

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Komboglyze 2,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Komboglyze 2,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Komboglyze 2,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 2,5 mg saksagliptīna (*saxagliptin*) (hidrohlorīda veidā) un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*metformin hydrochloride*).

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 2,5 mg saksagliptīna (*saxagliptin*) (hidrohlorīda veidā) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (*metformin hydrochloride*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Komboglyze 2,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Gaiši brūnas līdz brūnas, abpusēji izliektas, apaļas apvalkotās tabletes ar zilās krāsas uzdruku "2.5/850" vienā pusē un "4246" otrā pusē.

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Bāli dzeltenas līdz gaiši dzeltenas, abpusēji izliektas, ovālas apvalkotās tabletes ar zilās krāsas uzdruku "2.5/1000" vienā pusē un "4247" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Komboglyze ir indicēta pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu kā papildinājums diētai un fiziskai aktivitātei glikēmijas kontroles uzlabošanai:

- pacientiem, kuriem 2. tipa cukura diabētu nav iespējams pietiekami kontrolēt ar maksimālo panesamo metformīna devu
- kombinācijā ar citām zālēm diabēta ārstēšanai, arī ar insulīnu, ieskaitot insulīnu, ja tie nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli (skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu, lai iepazītos ar pieejamiem datiem par dažādām kombinācijām);
- pacientiem, kuri jau ārstēti ar saksagliptīnu un metformīna kombināciju, lietojot šīs zāles atsevišķu tablešu veidā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie ar normālu nieru darbību (GFA \geq 90 ml/min)

Pacientiem, kuriem nav iespējama stāvokļa kontrole, lietojot maksimālo panesamo metformīna monoterapijas devu

Pacientiem, kuriem nav iespējama stāvokļa kontrole, lietojot tikai metformīnu, jāsaņem tāda šo zāļu deva, kas atbilst 5 mg saksagliptīna kopējai dienas devai, lietojot divas reizes dienā pa 2,5 mg, plus jau lietotā metformīna deva.

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no atsevišķi lietotām saksagliptīna un metformīna tabletēm

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no atsevišķi lietotām saksagliptīna un metformīna tabletēm, jāsaņem jau lietotās saksagliptīna un metformīna devas.

Pacientiem, kuriem nav iespējama stāvokļa kontrole ar divkāršu kombinētu terapiju, kas sastāv no insulīna un metformīna, vai pacientiem, kuriem sasniegta stāvokļa kontrole ar trīskāršu kombinētu terapiju, kas sastāv no insulīna un atsevišķi lietotām metformīna un saksagliptīna tabletēm.

Šo zāļu devai jānodrošina 2,5 mg saksagliptīna divreiz dienā (5 mg kopējā dienas deva) un metformīna devu, kas atbilst jau lietotai devai. Ja šīs zāles lieto kombinācijā ar insulīnu, var būt nepieciešama mazāka insulīna deva, lai samazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem nav iespējama stāvokļa kontrole ar divkāršu kombinētu terapiju, kas sastāv no sulfonilurīnvielas atvasinājuma un metformīna, vai pacientiem, kuri pāriet no trīskāršās kombinētās terapijas, kas sastāv no atsevišķi lietotām saksagliptīna, metformīna un sulfonilurīnvielas atvasinājuma tabletēm.

Šo zāļu devai jānodrošina 2,5 mg saksagliptīna divreiz dienā (5 mg kopējā dienas deva) un metformīna devu, kas atbilst jau lietotai devai. Ja šīs zāles lieto kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, var būt nepieciešama mazāka sulfonilurīnvielas atvasinājuma deva, lai samazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem nav iespējama stāvokļa kontrole ar divkāršu kombinētu terapiju, kas sastāv no dapagliflozīna un metformīna, vai pacientiem, kuri pāriet no trīskāršās kombinētās terapijas, kas sastāv no atsevišķi lietotām saksagliptīna, metformīna un dapagliflozīna tabletēm.

