-os savaitės. 102-ąją savaitę HbA1c pokyčiai 5 mg saksagliptino ir metformino (n = 31) grupėje buvo 0,8% mažesni negu placebo ir metformino grupėje (n = 15).

Saksagliptinas, vartojamas 2 kartus per parą, kuriuo papildomas gydymas metforminu

Atliktas 12 savaičių trukmės placebo kontroliuojamas saksagliptino (po 2,5 mg 2 kartus per parą), kuriuo papildytas gydymas metforminu, veiksmingumo ir saugumo tyrimas pacientams, kuriems atskirai vartotas metforminas reikiamos glikemijos kontrolės neužtikrino (HbA1c – 7-10%). Po 12 savaičių nustatyta, kad saksagliptino grupės (n = 74) pacientų HbA1c koncentracija (palyginus su buvusiu iki tyrimo) vidutiniškai sumažėjo labiau negu placebo (n = 86) (atitinkamai 0,6% ir 0,2%, skirtumas -0,34%) (iki tyrimo saksagliptino grupės pacientų HbA1c koncentracija buvo 7,9%, placebo – 8%), taip pat labiau sumažėjo gliukozės koncentracija jų plazmoje nevalgius (-13,73 mg/dl plg. su -4,22 mg/dl, tačiau šis skirtumas statistikai nereikšmingas – p = 0,12, 95% PI [-21,68; 2,66]).

Gydymas metforminu, papildytas saksagliptinu, palyginus su gydymu metforminu, papildytu sulfonilkarbamide

Atliktas 52 savaičių trukmės tyrimas 5 mg saksagliptino ir metformino derinio (jį vartojo 428 pacientai) veiksmingumui ir saugumui palyginti su sulfonilkarbamide (5 mg glipizido dozės, kuri didinta pagal poreikį iki 20 mg; vidutinė dozė buvo 15 mg) ir metformino derinio (jį vartojo 430 pacientų). Į šį tyrimą įtraukta 858 pacientų, kurių glikemijos kontrolė vartojant vien metforminą buvo nepakankama (HbA1c – 6,5-10%). Vidutinė metformino dozė abiem gydymo grupėms buvo maždaug po 1 900 mg. Po 52 savaičių atlikta protokolinė analizė parodė, kad saksagliptino ir glipizido grupių pacientų HbA1c koncentracija, palyginus su buvusiu iki gydymo, sumažėjo panašiai (atitinkamai 0,7% ir 0,8%, vidutinė abiejų grupių pacientų HbA1c koncentracija iki gydymo buvo 7,5%). Numatytų gydyti pacientų duomenų analizės rezultatai atitiko šiuos. Saksagliptino grupės pacientams truputį mažiau sumažėjo gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius, daugiau jų (3,5% plg. su 1,2%) nutraukė gydymą per pirmąsias 24 tyrimo savaites dėl neveiksmingumo pagal gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius kriterijų. Hipoglikemija pasireiškė reikšmingai mažesnei daliai saksagliptiną vartojusių pacientų (3%, 19 reiškinų 13 asmenų) negu vartojusių glipizidą (36,3%, 750 reiškinų 156 asmenų). Be to, saksagliptiną vartoję pacientai neteko reikšmingai daugiau svorio palyginus su buvusiu iki gydymo (vidutiniškai 1,1 kg) negu vartoję glipizidą (pastarieji priaugo vidutiniškai 1,1 kg).

Gydymas metforminu, papildytas saksagliptinu, palyginus su gydymu metforminu, papildytu sitagliptinu

Atliktas 18 savaičių trukmės tyrimas 5 mg saksagliptino ir metformino derinio (jį vartojo 403 pacientai) veiksmingumui ir saugumui palyginti su 100 mg sitagliptino ir metformino derinio (jį vartojo 398 pacientai). Į šį tyrimą įtrauktas 801 pacientas, kurio glikemijos kontrolė vartojant vien metforminą buvo nepakankama. Po 18 savaičių atliktos protokolinė ir pilna analizės parodė, kad saksagliptino poveikis nebuvo blogesnis negu sitagliptino vertinant pagal vidutinį HbA1c koncentracijos palyginus su buvusiu iki gydymo sumažėjimą. Pirminė protokolinė analizė parodė, kad

HbA1c koncentracija palyginus su buvusiu iki gydymo vartojant saksagliptiną sumažėjo 0,5% (vidurkis ir mediana), o vartojant sitagliptiną – 0,6% (vidurkis ir mediana). Atlikus pilną analizę šiai hipotezei patikrinti nustatyta, kad šis sumažėjimas vartojant saksagliptiną ir sitagliptiną buvo atitinkamai 0,4% ir 0,6% (sumažėjimo mediana abiem grupėms – 0,5%).

Pradinis gydymas saksagliptino ir metformino deriniu

Atliktas 24 savaičių trukmės 5 mg saksagliptino derinio su metforminu (pradinio kombinuoto gydymo) veiksmingumo ir saugumo tyrimas iki tol negydytiems pacientams, kurių gliukemijos kontrolė buvo nepakankama (HbA1c 8-12%). Pradinis gydymas 5 mg saksagliptino ir metformino deriniu (n = 306) sukėlė reikšmingą HbA1c koncentracijos, gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius ir gliukozės koncentracijos plazmoje po valgio rodiklių pagerėjimą palyginus su pradine monoterapija saksagliptinu (n = 317) ar metforminu (n = 313). HbA1c koncentracijos sumažėjimas lyginant buvusią iki gydymo ir 24 savaitę nustatytas visuose vertintuose pogrupiuose, sudarytuose pagal HbA1c koncentraciją iki gydymo, tačiau sumažėjimas buvo ryškesnis pacientams, kurių kraujyje HbA1c koncentracija iki gydymo buvo $\geq 10\%$ (žr. 5 lentelę). Pagerėjimas vertinant pagal HbA1c koncentraciją, gliukozės koncentraciją plazmoje po valgio ir gliukozės koncentraciją nevalgius nuo pradžių vartojant 5 mg saksagliptino ir metforminą išliko iki 76-os savaitės. 76-ąją savaitę HbA1c koncentracijos pokytis vartojant 5 mg saksagliptino ir metforminą (n = 177), palyginus su jos pokyčiu vartojant metforminą ir placebą (n = 147), buvo -0,5%.

Gydymas insulinu (su metforminu arba be jo), papildytas saksagliptinu

Iš viso 455 pacientai, sirgę 2 tipo cukriniu diabetu, dalyvavo 24 savaičių trukmės atsitiktinės atrankos dvigubai maskuotame placebu kontroliuotame tyrime. Jo metu vertintas saksagliptino derinio su fiksuota insulino doze (jos vidurkis įtraukiant į tyrimą buvo 54,2 vieneto) veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems vien insulinas (n = 141) arba jo derinys su fiksuota metformino doze (n = 314) reikiamos gliukemijos kontrolės neužtikrino (HbA1c $\geq 7,5\%$ ir $\leq 11\%$). 5 mg saksagliptino, vartoti kaip priedas prie insulino (su metforminu arba be jo), sukėlė reikšmingą HbA1c koncentracijos ir gliukozės koncentracijos po valgio rodiklių pagerėjimą po 24 savaičių palyginus su placebu, vartotu su insulinu (su metforminu arba be jo). HbA1c koncentracijos sumažėjimas, palyginus su placebo grupe, buvo panašus 5 mg saksagliptino kaip priedą prie insulino vartojusiems pacientams nepriklausomai nuo metformino vartojimo (-0,4% abejose pogrupėse). Iki tyrimo buvusių HbA1c koncentracijos rodiklių pagerėjimas saksagliptiną kaip priedą prie insulino (su metforminu arba be jo) vartojusios grupės pacientams išliko ir po 52 savaičių, palyginus su atitinkama placebo grupe. Saksagliptino grupės pacientų (n = 244) HbA1c koncentracijos pokytis, palyginus su placebo grupės (n = 124), po 52 savaičių buvo -0,4%.

Saksagliptinas, kuriuo papildomas gydymas metformino ir sulfonilkarbamido deriniu

Atliktas 24 savaičių trukmės atsitiktinės atrankos dvigubai aklas placebu kontroliuojamas tyrimas, skirtas įvertinti saksagliptino (5 mg 1 kartą per parą) derinio su metforminu ir sulfonilkarbamidu veiksmingumą ir saugumą pacientams, kurių gliukemijos kontrolė nepakankama (HbA1c buvo nuo $\geq 7\%$ iki $\leq 10\%$). Jame iš viso dalyvavo 257 pacientai, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu. Saksagliptinas (n = 127) sukėlė reikšmingą HbA1c ir gliukozės koncentracijos plazmoje po valgio rodiklių pagerėjimą palyginus su placebu (n = 128). 24-ąją savaitę nustatyta, kad HbA1c koncentracija saksagliptiną vartojusių pacientų kraujyje sumažėjo 0,7% (palyginus su vartojusiais placebą).

Saksagliptinas, kuriuo papildomas gydymas dapagliflozino ir metformino deriniu

24 savaičių atsitiktinės atrankos dvigubai aklo placebu kontroliuojamo tyrimo metu lyginta, kaip saksagliptinas (5 mg) ir placebo papildoma dapagliflozino (SGLT2 inhibitoriaus) ir metformino poveikį 2 tipo diabetu sergantiems pacientams, kurių HbA1c koncentracija 7-10,5%. Pacientai, baigę pradinį 24 savaičių tyrimo laikotarpį, galėjo būti įtraukti į kontroliuojamą 28 savaičių tyrimo tęsinį (bendra trukmė – 52 savaitės).