Šo zāļu devai jānodrošina 2,5 mg saksagliptīna divreiz dienā (5 mg kopējā dienas deva) un metformīna devu, kas atbilst jau lietotai devai.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (GFĀ 60-89 ml/min devas pielāgošana nav nepieciešama.

GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas ar metformīnu saturošām zālēm un vismaz reizi gadā ārstēšanas periodā. Pacientiem ar paaugstinātu nieru darbības traucējumu progresēšanas risku un gados vecākiem cilvēkiem nieru darbība jānovērtē biežāk, piemēram, reizi 3–6 mēnešos. Kopējo maksimālo metformīna dienas devu vajadzētu sadalīt 2–3 dienas devās. Pacientiem ar GFĀ <60 ml/min pirms metformīna lietošanas sākšanas jāpārskata faktori, kas var palielināt laktacidozes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja nav pieejamas atbilstoša stipruma Komboglyze, jāizmanto atsevišķi monokomponenti, nevis fiksētas devas kombinācija.

1. tabula. Devas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

GFĀ ml/min	Metformīns	Saksagliptīns
60–89	Maksimālā dienas deva ir 3 000 mg Ja nieru darbība pavājinās, jāapsver devas samazināšana.	Maksimālā kopējā dienas deva ir 5 mg.
45–59	Maksimālā dienas deva ir 2 000 mg Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	Maksimālā kopējā dienas deva ir 5 mg.

30–44	Maksimālā dienas deva ir 1 000 mg. Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	Maksimālā kopējā dienas deva ir 2,5 mg.
<30	Metformīns ir kontrindicēts	Maksimālā kopējā dienas deva ir 2,5 mg.

Aknu darbības traucējumi

Šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Tā kā metformīns un saksagliptīns tiek izvadīti caur nierēm, šīs zāles piesardzīgi jālieto gados vecākiem pacientiem. Lai novērstu ar metformīnu saistīto laktacidozi, nepieciešama nieru darbības kontrole, jo īpaši gados vecākiem pacientiem (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Šo zāļu drošība un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem no dzimšanas līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Komboglyze jālieto divas reizes dienā ēdienreīžu laikā, lai mazinātu ar metformīnu saistītās blakusparādības kuņģa-zarnu traktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai pacientiem, kuriem iepriekš ir bijusi nopietna paaugstinātas jutības reakcija, ieskaitot anafilaktisku reakciju, anafilaktisku šoku un angioneirotisko tūsku pret jebkuru dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP4) inhibitoru (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu);
- jebkurš no akūtas metaboliskās acidozes veidiem (piemēram, laktacidoze, diabētiskā ketoacidoze);
- diabētisks pirmskomas stāvoklis;
- smaga nieru mazspēja (GFĀ <30 ml/min) (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu);
- akūtiem stāvokļiem, kas var izmainīt nieru darbību, piemēram:
 - dehidratācija;
 - smaga infekcija;
 - šoks;
- akūtas vai hroniskas slimības, kas var izraisīt audu hipoksiju, piemēram, ar:
 - sirds vai respiratoro mazspēju,
 - neseno bijušu miokarda infarktu,
 - šoku;
- aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu);
- akūta alkohola intoksikācija, alkoholismu (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- barošanas ar krūti periods (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji

Komboglyze nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu vai diabētiskās ketoacidozes ārstēšanai.

Akūts pankreatīts

DPP-4 inhibitoru lietošana tiek saistīta ar akūta pankreatīta attīstības risku. Pacienti ir jāinformē par akūta pankreatīta raksturīgākajiem simptomiem: pastāvīgām, stiprām sāpēm vēderā. Ja pastāv

aizdomas par pankreatītu, šo zāļu lietošana jāpārtrauc; ja tiek diagnosticēts aktīvs pankreatīts, šo zāļu lietošanu nedrīkst atsākt. Pacienti ar pankreatītu anamnēzē, zāles jālieto piesardzīgi.