Gydymą dapaglifloziniu ir metforminu papildžius saksagliptinu (n = 153), HbA1c koncentracija po 24 savaičių buvo sumažėjusi statistiškai reikšmingai ($p < 0,0001$) labiau negu kartu su dapaglifloziniu ir metforminu vartojus placebą (n = 162) (žr. 2 lentelę). Po 24 savaičių nustatytas poveikis HbA1c koncentracijai išliko ir po 52 savaičių. Saksagliptino, kuriuo papildytas gydymas dapagliflozino ir

metformino deriniu, saugumas ilgalaikiu gydymo laikotarpiu atitiko nustatytą gydžius 24 savaites šio tyrimo metu ir taip pat kito tyrimo metu vartojus saksagliptiną ir dapaglifloziną metformino poveikiui papildyti (aprašyta žemiau).

Dalis pacientų, pasiekusių HbA1c < 7%

Dalis pacientų, pasiekusių HbA1c < 7% po 24 savaičių, saksagliptino 5 mg derinio su dapagliflozinu ir metforminu grupėje buvo 35,3 % (95% PI – nuo 28,2 iki 42,4), t. y. didesnė negu placebo derinio su dapagliflozinu ir metforminu – 23,1 % (95% PI – nuo 16,9 iki 29,3). Po 24 savaičių nustatytas poveikis HbA1c koncentracijai išliko ir po 52 savaičių.

5 lentelė. Pagrindiniai saksagliptino derinio su metforminu veiksmingumo duomenys, gauti placebo kontroliuojamų tyrimų metu

	Vidutinė HbA1c koncentracija iki gydymo (%)	Vidutinis HbA1c koncentracijos pokytis ¹ (%) lyginant su buvusia iki gydymo	Pagal placebo koreguotas vidutinis HbA1c koncentracijos pokytis (%) (95 % PI)
Papildyto gydymo metforminu ir kartu su juo nuo pradžių vartojamo derinio tyrimai			
24 savaitės			
5 mg saksagliptino per parą juo papildžius gydymą metforminu – tyrimas CV181014 (n = 186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) ²
5 mg saksagliptino per parą jį vartojant kartu su metforminu nuo pradžių – tyrimas CV181039 ³ :			
- bendra populiacija (n = 306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) ⁴
- populiacijos dalis, kurios HbA1c iki gydymo buvo ≥ 10% (n = 107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) ⁵
12 savaičių			
Po 2,5 mg saksagliptino 2 kartus per parą juo papildžius gydymą metforminu – tyrimas CV181080 (n = 74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6; -0,1) ⁶
Papildyto gydymo kitais vaistiniais preparatais ar derinių su jais tyrimai			
Priedas prie insulino (su metforminu arba be jo)			
5 mg saksagliptino per parą – tyrimas CV181057:			
- bendra populiacija (n = 300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) ²
24 savaitės			
5 mg saksagliptino per parą juo papildžius gydymą metforminu ir sulfonilkarbamiu – tyrimas D1680L00006 (n = 257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9; -0,5) ²
5 mg saksagliptino per parą juo papildžius gydymą metforminu ir sulfonilkarbamiu – tyrimas CV181168 (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5; -0,2) ⁷

n – randomizuoti pacientai.

¹ Vidutinis rodiklio iki gydymo pokytis, koreguotas pagal rodiklį iki gydymo (ANCOVA).

² p < 0,0001 palyginus su placebo.

³ Metformino dozė didinta nuo 500 mg iki 2 000 mg per parą atsižvelgiant į toleravimą.

⁴ Vidutinis HbA1c koncentracijos pokytis – tai skirtumas tarp 5 mg saksagliptino ir metformino derinio bei metformino monoterapijos grupių ($p < 0,0001$).

⁵ Vidutinis HbA1c koncentracijos pokytis – tai skirtumas tarp 5 mg saksagliptino ir metformino derinio bei metformino monoterapijos grupių.

⁶ $p = 0,0063$ (lyginant grupes reikšminga, kai $\alpha = 0,05$).

⁷ Vidutinis HbA1c koncentracijos pokytis – tai skirtumas tarp 5 mg saksagliptino, dapagliflozino ir metformino derinio bei dapagliflozino ir metformino derinio grupių ($p < 0,0001$).

Saksagliptinas ir dapagliflozinas, kuriais papildomas gydymas metforminu

Atliktas 24 savaičių atsitiktinės atrankos dvigubai aklas aktyvios kontrolės tyrimas, skirtas palyginti saksagliptino ir dapagliflozino derinio, vien saksagliptino ir vien dapagliflozino poveikį gydymui metforminu papildyti. Jame dalyvavę iš viso 534 suaugę pacientai, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu, buvo randomizuoti į vieną iš trijų dvigubai aklo gydymo grupių (viena vartojo 5 mg saksagliptino ir 10 mg dapagliflozino metformino poveikiui papildyti, kita – 5 mg saksagliptino ir placebo metformino poveikiui papildyti, o trečia – 10 mg dapagliflozino ir placebo metformino poveikiui papildyti).

Saksagliptino ir dapagliflozino derinio grupės pacientų HbA1c koncentracija po 24 savaičių buvo sumažėjusi statistiškai reikšmingai labiau negu vien saksagliptino ar vien dapagliflozino grupės (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. HbA1c koncentracija aktyvios kontrolės tyrimo metu po 24 savaičių lyginant saksagliptino ir dapagliflozino derinio, vien saksagliptino ir vien dapagliflozino poveikį gydymui metforminu papildyti

Veiksmingumo rodiklis	Saksagliptinas 5 mg + dapagliflozinas 10 mg + metforminas (N=179 ²)	Saksagliptinas 5 mg + metforminas (N=176 ²)	Dapagliflozinas 10 mg + metforminas (N=179 ²)
HbA1c koncentracija (%) po 24 sav. ¹			
Pradinė (vidurkis)	8,93	9,03	8,87
Pokytis, palyginus su pradine (koreguotas vidurkis ³) (95 % pasikliautinis intervalas, PI)	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Skirtumas nuo saksagliptino ir metformino derinio (koreguotas vidurkis ³) (95 % PI)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Skirtumas nuo dapagliflozino ir metformino derinio (koreguotas vidurkis ³) (95 % PI)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹ LRM (angl. *longitudinal repeated measures*) – longitudinaliniai kartojami matavimai (duomenys iki gelbstimojo gydymo).

² Randomizuoti ir gydyti pacientai, kuriems atliktas pradinis ir bent vienas vėlesnis veiksmingumo matavimas.

³ Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis, koreguotas pagal pradinį dydį.

⁴ $p < 0,0001$.

⁵ $p = 0,0166$.

Dalis pacientų, pasiekusių HbA1c < 7%

Dalis pacientų, pasiekusių HbA1c < 7 %, saksagliptino ir dapagliflozino derinio grupėje buvo 41,4% (95% PI – nuo 34,5 iki 48,2), saksagliptino grupėje – 18,3% (95% PI – nuo 13,0 iki 23,5), o dapagliflozino grupėje – 22,2 % (95% PI – nuo 16,1 iki 28,3).

Saksagliptino įtakos cukrinio diabeto kraujagyslinėms komplikacijoms ir trombolizės po miokardo infarkto tyrimas (angl. Myocardial Infarction Saksagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction, toliau – SAVOR)

Kardiovaskulinių komplikacijų tyrime SAVOR dalyvavo 16 492 pacientai, kurių HbA1c buvo nuo $\geq 6,5\%$ iki $< 12\%$. 12 959 iš jų sirgo kardiovaskulinėmis ligomis, o 3 533 tik turėjo kelis rizikos faktorius. Tiriamieji buvo atsitiktinės atrankos būdu paskirstyti papildomai vartoti saksagliptino ($n = 8 280$) arba placebo ($n = 8 212$) kartu su atitinkamame regione įprastomis padidėjusios HbA1c koncentracijos reguliavimo ir kardiovaskulinių rizikos faktorių valdymo priemonėmis. 8 561 tiriamasis buvo 65 metų arba vyresnis, 2 330 – 75 metų arba vyresni. 13 916 tiriamųjų inkstų funkcija buvo normali arba lengvai sutrikusi, 2 240 – vidutiniškai sutrikusi, 336 – labai sutrikusi.

Pagrindinė (ne prastesnio) saugumo ir (geresnio) veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo sudėtinė. Ją sudarė laikas iki bet kurio iš šių pagrindinių kardiovaskulinių reiškinių (angl. *major adverse CV events*, toliau – MACE) pirmojo pasireiškimo: kardiovaskulinės mirties, nemirtino miokardo infarkto arba nemirtino išeminio insulto.

Po vidutiniškai 2 metus trukusio stebėjimo buvo pasiekta pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis, t. y. nustatyta, kad kitų vaistinių preparatų poveikiui papildyti vartojamas saksagliptinas, palyginus su placebo, nedidina 2 tipo diabetu sergančių pacientų kardiovaskulinės rizikos.

Naudos pagal MACE ar mirštamumą dėl visų priežasčių nenustatyta.

7 lentelė. Pagrindinė ir antrinė klinikinės vertinamosios baigtys pagal gydymo grupes SAVOR tyrimo metu *

Vertinamoji baigtis	Saksagliptinas (N = 8 280)		Placebas (N = 8 212)		Šansų santykis (95 % PI) [†]
	Įvykių patyrę žmonės n (%)	Įvykių skaičius per 100 paciento metų	Įvykių patyrę žmonės n (%)	Įvykių skaičius per 100 paciento metų	
Pagrindinė sudėtinė vertinamoji baigtis – MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) ^{‡,§,#}
Antrinė sudėtinė vertinamoji baigtis – MACE plus	1 059 (12,8)	6,72	1 034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) [¶]
Bendras mirštamumas	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) [¶]

* Numatyta gydyti populiacija.

[†] Šansų santykis koreguotas pagal pradinę inkstų funkcijos kategoriją ir pradinę kardiovaskulinės rizikos kategoriją.

[‡] $p < 0,001$ ne prastesniam negu placebo poveikiui (HR $< 1,3$ pagrindu).

[§] $p = 0,99$ pranašesniam negu placebo poveikiui (HR $< 1,0$ pagrindu).

[#] Ilgainiui įvykiai kaupėsi, tačiau jų dažnis saksagliptino ir placebo grupių pacientams ilgainiui pastebimai neišsiskyrė.

[¶] Reikšmingumas nevertintas.

Vienas iš antrinės sudėtinės vertinamosios baigties komponentų (hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo) saksagliptino grupės pacientams pasireiškė dažniau (3,5%) negu placebo (2,8%). Šiuo požiūriu nustatytas nominalus statistiškai reikšmingas placebo pranašumas: šansų santykis (HR) = 1,27, 95% PI – nuo 1,07 iki 1,51, $p = 0,007$. Klinikai reikšmingų faktorių, kurie leistų numatyti didesnę santykinę riziką vartojant saksagliptino, tiksliai nenustatyta. Asmenis, kurių hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo rizika yra didesnė, nepriklausomai nuo priskyrimo vienai ar kitai šio tyrimo grupei, galima identifikuoti pagal žinomus širdies nepakankamumo rizikos faktorius, pvz., ankstesnę širdies nepakankamumą arba sutrikusią inkstų funkciją. Vis dėlto saksagliptino vartojusiems

pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas širdies nepakankamumas arba sutrikusi inkstų funkcija (palyginus su vartojusiais placebo), nenustatyta nei didesnės pagrindinės ar antrinės sudėtinių vertinamųjų baigčių rizikos, nei didesnio bendrojo mirštamumo.

Kita antrinė vertinamoji baigtis (mirtis dėl bet kurios priežasties) užfiksuota 5,1% saksagliptino 4,6% placebo grupės pacientų (žr. 7 lentelę). KV mirčių skaičius abejose grupėse buvo panašus. Ne KV mirčių skaičius skaitine reikšme buvo didesnis saksagliptino (1,8%) negu placebo (1,4%) grupėje, HR = 1,27 (95% PI nuo 1,00 iki 1,62, P = 0,051).

Nagrinėjamoji analizė parodė mažesnę A1C koncentraciją vartojant saksagliptino, palyginti su placebo.

Metforminas

Perspektyviniu atsitiktinės atrankos (UKPDS) tyrimu įrodyta intensyvaus gliukozės koncentracijos kraujyje reguliavimo sergant 2 tipo cukriniu diabetu ilgalaikė nauda. Atsavorį turinčių pacientų, gydytų metforminu po to, kai vien dieta buvo neveiksminga, duomenų analizė parodė:

- reikšmingą kiekvienos su diabetu susijusios komplikacijos absoliučios rizikos sumažėjimą metformino grupės pacientams (jie patyrė 29,8 tokio atvejo per 1 000 paciento metų) palyginus su vien dieta gydyta grupe (43,3 atvejo per 1 000 paciento metų) (p = 0,0023) ir su kartu paimtomis sulfonilkarbamido ir insulino monoterapijos grupėmis (40,1 atvejo per 1 000 paciento metų) (p = 0,0034);
- reikšmingą mirties dėl bet kurios su diabetu susijusios priežasties absoliučios rizikos sumažėjimą: metformino grupės pacientams užfiksuota 7,5 tokio atvejo per 1 000 paciento metų, vien dietos grupės – 12,7 atvejo per 1 000 paciento metų (p = 0,017);
- reikšmingą mirties dėl bet kurios priežasties absoliučios rizikos sumažėjimą: metformino grupės pacientams užfiksuota 13,5 tokio atvejo per 1 000 paciento metų, vien dietos grupės – 20,6 atvejo per 1 000 paciento metų (p = 0,011), kartu paimtų sulfonilkarbamido ir insulino monoterapijos grupių – 18,9 atvejo per 1 000 paciento metų (p = 0,021);
- reikšmingą miokardo infarkto absoliučios rizikos sumažėjimą: metformino grupės pacientams užfiksuota 11 tokių atvejų per 1 000 paciento metų, vien dietos grupės – 18 atvejų per 1 000 paciento metų (p = 0,01).

Senyvi žmonės

SAVOR tyrimas parodė, kad veiksmingumas ir saugumas vyresnių kaip 65 metų bei vyresnių kaip 75 metų pacientų pogrupiams atitinka nustatytus bendrai tyrimo populiacijai.

GENERATION buvo 52 savaitių trukmės glikemijos kontrolės tyrimas. Jame dalyvavo 720 senyvu pacientų, kurių vidutinis amžius buvo 72,6 metų, iš jų 433 (60,1%) buvo jaunesni kaip 75 metų, o 287 (39,9 %) – 75 metų ar vyresni. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, pasiekusių HbA1c < 7% nepasireiškus patvirtintai arba sunkiai hipoglikemijai. Vertinant pagal pagrindinę vertinamąją baigtį, atsako dažnio skirtumo nenustatyta (ji pasiekė 37,9% saksagliptino ir 38,2% glimepirido vartojusių pacientų). Tikslinę HbA1c koncentraciją (7,0%) saksagliptino grupės pacientų pasiekė mažiau, t. y. 44,7% (glimepirido – 54,7%). Patvirtintą ar sunkų hipoglikemijos reiškinį patyrė mažesnė dalis saksagliptino grupės pacientų (1,1%), palyginti su glimepirido grupe (15,3%).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Komboglyze tyrimų su visais 2 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Su sveikais asmenimis atliktais biologinio ekvivalentiškumo tyrimais įrodytas sudėtinių Komboglyze tablečių biologinis ekvivalentiškumas kartu atskiromis tabletėmis vartojamoms atitinkamoms saksagliptino ir metformino hidrochlorido dozėms.

Žemiau pateikiama informacija apie atskirų Komboglyze veikliųjų medžiagų farmakokinetines savybes.

Saksagliptinas

Saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito farmakokinetika sveikų asmenų ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų organizme yra panaši.

Absorbcija

Nevalgius išgertas saksagliptinas greitai absorbuojamas, didžiausios saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito koncentracijos plazmoje (C_{max}) susidaro atitinkamai per (T_{max}) 2 ir 4 val. Saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito C_{max} ir AUC didėjo proporcingai saksagliptino dozės didinimui, šis proporcingumas stebėtas vartojant iki 400 mg dozes. Sveikiems asmenims išgėrus vieną 5 mg saksagliptino dozę, vidutiniai saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito AUC plazmoje buvo atitinkamai 78 ng·val./ml ir 214 ng·val./ml, C_{max} atitinkamai – 24 ng/ml ir 47 ng/ml. Saksagliptino C_{max} ir AUC variacijos to paties paciento organizme koeficientai buvo mažesni kaip 12%.

Išgerto saksagliptino sukeliama plazmos DPP-4 aktyvumo slopinimą bent 24 val. lemia jo didelės potencijos, didelio afiniteto ilgalaikis prisijungimas prie aktyviosios vietos.

Sąveika su maistu

Maisto įtaka saksagliptino farmakokinetikai sveikų asmenų organizme yra palyginus nedidelė. Riebus maistas neturėjo įtakos saksagliptino C_{max} ir sukėlė AUC padidėjimą 27% (palyginus su susidarančiu jį vartojant nevalgius). Saksagliptino išgėrus valgio metu, jo T_{max} , (didžiausios koncentracijos plazmoje [C_{max}] susidarymo laikas) buvo maždaug 0,5 val. ilgesnis negu nevalgius. Šie pokyčiai kliniškai reikšmingais nelaikomi.

Pasiskirstymas

In vitro prie žmogaus serumo baltymų prisijungia nereikšmingas saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito kiekis. Dėl to kraujo baltymų koncentracijos pokyčiai sergant įvairioms ligomis (pvz., sutrikus inkstų ar kepenų funkcijai) neturėtų įtakoti saksagliptino dispozicijos.

Biotransformacija

Saksagliptino biotransformaciją daugiausiai lemia citochromas P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Saksagliptino pagrindinis metabolitas yra selektyvus, laikino, konkurencinio poveikio DPP-4 inhibitorius, kuris veikia dvigubai silpniau už saksagliptiną.

Eliminacija

Saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito vidutinis terminalinis pusinis periodas plazmoje ($t_{1/2}$) yra atitinkamai 2,5 val. ir 3,1 val., o DPP-4 plazmoje slopinimo vidutinis $t_{1/2}$ – 26,9 val. Saksagliptinas eliminuojamas per inkstus ir kepenis. Išgėrus vieną 50 mg ^{14}C žymėto saksagliptino dozę, 24% viso radioaktyvumo rasta šlapime saksagliptino ir 36% – jo pagrindinio metabolito pavidalu, o iš viso šlapime rasta 75% radioaktyvumo. Vidutinis saksagliptino inkstų klirensas (apie 230 ml/min.) buvo didesnis negu vidutinis apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (apie 120 ml/min.), todėl manytina, kad dalis saksagliptino per inkstus išskiriama aktyviai. Jo pagrindinio metabolito inkstų klirensas buvo panašus į apskaičiuotą glomerulų filtracijos greitį. Iš viso 22% pavartoto radioaktyvumo rasta išmatose – tai saksagliptino dalis, išskiriama su tulžimi ir (arba) neabsorbuota virškinimo trakte.

Tiesinis pobūdis

Saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito C_{max} ir AUC didėjo proporcingai saksagliptino dozei. Saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito pastebimos akumuliacijos kartotinai vartojant bet kokią dozę 1 kartą per parą nenustatyta. 14 dienų vartojus 2,5-400 mg saksagliptino 1 kartą per parą, saksagliptino ir jo pagrindinio metabolito klirenso priklausomybės nuo dozės ir laiko nenustatyta.

Tam tikrų grupių pacientai

Sutrikusi inkstų funkcija

Atliktas atviras vienkartinės 10 mg geriamosios saksagliptino dozės farmakokinetikos įvairaus laipsnio lėtiniu inkstų pakenkimu sergančių asmenų organizme tyrimas (lyginant su normalią inkstų funkciją

turinčiais asmenimis). Šiame tyrime dalyvavusių pacientų inkstų funkcijos sutrikimas klasifikuotas pagal kreatinino klirensą į lengvą (GFG maždaug nuo ≥ 45 iki < 90 ml/min.), vidutinį (GFG maždaug nuo ≥ 30 iki < 45 ml/min.) ar sunkų (GFG maždaug < 30 ml/min.). Saksagliptino ekspozicija buvo atitinkamai 1,2, 1,4 ir 2,1 karto didesnė, o metabolito BMS-510849 ekspozicija – atitinkamai 1,7, 2,9 ir 4,5 karto didesnė negu turintiems normalią inkstų funkciją.