Saksagliptīna pēcreģistrācijas periodā spontāni ticis ziņots par blakusparādībām-akūta pankreatīta gadījumiem.

Laktacidoze

Laktacidoze ir ļoti reta, bet nopietna metaboliska komplikācija, ko visbiežāk novēro akūtas nieru darbības pavājināšanās, kardiorespiratoras slimības vai sepses gadījumā. Akūtas nieru darbības pavājināšanās gadījumā notiek metformīna uzkrāšanās, kas paaugstina laktacidozes risku.

Dehidratācijas (smagas caurejas vai vemšanas, drudža vai samazinātas šķidruma uzņemšanas) gadījumā metformīna lietošana īslaicīgi jāpārtrauc un ieteicams sazināties ar veselības aprūpes speciālistu.

Pacienti, kuri lieto metformīnu, jāievēro piesardzība, sākot terapiju ar zālēm, kas var ietekmēt nieru darbību (piemēram, antihipertensīviem līdzekļiem, diurētiskiem līdzekļiem un NSPL). Citi laktacidozes riska faktori ir pārmērīga alkohola lietošana, aknu mazspēja, nepietiekami kontrolēts cukura diabēts, ketoze, ilgstoša badošanās, visi stāvokļi, kas saistīti ar hipoksiju, kā arī vienlaikus lietotas zāles, kas varētu izraisīt laktacidozi (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti un/vai aprūpētāji jāinformē par laktacidozes risku. Laktacidozei raksturīga acidotiska aizdusa, sāpes vēderā, muskuļu krampji, astēnija un hipotermija, kam seko koma. Ja ir aizdomas par laktacidozes simptomiem, pacientam jāpārtrauc metformīna lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Diagnosticējošos laboratorijas testos vēro pazeminātu pH līmeni asinīs (<7,35), paaugstinātu laktātu līmeni plazmā (>5 mmol/l) un palielinātu anjonu starpību un laktāta/piruvāta attiecību.

Nieru darbība

Tā kā metformīns no organisma tiek izvadīts caur nierēm, jāvērtē nieru darbība:

- pirms terapijas uzsākšanas un vēlāk vismaz reizi gadā (skatīt 4.2., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu);
- ja nieru darbības pasliktināšanās dēļ GFĀ tuvojas līmenim, kas atbilst vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kā arī gados vecākiem pacientiem nieru darbība jākontrolē vismaz 2–4 reizes gadā;
- pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kad GFĀ ir ≥ 30 līdz < 45 ml/min, bet nav patoloģiju, kas var palielināt laktacidozes risku, deva ir 2,5 mg/1000 mg vai 2,5 mg/850 mg vienu reizi dienā. Šādiem pacientiem terapijas uzsākšana nav ieteicama. Terapiju var turpināt labi informētiem pacientiem, nodrošinot ciešu uzraudzību;
- GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas un regulāri ārstēšanas periodā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Metformīna lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar GFĀ < 30 ml/min, un tā ir īslaicīgi jāpārtrauc, ja konstatēti stāvokļi, kas var ietekmēt nieru darbību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Gados vecākiem pacientiem pavājinātu nieru darbību novēro bieži, un tā ir asimptomātiska. Īpaša piesardzība jāievēro gadījumos, kad iespējama nieru darbības pasliktināšanās, piemēram, uzsākot antihipertensīvo vai diurētisko terapiju vai uzsākot ārstēšanu ar NPL.

Ķirurģiskas operācijas

Metformīna lietošana jāpārtrauc pirms operācijām ar vispārējo, spinālo vai epidurālo anestēziju. Ārstēšanu var atsākt ne agrāk kā 48 stundas pēc operācijas vai perorālās barošanas atsākšanas, ja nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu.