Sutrikusi kepenų funkcija

Asmenims, kuriems kepenų pakenkimas buvo lengvas (Child-Pugh A klasės), vidutinio sunkumo (Child-Pugh B klasės) ar sunkus (Child-Pugh C klasės), saksagliptino ekspozicija buvo atitinkamai 1,1, 1,4 ir 1,8 karto didesnė, o metabolito BMS-510849 ekspozicija – atitinkamai 22%, 7% ir 33% mažesnė negu sveikiems.

Senyvas (≥ 65 metų) amžius

Saksagliptino AUC senyviems (65-80 metų) pacientams yra maždaug 60% didesnis negu jaunesniems (18-40 metų). Šis skirtumas nelaikomas reikšmingu klinikai, todėl vien dėl amžiaus šio vaistinio preparato dozės koreguoti nerekomenduojama.

Metforminas

Absorbcija

Pavartojus metformino per burną, jo didžiausia koncentracija susidaro per 2,5 val. Absoliutus biologinis prieinamumas sveikų asmenų, išgėrusių 500 mg metformino tabletę, organizme yra maždaug 50-60%. Išgėrus metformino dozę, jo 20-30% randama išmatose neabsorbuoto.

Per burną pavartoto metformino absorbcija yra įsotinama ir nevisiška. Metformino absorbcijos kinetika laikoma netiesine. Vartojant metforminą įprastomis dozėmis ir įprasta tvarka, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje susidaro per 24-48 val. ir paprastai būna mažesnė kaip 1 $\mu\text{g/ml}$. Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu didžiausia metformino koncentracija plazmoje (C_{max}) neviršijo 4 $\mu\text{g/ml}$, net jį vartojant didžiausiomis dozėmis.

Sąveika su maistu

Maistas sumažina absorbuojamą metformino kiekį ir šiek tiek sulėtina jo absorbciją: pavartojus 850 mg dozę susidaro 40% mažesnė didžiausia koncentracija plazmoje, AUC būna 25% mažesnis, o didžiausios koncentracijos plazmoje susidarymo laikas – 35 min. ilgesnis. Šio absorbcijos sumažėjimo ir sulėtėjimo klinikinė reikšmė nežinoma.

Pasiskirstymas

Junginasis prie plazmos baltymų yra nereikšmingas. Metformino patenka į eritrocitus. Didžiausia metformino koncentracija kraujyje būna mažesnė negu plazmoje ir susidaro maždaug tuo pačiu metu. Eritrocitai tikriausiai yra antrinis pasiskirstymo skyrius. Vidutinio pasiskirstymo tūrio diapazonas buvo 63-276 litrai.

Biotransformacija

Metforminas nepakitęs išskiriamas su šlapimu. Metabolitų žmogaus organizme nerasta.

Eliminacija

Metformino inkstinis klirensas viršija 400 ml/min. (tai rodo jo eliminaciją glomerulų filtracijos ir kanalėlių sekrecijos būdais). Pavartojus jo dozę per burną, tariamasis terminalinis pusinės eliminacijos periodas būna maždaug 6,5 val. Jeigu pakenkti inkstai, metformino inkstinis klirensas mažėja proporcingai kreatinino klirensui, todėl pailgėja jo pusinės eliminacijos periodas ir padidėja koncentracija plazmoje.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartu vartojami saksagliptinas ir metforminas

Atliktas 3 mėn. trukmės saksagliptino ir metformino derinio poveikio šunimis tyrimas bei poveikio žiurkių ir triušių embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimai.

Saksagliptinas ir metforminas, kartu duodami vaikingoms žiurkių ir triušių patelėms organogenezės laikotarpiu, embrionų žuvimo ar teratogeninio poveikio nei vienai rūšiai nesukėlė, kai sisteminė ekspozicija (AUC) atitinkamai iki 100 ir 10 kartų viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę (5 mg saksagliptino ir 2 000 mg metformino) žiurkių patelėms bei atitinkamai 249 ir 1,1 karto – triušių patelėms. Silpnas toksinis poveikis žiurkių vystymuisi pasireiškė tik padažnėjusiais uždelsto kaulėjimo atvejais („banguoti šonkauliai“); susijęs toksinis poveikis vaikingoms patelėms pasireiškė tik 5-6% svorio sumažėjimu laikotarpiu nuo 13-os iki 18-os vaikingumo dienos (jos ir mažiau edė). Daugelis triušių patelių šį derinį toleravo prastai: jos dvėsė, buvo liguistos ar persileisdavo. Vis dėlto ištyrus išgyvenusias pateles ir įmanomas tirti palikuonių vadas nustatyta, kad toksinis poveikis vaikingoms patelėms pasireiškė tik ribiniu kūno svorio sumažėjimu laikotarpiu nuo 21-os iki 29-os vaikingumo dienos, o susijęs toksinis poveikis jų palikuonių vystymuisi – vien 7% mažesniu vaisių kūno svoriu ir retais vaisiaus poliežuvinio kaulo uždelsto kaulėjimo atvejais.

Atliktas 3 mėn. trukmės saksagliptino ir metformino derinio poveikio šunims tyrimas. Toksinio poveikio nenustatyta, kai ekspozicija (AUC) atitinkamai 68 ir 1,5 karto viršijo susidarančią žmogui vartojant didžiausią rekomenduojamą saksagliptino ir metformino dozę.

Komboglyze sudėtyje esančio derinio kancerogeninio, mutageninio poveikio ar jo sukeliama vaisingumo sutrikimų gyvūnams tyrimų neatlikta. Toliau pateikiami duomenys gauti atlikus tyrimus atskirai su saksagliptinu ir metforminu.

Saksagliptinas

Saksagliptino ≥ 3 mg/kg paros dozės sukėlė galūnių (uodegos, pirštų, kapšelio ir / ar nosies) odos laikinų pažeidimų (šašų, išopėjimą ir nekrozę) *Cynomolgus* beždžionėms. Pažeidimų nesukelianti saksagliptino ekspozicija atitinka susidarančią rekomenduojamą 5 mg paros dozę vartojančiam žmogui ir dvigubai viršija atitinkamą pagrindinio jo metabolito ekspoziciją.

Odos pažeidimų klinikinė reikšmė nežinoma, tačiau beždžionių odos pokyčių klinikinių atitikmenų saksagliptino klinikinių tyrimų metu nenustatyta.

Ekspozicijai 7 ar daugiau kartų viršijus susidarančią rekomenduojamą dozę vartojančiam žmogui, visoms tirtoms rūšims rasta su imunine sistema susijusių pokyčių (minimali neprogresuojanti blužnies, limfmazgių ir kaulų čiulpų limfoidinio audinio hiperplazija, nesukėlus kenksmingų pasekmių).

Didesnės saksagliptino dozės sukėlė toksinį poveikį šunų virškinimo traktui (išmatos pasidarė kraujingos ar gleivėtos, pasireiškė enteropatija), o poveikio nesukelianti saksagliptino ekspozicija buvo 4 kartus didesnė, jo pagrindinio metabolito – 2 kartus didesnė už susidarančią rekomenduojamą dozę vartojančiam žmogui.

Įprastinių genotoksinio poveikio tyrimų rinkinys *in vitro* ir *in vivo* saksagliptino genotoksinio poveikio neparodė. Su pelėmis ir žiurkėmis atlikti 2 metų trukmės kancerogeninio poveikio tyrimai tokio poveikio galimybės neparodė.

Didelės saksagliptino dozės, sukeliančios aiškių toksinio poveikio požymių, paveikė žiurkių patinų ir patelių vaisingumą. Jokia tirta saksagliptino dozė teratogeninio poveikio žiurkėms ar triušiams nesukėlė. Didelės saksagliptino dozės sulėtino žiurkių vaisių dubenų kaulėjimą (sulėtino vystymąsi) bei (kai pasireiškė toksinis poveikis vaikingai patelei) sukėlė vaisių kūno svorio sumažėjimą; poveikio nesukelianti saksagliptino ekspozicija buvo 303 kartus, o jo pagrindinio metabolito – 30 kartų didesnė už susidarančią rekomenduojamą dozę vartojančiam žmogui. Triušiams saksagliptinas sukėlė tik nedidelių griaučių pokyčių (variantų) ir tik kai pasireiškė toksinis poveikis vaikingai patelei (poveikio nesukelianti saksagliptino ekspozicija buvo 158 kartus, o jo pagrindinio metabolito – 224 kartus didesnė už susidarančią rekomenduojamą dozę vartojančiam žmogui). Tiriant poveikį žiurkių prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi, saksagliptinas lėmė mažesnio svorio jauniklių atsivedimą, kai pasireiškė toksinis poveikis vaikingai patelei (poveikio nesukelianti saksagliptino ekspozicija buvo 488 kartus, o jo pagrindinio metabolito – 45 kartus didesnė už susidarančią rekomenduojamą dozę

vartojančiam žmogui). Poveikis moteriškos lyties palikuonių kūno svoriui stebėtas iki 92-os, vyriškos – iki 120-os dienos po jų atsivedimo.

Metforminas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai metformino ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Povidonas K30

Magnio stearatas

Plėvelė

Komboglyze 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Polivinilo alkoholis

Makrogolis 3350

Titano dioksidas (E171)

Talkas (E553b)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

Polivinilo alkoholis

Makrogolis 3350

Titano dioksidas (E171)

Talkas (E553b)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Spaustuviniai dažai

Šelakas

Indigokarminas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25°C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

Aliuminio / aliuminio lizdinės plokštelės.

Pakuotėje yra 14, 28, 56 arba 60 plėvele dengtų tablečių neperforuotose lizdinėse plokštelėse.

Dauginėje pakuotėje yra 112 (2 pakuotės po 56) arba 196 (7 pakuotės po 28) plėvele dengtos tabletės neperforuotose lizdinėse plokštelėse.

60 x 1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

8. REGISTRAVIMO PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

Komboglyze 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/11/731/001 – 28 plėvele dengtos tabletės

EU/1/11/731/002 – 56 plėvele dengtos tabletės

EU/1/11/731/003 – 60 plėvele dengtų tablečių

EU/1/11/731/004 – 112 (2 pakuotės po 56) plėvele dengtų tablečių

EU/1/11/731/005 – 196 (7 pakuotės po 28) plėvele dengtos tabletės

EU/1/11/731/006 – 60x1 plėvele dengtų tablečių

EU/1/11/731/013 – 14 plėvele dengtų tablečių

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/11/731/007 – 28 plėvele dengtos tabletės

EU/1/11/731/008 – 56 plėvele dengtos tabletės

EU/1/11/731/009 – 60 plėvele dengtų tablečių

EU/1/11/731/010 – 112 (2 pakuotės po 56) plėvele dengtų tablečių

EU/1/11/731/011 – 196 (7 pakuotės po 28) plėvele dengtos tabletės

EU/1/11/731/012 – 60 x 1 plėvele dengtų tablečių

EU/1/11/731/014 – 14 plėvele dengtų tablečių

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2011 m. lapkričio 24 d.

Paskutinio perregistravimo data 2016 m. liepos 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI REGISTRUOTOJUI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI REGISTRUOTOJUI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė) su visais atnaujinimais, kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Komboglyze 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
saksagliptinas / metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg saksagliptino (hidrochlorido pavidalu) ir 850 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
Dauginė pakuotė: 112 plėvele dengtų tablečių (2 pakuotės po 56)
Dauginė pakuotė: 196 plėvele dengtos tabletės (7 pakuotės po 28)
60 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/11/731/001 – 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/731/002 – 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/731/003 – 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/731/004 – 112 plėvele dengtų tablečių (2 pakuotės po 56)
EU/1/11/731/005 – 196 plėvele dengtos tabletės (7 pakuotės po 28)
EU/1/11/731/006 – 60 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/731/013 – 14 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Komboglyze 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
saksagliptinas / metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg saksagliptino (hidrochlorido pavidalu) ir 850 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 plėvele dengtos tabletės (dauginės pakuotės komponentas, atskirai parduoti negalima).
28 plėvele dengtos tabletės (dauginės pakuotės komponentas, atskirai parduoti negalima).

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PERFORUOTOS / NEPERFORUOTOS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Komboglyze 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
saksagliptinas / metformino hidrochloridas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės
saksagliptinas / metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg saksagliptino (hidrochlorido pavidalu) ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
Dauginė pakuotė: 112 plėvele dengtų tablečių (2 pakuotės po 56)
Dauginė pakuotė: 196 plėvele dengtos tabletės (7 pakuotės po 28)
60 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/11/731/007 – 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/731/008 – 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/11/731/009 – 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/731/010 – 112 plėvele dengtų tablečių (2 pakuotės po 56)
EU/1/11/731/011 – 196 plėvele dengtos tabletės (7 pakuotės po 28)
EU/1/11/731/012 – 60 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/731/014 – 14 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės
saksagliptinas / metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg saksagliptino (hidrochlorido pavidalu) ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 plėvele dengtos tabletės (dauginės pakuotės komponentas, atskirai parduoti negalima).
28 plėvele dengtos tabletės (dauginės pakuotės komponentas, atskirai parduoti negalima).

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PERFORUOTOS / NEPERFORUOTOS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės
saksagliptinas / metformino hidrochloridas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Komboglyze 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės saksagliptinas / metformino hidrochloridas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Komboglyze ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Komboglyze
3. Kaip vartoti Komboglyze
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Komboglyze
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Komboglyze ir kam jis vartojamas

Šio vaisto sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos, vadinamos

saksagliptinu, kuris yra DPP-4 (dipeptidilpeptidazės-4) inhibitorių grupės vaistas, ir metforminu, kuris yra biguanidų grupės vaistas.

Jos abi priklauso geriamųjų vaistų nuo cukrinio diabeto grupei.

Kam vartojama Komboglyze?

Šis vaistas vartojamas diabetui, vadinamam 2 tipo cukriniu diabetu, gydyti.

Kaip veikia Komboglyze?

Saksagliptinas ir metforminas kartu mažina cukraus kiekį kraujyje. Jie didina insulino kiekį po valgio ir mažina Jūsų organizme pagaminto cukraus kiekį. Kartu su dieta ir fiziniu krūviu jie padeda sumažinti cukraus koncentraciją kraujyje. Šį vaistą galima vartoti atskirai arba kartu su kitais vaistais nuo cukrinio diabeto, įskaitant insuliną.

Dieta ir fizinis krūvis išlieka būtini net pradėjus vartoti šį vaistą, kad būtų užtikrinta cukrinio diabeto kontrolė. Svarbu laikytis toliau pateiktų Jūsų gydytojo ar slaugytojos patarimų dėl dietos ir fizinio krūvio.

2. Kas žinotina prieš vartojant Komboglyze

Komboglyze vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija saksagliptinui, metforminui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu kiti panašiai veikiantys vaistai cukraus kiekiui kraujyje mažinti anksčiau buvo sukėlę sunkią alerginę (padidėjusio jautrumo) reakciją. Sunkios alerginės reakcijos simptomai gali būti šie:
 - išbėrimas;
 - iškilos raudonos dėmės Jūsų odoje (dilgėlinė);
 - veido, lūpų, liežuvio ir gerklės patinimas, dėl kurių gali pasunkėti kvėpavimas ar rijimas

(jeigu Jums atsirastų tokių simptomų, nutraukite šio vaisto vartojimą ir tuojau pat išsikvieskite savo gydytoją ar slaugytoją);

- jeigu Jus kada nors buvo ištikusi diabetinė koma;
- jeigu sergate nekontroliuojamu diabetu ir yra, pvz., sunki hiperglikemija (didelis gliukozės kiekis kraujyje), pasireiškia pykinimas, vėmimas, viduriavimas, greitas svorio kritimas, pieno rūgšties acidozė (žr. „Pieno rūgšties acidozės rizika“ toliau) arba ketoacidozė. Ketoacidozė yra būklė, kai kraujyje kaupiasi medžiagos, vadinamos „ketoniniais kūnais“, ji gali sukelti diabetinę prekomą. Simptomai gali būti pilvo skausmas, greitas ir gilus kvėpavimas, mieguistumas arba neįprastas vaisių kvapas iš burnos;
- jeigu yra labai susilpnėjusi inkstų funkcija arba yra problemų dėl kepenų jeigu neseniai Jus buvo ištikęs širdies priepuolis ar sergate širdies nepakankamumu arba yra labai sutrikusi kraujotaka ar pasunkėjęs kvėpavimas (jis gali rodyti širdies sutrikimus);
- jeigu sergate sunkia infekcine liga arba esate dehidruotas (netekęs didelio vandens kiekio);
- jeigu žindote kūdikį (taip pat žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);
- jeigu vartojate daug alkoholinių gėrimų (kasdien ar kartkartėmis) (žr. skyrių „Komboglyze ir alkoholis“).

Šio vaisto nevartokite, jeigu Jums tinka bet kuris minėtas atvejis. Jeigu abejojate, prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pieno rūgšties acidozės rizika

Komboglyze gali sukelti labai retą, bet labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze, ypač jei Jūsų inkstai neveikia tinkamai. Pieno rūgšties acidozės pasireiškimo rizika padidėja ir esant nekontroliuojamam diabetui, sunkioms infekcijoms, ilgalaikiam badavimui arba piktnaudžiavimui alkoholiu, dehidratacijai (žr. kitą informaciją toliau), kepenų funkcijos sutrikimams ir bet kurioms sveikatos būklėms, kai sumažėja organizmo dalies aprūpinimas deguonimi (pvz., ūminei sunkiai širdies ligai).

Jeigu Jums tinka bent vienas iš pirmiau nurodytų punktų, kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

Trumpam nustokite vartoti Komboglyze, jeigu Jums yra būklė, kuri gali būti susijusi su dehidratacija (reikšmingu organizmo skysčių netekimu), pvz., sunkus vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, karščio poveikis arba mažesnis nei įprastai skysčių suvartojimas. Kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

Nustokite vartoti Komboglyze ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireiškė pieno rūgšties acidozės simptomai, nes ši būklė gali sukelti komą.

Pieno rūgšties acidozės simptomai gali būti:

- vėmimas;
- pilvo skausmas;
- raumenų mėšlungis;
- bendras prastos savijautos pojūtis su dideliu nuovargiu;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- sumažėjusi kūno temperatūra ir retas širdies plakimas.

Pieno rūgšties acidozės yra rimtas sutrikimas, kuris turi būti gydomas ligoninėje.

Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, įspėkite savo gydytoją arba vaistininką:

- jeigu sergate I tipo cukriniu diabetu (organizmas visai negamina insulino) – šiai ligai gydyti šio vaisto vartoti negalima;
- jeigu Jūs dabar sergate arba anksčiau sirgote kasos liga;
- jeigu vartojate insuliną arba sulfonilkarbamidų grupės vaistą nuo cukrinio diabeto (Jūsų gydytojas gali nuspręsti sumažinti kurio nors iš jų dozę, kad kartu vartojant šį vaistą per daug nesumažėtų cukraus kiekis Jūsų kraujyje);

- jeigu Jums buvo pasireiškusi alerginė reakcija bet kuriam kitam vaistui, kuris vartojamas cukraus kiekiui kraujyje reguliuoti;
- jeigu sergate liga, dėl kurios sumažėja organizmo atsparumas infekcinėms ligoms, arba vartojate atsparumą joms galintį sumažinti vaistą;
- jeigu Jūs sergate širdies nepakankamumu arba yra jo rizikos faktorių, pvz., sutrikusi inkstų funkcija. Kokie yra širdies nepakankamumo požymiai ir simptomai, pasakys gydytojas. Pasireiškus kuriam nors iš jų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Galimi širdies nepakankamumo simptomai yra sustiprėjęs dusulys, greitas svorio priaugis, pėdų patinimas (edema) ir kt.