Jodu saturošas kontrastvielas ievadīšana

Intravaskulāra jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana var izraisīt kontrastvielas inducētu nefropātiju, kas veicina metformīna uzkrāšanos un paaugstinātu laktacidozes risku. Metformīna lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas

pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Ādas bojājumi

Neklīniskos saksagliptīna toksikoloģijas pētījumos ziņots par čūlainiem un nekrotiskiem pērtiķu ekstremitāšu ādas bojājumiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Klīniskos pētījumos palielinātu ādas bojājumu sastopamības biežumu nenovēroja. DPP4 inhibitora klasei ir saņemti pēcreģistrācijas ziņojumi par izsitumiem. Izsitumi ir norādīti arī kā saksagliptīna blakusparādība (BP) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ, veicot standarta diabēta slimnieku aprūpi, ieteicams novērot, vai nerodas ādas pārmaiņas, piemēram, pūšļi, čūlas vai izsitumi.

Bullozais pemfigoīds

Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par bullozā pemfigoīda gadījumiem, kuru dēļ nepieciešama hospitalizācija, lietojot DPP4 inhibitorus, ieskaitot saksagliptīnu. Ziņotajos gadījumos pacienti parasti reaģēja uz vietēju vai sistēmisku imūnsupresīvu ārstēšanu un DPP4 inhibitora pārtraukšanu. Ja pacientam rodas pūslīši vai erozijas saksagliptīna lietošanas laikā, un rodas aizdomas par bullozo pemfigoīdu, šo zāļu lietošana jāpārtrauc, un diagnozei un atbilstošai ārstēšanai jāapsver nosūtīšana pie dermatologa (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Tā kā šīs zāles satur saksagliptīnu, to nedrīkst lietot pacientiem, kuriem ir bijusi nopietna paaugstinātas jutības reakcija pret dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP4) inhibitoru.

Pēcreģistrācijas pieredzes laikā, ieskaitot spontānos ziņojumus un klīniskos pētījumus, lietojot saksagliptīnu, ziņots par šādām blakusparādībām: paaugstinātas jutības reakcija, ieskaitot anafilaktisku reakciju, anafilaktisku šoku un angioedēmu. Ja šķiet, ka varētu rasties paaugstinātas jutības reakcijas, jāpārtrauc šo zāļu lietošana, jānovērtē gadījuma iespējamie cēloņi un jāuzsāk alternatīva diabēta terapija (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Izmaiņas tādu pacientu klīniskajā stāvoklī, kuriem iepriekš bijis kontrolēts 2. tipa diabēts

Tā kā šīs zāles satur metformīnu, pacientiem ar 2. tipa diabētu, kuriem iepriekš, lietojot Komboglyze, stāvoklis tika labi kontrolēts un kuriem rodas laboratorisko vērtību novirzes vai klīniska saslimšana (jo īpaši neskaidra un nepietiekami definēta slimība), steidzami jāizvērtē, vai nav radusies ketoacidoze vai laktacidoze. Novērtējumā jābūt ietvertai elektrolītu un ketonu līmeņa noteikšanai serumā, glikozes līmeņa noteikšanai asinīs un, ja nepieciešams, asins pH vērtības noteikšanai, kā arī laktāta, piruvāta un metformīna līmeņa noteikšanai asinīs. Ja rodas acidoze jebkādā formā, šo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoši korigējošie pasākumi.

Sirds mazspēja

Pētījumā SAVOR salīdzinājumā ar placebo lietotājiem ir novērota nedaudz biežāka ar saksagliptīnu ārstēto pacientu stacionēšana sirds mazspējas dēļ, lai gan tieša cēloņsakarība nav konstatēta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Papildanalīzes rezultāti neuzrāda atšķirīgu ietekmi uz pacientiem ar dažāda smaguma sirds mazspēju (pēc NYHA klasifikācijas). Piesardzība jāievēro, ja šīs zāles lieto pacientiem, kuriem ir zināmi sirds mazspējas hospitalizācijas riska faktori, tādi kā sirds mazspēja slimības vēsturē vai vidēji smagi līdz smagi nieru darbības bojājumi. Pacientiem jāsniedz norādījumi par raksturīgākajiem sirds mazspējas simptomiem un nepieciešamību nekavējoties ziņot, ja tādi parādās.