Jeigu Jums reikia atlikti didelę operaciją, turite nustoti vartoti Komboglyze procedūros metu ir kuri laiką po procedūros. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Komboglyze.

Dažna cukrinio diabeto komplikacija yra diabetiniai odos pažeidimai. Gauta pranešimų apie odos išbėrimą, pasireiškusių vartojant saksagliptiną ir tam tikrus tos pačios kaip saksagliptinas grupės vaistus nuo cukrinio diabeto. Vartojant šį vaistą, reikia laikytis gydytojo ar slaugytojos rekomendacijų dėl odos ir pėdų priežiūros. Pastebėję, kad odoje atsirado pūslių, kreipkitės į gydytoją, nes jos gali rodyti ligą, vadinamą pūsliu pemfigoidu. Gydytojas gali patarti Jums nutraukti Komboglyze vartojimą.

Jeigu Jums tinka bet kuris minėtas atvejis arba kyla abejonių, prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Inkstų funkcijos tyrimai

Jeigu esate senyvo amžiaus ir (arba) Jūsų inkstų funkcija silpnėja, tai kol vartosite šį vaistą gydytojas tikrins Jūsų inkstų funkciją bent kartą per metus.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų Komboglyze vartoti nerekomenduojama. Nėra žinoma, ar šis vaistas jiems yra saugus ir veiksmingas.

Kiti vaistai ir Komboglyze

Jeigu Jums reikia į kraują suleisti kontrastinės medžiagos, kurios sudėtyje yra jodo, pvz., atliekant rentgeno arba skenavimo tyrimą, prieš leidžiant arba leidimo metu turite nustoti vartoti Komboglyze. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Komboglyze.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Jums gali reikėti dažniau tirti gliukozės kiekį kraujyje ir inkstų funkciją arba gydytojui gali reikėti koreguoti Komboglyze dozavimą. Ypač svarbu paminėti, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų:

- cimetidino, kuris vartojamas skrandžio sutrikimams gydyti;
- ketokonazolo, kuris vartojamas grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti;
- bronchus plečiančių vaistų (beta-2 adrenoreceptorių agonistų), kurie vartojami bronchų astmai gydyti;
- diltiazemo, kuris vartojamas nuo aukšto kraujospūdžio;
- rifampicino – antibiotiko infekcinėms ligoms, pvz., tuberkuliozei, gydyti;
- kortikosteroidų, kurie vartojami uždegimui gydyti sergant ligomis, tokiomis, kaip astma ar artritas;
- karbamazepino, fenobarbitalio arba fenitoino, kurie vartojami nuo traukulių ar ilgalaikio skausmo;
- vaistus, kurie skatina šlapimo gamybą (diuretikai);
- vaistus, vartojamus skausmui ir uždegimui gydyti (NVNU ir COX-2 inhibitoriai, pvz., ibuprofenas ir celekoksibas);
- tam tikrus vaistus padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti (AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai).

Jeigu Jums tinka bet kuris minėtas atvejis arba kyla abejonių, prieš vartojant šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Komboglyze su alkoholiu

Vartodami Komboglyze, venkite piktnaudžiauti alkoholiu, nes tai gali padidinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba įtariate, jog pastojote, šio vaisto vartoti negalima, kadangi šis vaistas gali pakenkti kūdikiui.

Jeigu žindote arba numatote žindyti, šio vaisto vartoti taip pat negalima, kadangi nedidelis metformino kiekis patenka į pieną.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Saksagliptinas ir metforminas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai. Be to, gebėjimas vairuoti, valdyti mechanizmus ar dirbti ant saugios atramos gali sutrikti dėl hipoglikemijos (sumažėjusio cukraus kiekio kraujyje), kurios pavojus kyla šį vaistą vartojant kartu su ją sukeliančiais kitais vaistais, tokiais, kaip insulinas arba sulfonilkarbamidai.

3. Kaip vartoti Komboglyze

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu gydytojas paskyrė vartoti Komboglyze kartu su sulfonilkarbamiu ar insulinu, tai atminkite, jog pastaruosius taip pat būtina vartoti tiksliai kaip nurodė gydytojas norint, kad poveikis Jūsų sveikatai būtų geriausias.

Kiek šio vaisto vartoti?

- Šio vaisto dozė, kurią Jums reikės vartoti, gali būti įvairi. Ji priklauso nuo Jūsų būklės bei šiuo metu Jūsų vartojamų vaistų – metformino ir (arba) atskirų saksagliptino ir metformino tablečių – dozių. Kokią šio vaisto dozę vartoti, Jums tiksliai pasakys gydytojas.
- Rekomenduojama dozė yra po vieną tabletę 2 kartus per parą.

Jeigu Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, gydytojas gali skirti mažesnę dozę.

Kaip vartoti šį vaistą?

- Šis vaistas vartojamas per burną.
- Šį vaistą reikia gerti valgio metu, kad būtų mažesnė skrandžio sutrikimų tikimybė.

Dieta ir fizinis krūvis

Dieta ir fizinis krūvis išlieka būtini net pradėjus vartoti šį vaistą, kad būtų užtikrinta cukrinio diabeto kontrolė. Dėl to svarbu laikytis toliau nurodytą Jūsų gydytojo ar slaugytojos patarimų dėl dietos ir fizinio krūvio. Ypač svarbu toliau laikytis diabetikams skirtos svorio reguliavimo dietos pradėjus vartoti šį vaistą, jeigu jos laikėtės iki tol.

Pavartojus per didelę Komboglyze dozę

Jeigu išgėrėte per daug Komboglyze tablečių, tuoj pat kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti Komboglyze

- Užmirštą šio vaisto dozę išgerkite iš karto, kai tik prisiminsite. Vis dėlto, jeigu jau laikas kitai dozei, tai užmirštąją praleiskite, o kitą gerkite įprastu laiku.
- Negalima vartoti dvigubos šio vaisto dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Komboglyze

Vartokite šį vaistą tol, kol gydytojas nurodys daugiau šio vaisto nebevartoti. Tai padės palaikyti sureguliuotą cukraus kiekį Jūsų kraujyje.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami nutraukite Komboglyze vartojimą ir kreipkitės į gydytoją, jeigu pajustumėte toliau išvardytą pavojingą šalutinį poveikį.

- **Pieno rūgšties acidozė.** Komboglyze gali sukelti labai retą (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 vartotojų), tačiau labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“). Tokiu atveju turite **nustoti vartoti Komboglyze ir nedelsdami kreiptis į gydytoją arba artimiausią ligoninę**, nes pieno rūgšties acidozės gali sukelti komą.
- **Stiprus nuolatinis pilvo skausmas**, kuris gali plisti į nugarą, pykinimas ir vėmimas (tai gali rodyti kasos uždegimą – pankreatitą).

Turite kreiptis į savo gydytoją, jeigu pasireiškia šis šalutinis poveikis:

- stiprus sąnarių skausmas.

Kitas Komboglyze šalutinis poveikis išvardytas toliau.

Dažnas (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių)

- Galvos skausmas.
- Raumenų skausmas (mialgija).
- Vėmimas ar nevirškinimas (dispepsija).
- Šlapimo takų infekcija.
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija.
- Nosies ar gerklės uždegimas, kaip peršalus ar sergant faringitu.
- Skrandžio uždegimas (gastritas) ar žarnų uždegimas, kartais dėl infekcijos (gastroenteritas).
- Prienosinių ančių infekcija, kartais su skausmu ir pilnumo už skruostų ir akių pojūčiu (sinusitas).
- Vidurių pūtimas.
- Galvos svaigimas.
- Nuovargis.

Nedažnas (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių)

- Sąnarių skausmas (artralgija).
- Erekcijos pasireiškimo ar išlaikymo pasunkėjimas (erekcijos disfunkcija).

Šalutinis poveikis, pasireiškęs vartojant vien saksagliptino

Dažnas

- Galvos svaigimas.
- Nuovargis.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs vartojant saksagliptino atskirai arba su kitais vaistais

Nežinomo dažnio (jo negalima nustatyti iš turimų duomenų)

- Užkietėję viduriai.
- Odos pūslių susidarymas (pūslinis pemfigoidas).

Kai kurių pacientų, vartojusių saksagliptiną vieną arba kartu su kitais vaistais, kraujyje nežymiai sumažėjo tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių (limfocitų) kiekis (nustatomas tiriant kraują). Be to, kai

kuriems saksagliptiną vartojusiems pacientams pasireiškė išbėrimas ir odos reakcijų (padidėjęs jautrumas).

Komboglyze pateikus į rinką, gauta pranešimų apie ją vartojant pasireiškusių kitokių šalutinių poveikių – sunkią alerginę reakciją (anafilaksiją) bei veido, lūpų, liežuvio ir gerklės patinimą, dėl kurio gali pasunkėti kvėpavimas ar rijimas. Jeigu pasireiškėtų alerginė reakcija, reikia nutraukti šio vaisto vartojimą ir nedelsiant kreiptis į savo gydytoją. Gydytojas gali skirti vaistų alerginei reakcijai gydyti ir kito vaisto nuo cukrinio diabeto.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs atskirai vartojant metforminą

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Pykinimas, vėmimas.
- Viduriavimas ar pilvo skausmas.
- Apetito stoka.

Dažnas

- Metalo skonis burnoje.
- Sumažėjusi arba maža vitamino B₁₂ koncentracija kraujyje (simptomai gali būti labai didelis nuovargis (nuovargis), skaudantis ir raudonas liežuvis (glositas), dilgčiojimas ar dygsėjimas (parestezija) arba blyški ar geltona oda). Gydytojas gali paskirti tam tikrus tyrimus, kad išsiaiškintų Jūsų simptomų priežastį, nes kai kuriuos iš jų gali sukelti ir diabetas arba kitos nesusijusios sveikatos problemos.

Labai retas

- Kepenų sutrikimai (hepatitas).
- Odos paraudimas (išbėrimas) ar niežulys.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Komboglyze

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po “EXP” nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Nevartokite šio vaisto, jeigu pakuotė pažeista arba yra požymių, kad ji buvo atidaryta.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Komboglyze sudėtis

Veikliosios medžiagos yra saksagliptinas ir metforminas.

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,5 mg saksagliptino (hidrochlorido pavidalu) ir 850 mg metformino.

Pagalbinės medžiagos:

- tabletės šerdyje: povidonas K30, magnio stearatas;
- plėvelėje: polivinilo alkoholis, makrogolis 3350, titano dioksidas (E171), talkas (E553b), raudonasis geležies oksidas (E172) ir geltonasis geležies oksidas (E172);
- spaustuviniuose dažuose: šelakas ir indigokarminas (E132).

Komboglyze išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Komboglyze 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra nuo šviesiai rudos iki rudos spalvos, apvalios. Viena tabletės pusė mėlynais dažais paženklinta „2.5/850“, kita – „4246“.
- Komboglyze tiekama aliumininės folijos lizdinėse plokštelėse. Pakuočių dydžiai: 14, 28, 56 arba 60 plėvele dengtų tablečių neperforuotose lizdinėse plokštelėse; 112 (2 pakuotės po 56) arba 196 (7 pakuotės po 28) plėvele dengtos tabletės neperforuotose lizdinėse plokštelėse dauginėje pakuotėje; 60 x 1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Į Jūsų šalį gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Registruotojas
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

Gamintojai

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 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

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės saksagliptinas / metformino hidrochloridas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Komboglyze ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Komboglyze
3. Kaip vartoti Komboglyze
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Komboglyze
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Komboglyze ir kam jis vartojamas

Šio vaisto sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos, vadinamos

saksagliptinu, kuris yra DPP-4 (dipeptidilpeptidazės-4) inhibitorių grupės vaistas, ir metforminu, kuris yra biguanidų grupės vaistas.

Jos abi priklauso geriamųjų vaistų nuo cukrinio diabeto grupei.

Kam vartojama Komboglyze?

Šis vaistas vartojamas diabetui, vadinamam 2 tipo cukriniu diabetu, gydyti.

Kaip veikia Komboglyze?

Saksagliptinas ir metforminas kartu mažina cukraus kiekį kraujyje. Jie didina insulino kiekį po valgio ir mažina Jūsų organizme pagaminto cukraus kiekį. Kartu su dieta ir fiziniu krūviu jie padeda sumažinti cukraus koncentraciją kraujyje. Šį vaistą galima vartoti atskirai arba kartu su kitais vaistais nuo cukrinio diabeto, įskaitant insuliną.

Dieta ir fizinis krūvis išlieka būtini net pradėjus vartoti šį vaistą, kad būtų užtikrinta cukrinio diabeto kontrolė. Svarbu laikytis toliau pateiktų Jūsų gydytojo ar slaugytojos patarimų dėl dietos ir fizinio krūvio.

2. Kas žinotina prieš vartojant Komboglyze

Komboglyze vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija saksagliptinui, metforminui arba bet kuriai pagalbinei Komboglyze medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu kiti panašiai veikiantys vaistai cukraus kiekiui kraujyje mažinti anksčiau buvo sukėlę sunkią alerginę (padidėjusio jautrumo) reakciją. Sunkios alerginės reakcijos simptomai gali būti šie:
 - išbėrimas;
 - iškilos raudonos dėmės Jūsų odoje (dilgėlinė);
 - veido, lūpų, liežuvio ir gerklės patinimas, dėl kurių gali pasunkėti kvėpavimas ar rijimas

(jeigu Jums atsirastų tokių simptomų, nutraukite šio vaisto vartojimą ir tuojau pat išsikvieskite savo gydytoją ar slaugytoją);

- jeigu Jus kada nors buvo ištikusi diabetinė koma;
- jeigu sergate nekontroliuojamu diabetu ir yra, pvz., sunki hiperglikemija (didelis gliukozės kiekis kraujyje), pasireiškia pykinimas, vėmimas, viduriavimas, greitas svorio kritimas, pieno rūgšties acidozė (žr. „Pieno rūgšties acidozės rizika“ toliau) arba ketoacidozė. Ketoacidozė yra būklė, kai kraujyje kaupiasi medžiagos, vadinamos „ketoniniais kūnais“, ji gali sukelti diabetinę prekomą. Simptomai gali būti pilvo skausmas, greitas ir gilus kvėpavimas, mieguistumas arba neįprastas vaisių kvapas iš burnos;
- jeigu yra labai susilpnėjusi inkstų funkcija arba yra problemų dėl kepenų;
- jeigu neseniai Jus buvo ištikęs širdies priepuolis ar sergate širdies nepakankamumu arba yra labai sutrikusi kraujotaka ar pasunkėjęs kvėpavimas (jis gali rodyti širdies sutrikimus);
- jeigu sergate sunkia infekcine liga arba esate dehidratuotas (netekę didelio vandens kiekio);
- jeigu žindote kūdikį (taip pat žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);
- jeigu vartojate daug alkoholinių gėrimų (kasdien ar kartkartėmis) (žr. skyrių „Komboglyze ir alkoholis“).

Šio vaisto nevartokite, jeigu Jums tinka bet kuris minėtas atvejis. Jeigu abejojate, prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pieno rūgšties acidozės rizika

Komboglyze gali sukelti labai retą, bet labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze, ypač jei Jūsų inkstai neveikia tinkamai. Pieno rūgšties acidozės pasireiškimo rizika padidėja ir esant nekontroliuojamam diabetui, sunkioms infekcijoms, ilgalaikiam badavimui arba piktnaudžiavimui alkoholiu, dehidratacijai (žr. kitą informaciją toliau), kepenų funkcijos sutrikimams ir bet kurioms sveikatos būklėms, kai sumažėja organizmo dalies aprūpinimas deguonimi (pvz., ūminei sunkiai širdies ligai).

Jeigu Jums tinka bent vienas iš pirmiau nurodytų punktų, kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

Trumpam nustokite vartoti Komboglyze, jeigu Jums yra būklė, kuri gali būti susijusi su dehidratacija (reikšmingu organizmo skysčių netekimu), pvz., sunkus vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, karščio poveikis arba mažesnis nei įprastai skysčių suvartojimas. Kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

Nustokite vartoti Komboglyze ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireiškė pieno rūgšties acidozės simptomai, nes ši būklė gali sukelti komą.

Pieno rūgšties acidozės simptomai gali būti:

- vėmimas;
- pilvo skausmas;
- raumenų mėšlungis;
- bendras prastos savijautos pojūtis su dideliu nuovargiu;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- sumažėjusi kūno temperatūra ir retas širdies plakimas.

Pieno rūgšties acidozės yra rimtas sutrikimas, kuris turi būti gydomas ligoninėje.

Prieš pradėdami vartoti Komboglyze, išpėkite savo gydytoją arba vaistininką:

- jeigu sergate I tipo cukriniu diabetu (organizmas visai negamina insulino) – šiai ligai gydyti šio vaisto vartoti negalima;
- jeigu Jūs dabar sergate arba anksčiau sirgote kasos liga;

- jeigu vartojate insuliną arba sulfonilkarbamidų grupės vaistą nuo cukrinio diabeto (Jūsų gydytojas gali nuspręsti sumažinti kurio nors iš jų dozę, kad kartu vartojant šį vaistą per daug nesumažėtų cukraus kiekis Jūsų kraujyje);
- jeigu Jums buvo pasireiškusį alerginę reakciją bet kuriam kitam vaistui, kuris vartojamas cukraus kiekiui kraujyje reguliuoti;
- jeigu sergate liga, dėl kurios sumažėja organizmo atsparumas infekcinėms ligoms, arba vartojate atsparumą joms galintį sumažinti vaistą;
- jeigu Jūs sergate širdies nepakankamumu arba yra jo rizikos faktorių, pvz., sutrikusi inkstų funkcija. Kokie yra širdies nepakankamumo požymiai ir simptomai, pasakys gydytojas. Pasireiškus kuriam nors iš jų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Galimi širdies nepakankamumo simptomai yra sustiprėjęs dusulys, greitas svorio priaugis, pėdų patinimas (edema) ir kt.

Jeigu Jums reikia atlikti didelę operaciją, turite nustoti vartoti Komboglyze procedūros metu ir kurį laiką po procedūros. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Komboglyze.

Dažna cukrinio diabeto komplikacija yra diabetiniai odos pažeidimai. Gauta pranešimų apie odos išbėrimą, pasireiškusį vartojant saksagliptiną ir tam tikrus tos pačios kaip saksagliptinas grupės vaistus nuo cukrinio diabeto. Vartojant šį vaistą, reikia laikytis gydytojo ar slaugytojos rekomendacijų dėl odos ir pėdų priežiūros. Pastebėję, kad odoje atsirado pūslių, kreipkitės į gydytoją, nes jos gali rodyti ligą, vadinamą pūsliu pemfigoidu. Gydytojas gali patarti Jums nutraukti Komboglyze vartojimą.

Jeigu Jums tinka bet kuris minėtas atvejis arba kyla abejonių, prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Inkstų funkcijos tyrimai

Jeigu esate senyvo amžiaus ir (arba) Jūsų inkstų funkcija silpnėja, tai kol vartosite šį vaistą gydytojas tikrins Jūsų inkstų funkciją bent kartą per metus.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų šio vaisto vartoti nerekomenduojama. Nėra žinoma, ar šis vaistas jiems yra saugus ir veiksmingas.