Artralģija

DPP-4 inhibitoru lietošana pēcreģistrācijas ziņojumos ir bijusi saistīta ar locītavu sāpēm, kas var būt izteikti spēcīgas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas novērota simptomu izzušana un daži pacienti novērota simptomu atkārtotāšanās pēc šī vai cita DPP-4 inhibitora lietošanas atsākšanas. Simptomu parādīšanās pēc zāļu lietošanas uzsākšanas var būt ļoti strauja vai parādīties ilgākā laika periodā pēc terapijas uzsākšanas. Ja pacientam novēro spēcīgas locītavu sāpes, terapijas turpināšana ir individuāli jāizvērtē.

Pacienti ar nomāktu imūnsistēmu

Saksagliptīna klīniskajā programmā nav piedalījušies pacienti ar nomāktu imūnsistēmu, piemēram, pacienti, kuriem veikta orgāna transplantācija, vai pacienti, kuriem noteikta cilvēka imūndeficīta sindroma diagnoze. Tādēļ saksagliptīna lietošanas efektivitāte un drošība šādiem pacientiem nav noskaidrota.

Lietošana kopā ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem

Pacientiem, kuri vienlaikus lieto spēcīgus CYP3A4 induktorus kā karbamazepīns, deksametazons, fenobarbitāls, fenitoīns un rifampicīns, saksagliptīna hipoglikēmiskā iedarbība var būt samazināta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar zālēm, kas, kā zināms, izraisa hipoglikēmiju.

Zināms, ka insulīns un sulfonilurīnvielas atvasinājumi izraisa hipoglikēmiju. Tādēļ, lai mazinātu hipoglikēmijas risku, lietojot kombinācijā ar Komboglyze, var būt nepieciešama mazāka insulīna vai sulfonilurīnvielas atvasinājuma deva.

B₁₂ vitamīna daudzuma samazināšanās/deficīts

Metformīns var samazināt B₁₂ vitamīna līmeni serumā. Zema B₁₂ vitamīna līmeņa risks palielinās, palielinot metformīna devu, ārstēšanas ilgumu un/vai pacientiem ar riska faktoriem, kas izraisa B₁₂ vitamīna deficītu. Ja ir aizdomas par B₁₂ vitamīna deficītu (piemēram, anēmiju vai neiropātiju), jākontrolē B₁₂ vitamīna līmenis serumā. Pacientiem ar B₁₂ vitamīna deficīta riska faktoriem var būt nepieciešama periodiska B₁₂ vitamīna uzraudzība. Metformīna terapija jāturpina tik ilgi, cik tā ir panesama, un tā nav kontraindicēta, un atbilstoši pašreizējām klīniskajām vadlīnijām jānodrošina atbilstoša B₁₂ vitamīna deficīta koriģējoša ārstēšana.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vairāku saksagliptīna (2,5 mg divas reizes dienā) un metformīna (1000 mg divas reizes dienā) devu vienlaicīga lietošana pacientiem ar 2. tipa diabētu būtiski nemainīja saksagliptīna vai metformīna farmakokinētiku.

Oficiāli Komboglyze mijiedarbības pētījumi nav veikti. Tālāk minētie fakti atspoguļo informāciju, kāda pieejama par katru no aktīvajām vielām.

Saksagliptīns

Tālāk aprakstītie klīniskie dati liecina, ka klīniski nozīmīgas mijiedarbības risks ar vienlaikus lietotām zālēm ir neliels.