Kiti vaistai ir Komboglyze

Jeigu Jums reikia į kraują suleisti kontrastinės medžiagos, kurios sudėtyje yra jodo, pvz., atliekant rentgeno arba skenavimo tyrimą, prieš leidžiant arba leidimo metu turite nustoti vartoti Komboglyze. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Komboglyze.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Jums gali reikėti dažniau tirti gliukozės kiekį kraujyje ir inkstų funkciją arba gydytojui gali reikėti koreguoti Komboglyze dozavimą. Ypač svarbu paminėti, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų:

- cimetidino, kuris vartojamas skrandžio sutrikimams gydyti;
- ketokonazolo, kuris vartojamas grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti;
- bronchus plečiančių vaistų (beta-2 adrenoreceptorių agonistų), kurie vartojami bronchų astmai gydyti;
- diltiazemo, kuris vartojamas nuo aukšto kraujospūdžio;
- rifampicino – antibiotiko infekcinėms ligoms, pvz., tuberkuliozei gydyti;
- kortikosteroidų, kurie vartojami uždegimui gydyti sergant ligomis, tokiomis, kaip astma ar artritas;
- karbamazepino, fenobarbitalio arba fenitoino, kurie vartojami nuo traukulių ar ilgalaikio skausmo;
- vaistus, kurie skatina šlapimo gamybą (diuretikai);
- vaistus, vartojamus skausmui ir uždegimui gydyti (NVNU ir COX-2 inhibitoriai, pvz., ibuprofenas ir celekoksibas);
- tam tikrus vaistus padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti (AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai).

Jeigu Jums tinka bet kuris minėtas atvejis arba kykla abejonių, prieš vartojant šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Komboglyze su alkoholiu

Vartodami Komboglyze, venkite piktnaudžiauti alkoholiu, nes tai gali padidinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba įtariate, jog pastojote, šio vaisto vartoti negalima, kadangi šis vaistas gali pakenkti kūdikiui.

Jeigu žindote arba numatote žindyti, šio vaisto vartoti taip pat negalima, kadangi nedidelis metformino kiekis patenka į pieną.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Saksagliptinas ir metforminas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai. Be to, gebėjimas vairuoti, valdyti mechanizmus ar dirbti ant saugios atramos gali sutrikti dėl hipoglikemijos (sumažėjusio cukraus kiekio kraujyje), kurios pavojus kykla šį vaistą vartojant kartu su jį sukeliančiais kitais vaistais, tokiais, kaip insulinas arba sulfonilkarbamidai.

3. Kaip vartoti Komboglyze

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu gydytojas paskyrė vartoti šį vaistą kartu su sulfonilkarbamiu ar insulinu, tai atminti, jog pastaruosius taip pat būtina vartoti tiksliai kaip nurodė gydytojas norint, kad poveikis Jūsų sveikatai būtų geriausias.

Kiek šio vaisto vartoti?

- Šio vaisto dozė, kurią Jums reikės vartoti, gali būti įvairi. Ji priklauso nuo Jūsų būklės bei šiuo metu Jūsų vartojamų vaistų – metformino ir (arba) atskirų saksagliptino ir metformino tablečių – dozių. Kokią šio vaisto dozę vartoti, Jums tiksliai pasakys gydytojas.
- Rekomenduojama dozė yra po vieną tabletę 2 kartus per parą.

Jeigu Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, gydytojas gali skirti mažesnę dozę.

Kaip vartoti šį vaistą?

- Šis vaistas vartojamas per burną.
- Šį vaistą reikia gerti valgio metu, kad būtų mažesnė skrandžio sutrikimų tikimybė.

Dieta ir fizinis krūvis

Dieta ir fizinis krūvis išlieka būtini net pradėjus vartoti šį vaistą, kad būtų užtikrinta cukrinio diabeto kontrolė. Dėl to svarbu laikytis toliau nurodytų Jūsų gydytojo ar slaugytojos patarimų dėl dietos ir fizinio krūvio. Ypač svarbu toliau laikytis diabetikams skirtos svorio reguliavimo dietos pradėjus vartoti šį vaistą, jeigu jos laikėtės iki tol.

Pavartojus per didelę Komboglyze dozę

Jeigu išgėrėte per daug Komboglyze tablečių, tuoj pat kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti Komboglyze

- Užmirštą šio vaisto dozę išgerkite iš karto, kai tik prisiminsite. Vis dėlto jeigu jau laikas kitai dozei, tai užmirštąją praleiskite, o kitą gerkite įprastu laiku.
- Negalima vartoti dvigubos šio vaisto dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nustojus vartoti Komboglyze

Vartokite šį vaistą tol, kol gydytojas nurodys daugiau šio vaisto nebevartoti. Tai padės palaikyti sureguliuotą cukraus kiekį Jūsų kraujyje.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami nutraukite Komboglyze vartojimą ir kreipkitės į gydytoją, jeigu pajustumėte toliau išvardytą pavojingą šalutinį poveikį.

- **Pieno rūgšties acidozė.** Komboglyze gali sukelti labai retą (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 vartotojų), tačiau labai pavojingą šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze (žr. skyrių „Išspėjimai ir atsargumo priemonės“). Tokiu atveju turite **nustoti vartoti Komboglyze ir nedelsdami kreiptis į gydytoją arba artimiausią ligoninę**, nes pieno rūgšties acidozė gali sukelti komą.
- **Stiprus nuolatinis pilvo skausmas**, kuris gali plisti į nugarą, pykinimas ir vėmimas (tai gali rodyti kasos uždegimą – pankreatitą).

Turite kreiptis į savo gydytoją, jeigu pasireiškia šis šalutinis poveikis:

- stiprus sąnarių skausmas.

Kitas Komboglyze šalutinis poveikis išvardytas toliau.

Dažnas (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių)

- Galvos skausmas.
- Raumenų skausmas (mialgija).
- Vėmimas ar nevirškinimas (dispepsija).
- Šlapimo takų infekcija.
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija.
- Nosies ar gerklės uždegimas, kaip peršalus ar sergant faringitu.
- Skrandžio uždegimas (gastritas) ar žarnų uždegimas, kartais dėl infekcijos (gastroenteritas).
- Prienosinių ančių infekcija, kartais su skausmu ir pilnumo už skruostų ir akių pojūčiu (sinusitas).
- Vidurių pūtimas.
- Galvos svaigimas.
- Nuovargis.

Nedažnas (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių)

- Sąnarių skausmas (artralgija).
- Erekcijos pasireiškimo ar išlaikymo pasunkėjimas (erekcijos disfunkcija).

Šalutinis poveikis, pasireiškęs vartojant vien saksagliptino

Dažnas

- Galvos svaigimas.
- Nuovargis.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs vartojant saksagliptino atskirai arba su kitais vaistais

Nežinomo dažnio (jo negalima nustatyti iš turimų duomenų):

- Užkietėję viduriai.
- Odos pūslių susidarymas (pūslinis pemfigoidas).

Kai kurių pacientų, vartojusių saksagliptiną vieną arba kartu su kitais vaistais, kraujyje nežymiai sumažėjo tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių (limfocitų) kiekis (nustatomas tiriant kraują). Be to, kai kuriems saksagliptiną vartojusiems pacientams pasireiškė išbėrimas ir odos reakcijų (padidėjęs jautrumas).

Komboglyze pateikus į rinką, gauta pranešimų apie ją vartojant pasireiškusių kitokių šalutinių poveikių – sunkią alerginę reakciją (anafilaksiją) bei veido, lūpų, liežuvio ir gerklės patinimą, dėl kurio gali pasunkėti kvėpavimas ar rijimas. Jeigu pasireiškėtų alerginė reakcija, reikia nutraukti šio vaisto vartojimą ir nedelsiant kreiptis į savo gydytoją. Gydytojas gali skirti vaistų alerginei reakcijai gydyti ir kito vaisto nuo cukrinio diabeto.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs atskirai vartojant metforminą

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Pykinimas, vėmimas.
- Viduriavimas ar pilvo skausmas.
- Apetito stoka.

Dažnas

- Metalo skonis burnoje.
- Sumažėjusi arba maža vitamino B₁₂ koncentracija kraujyje (simptomai gali būti labai didelis nuovargis (nuovargis), skaudantis ir raudonas liežuvis (glositas), dilgčiojimas ar dygsėjimas (parestezija) arba blyški ar geltona oda). Gydytojas gali paskirti tam tikrus tyrimus, kad išsiaiškintų Jūsų simptomų priežastį, nes kai kuriuos jų gali sukelti ir diabetas arba kitos nesusijusios sveikatos problemos.

Labai retas

- Kepenų sutrikimai (hepatitas).
- Odos paraudimas (išbėrimas) ar niežulys.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Komboglyze

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Nevartokite šio vaisto, jeigu pakuotė pažeista arba yra požymių, kad ji buvo atidaryta.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Komboglyze sudėtis

Veikliosios medžiagos yra saksagliptinas ir metforminas.

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,5 mg saksagliptino (hidrochlorido pavidalu) ir 1 000 mg metformino.

Pagalbinės medžiagos:

- tabletės šerdyje: povidonas K30, magnio stearatas;
- plėvelėje: polivinilo alkoholis, makrogolis 3350, titano dioksidas (E171), talkas (E553b) ir geltonasis geležies oksidas (E172);
- spaustuviniuose dažuose: šelakas ir indigokarminas (E132).

Komboglyze išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra nuo blyškiai geltonos iki šviesiai geltonos spalvos, ovalios. Viena tabletės pusė mėlynais dažais paženklinta „2.5/1000“, kita – „4247“
- Komboglyze tiekama aliumininės folijos lizdinėse plokštelėse. Pakuočių dydžiai: 14, 28, 56 arba 60 plėvele dengtų tablečių neperforuotose lizdinėse plokštelėse; 112 (2 pakuotės po 56) arba 196 (7 pakuotės po 28) plėvele dengtos tabletės neperforuotose lizdinėse plokštelėse dauginėje pakuotėje; 60 x 1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Į Jūsų šalį gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Registruotojas
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

Gamintojai

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 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

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.