Saksagliptīna metabolismu galvenokārt mediē citohroms P450 3A4/5 (CYP3A4/5). *In vitro* pētījumos ne saksagliptīns, ne tā galvenais metabolīts neinhibēja CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 vai 3A4 un neinducēja CYP1A2, 2B6, 2C9 vai 3A4. Pētījumos ar veselīgiem cilvēkiem metformīns, glibenklamīds, pioglitazons, digoksīns, simvastatīns, omeprazols, antacīdi un famotidīns nozīmīgi neietekmēja ne saksagliptīna, ne tā galvenā metabolīta farmakokinētiku. Turklāt saksagliptīns būtiski neizmainīja metformīna, glibenklamīda, pioglitazona, digoksīna, simvastatīna, kombinēto perorālo kontraceptīvo līdzekļu aktīvo vielu (etinilestradiola un norgestimāta), diltiazema un ketokonazola farmakokinētiku.

Vienlaicīga saksagliptīna un mērena CYP3A4/5 inhibitora diltiazema lietošana palielināja saksagliptīna C_{max} un AUC attiecīgi par 63% un 2,1-reizes un atbilstošie aktīvā metabolīta rādītāji samazinājās attiecīgi par 44% un 34%.

Vienlaicīga saksagliptīna un spēcīga CYP3A4/5 inhibitora ketokonazona lietošana palielināja saksagliptīna C_{max} un AUC attiecīgi par 62% un 2,5-reizes un atbilstošie aktīvā metabolīta rādītāji samazinājās attiecīgi par 95% un 88%.

Vienlaicīga saksagliptīna un spēcīga CYP3A4/5 induktora rifampicīna lietošana samazināja saksagliptīna C_{max} un AUC attiecīgi par 53% un 76%. Rifampicīns neietekmēja aktīvā metabolīta iedarbību un plazmas DPP4 aktivitātes inhibīciju devu intervālā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Saksagliptīna un CYP3A4/5 induktoru (ne rifampicīna), piemēram, karbamazepīna, deksametazona, fenobarbitāla, fenitoīna vienlaikus lietošana nav pētīta un var izraisīt saksagliptīna koncentrācijas samazināšanos plazmā un palielināt tā galvenā metabolīta koncentrāciju. Lietojot saksagliptīnu vienlaikus ar spēcīgu CYP3A4 induktoru, rūpīgi jākontrolē glikēmija.

Smēķēšanas, diētas, augu preparātu un alkohola lietošanas ietekme uz saksagliptīna farmakokinētiku nav specifiski pētīta.

Metformīns

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Katjonu dabas vielas, kas no organisma tiek izvadītas tubulārās sekrēcijas ceļā caur nierēm (piemēram, cimetidīns), var mijiedarboties ar metformīnu, konkurējot uz kopējām nieru tubulārajām transporta sistēmām. Pētījumā, kurā piedalījās septiņi veseli brīvprātīgie, tika konstatēts, ka cimetidīns, lietots 400 mg devā divas reizes dienā, par 50% palielināja metformīna sistēmisko iedarbību (AUC) un par 81% - C_{max} . Tādēļ, ja vienlaikus tiek lietotas katjonu dabas zāles, kuras no organisma tiek izvadītas tubulārās sekrēcijas ceļā caur nierēm, jāapsver glikēmiskās kontroles rūpīga novērošana, devu koriģēšana ieteicamo devu robežās un izmaiņas diabēta ārstēšanā.

Alkohols

Komboglyze aktīvās vielas metformīna dēļ akūta intoksikācija ir saistīta ar paaugstinātu laktacidozes risku, jo īpaši pēc badošanās, nepietiekama uztura aknu darbības traucējumu gadījumos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tas jāņem vērā, šīs zāles nozīmējot pacientiem, kam ir pārmērīgas alkoholisko dzērienu lietošanas risks.

Jodu saturošas kontrastvielas

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana var izraisīt nefropātiju, kuras dēļ organismā uzkrājas metformīns un palielinās laktacidozes risks, pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Zāļu kombinācijas, kuru lietošanas gadījumā nepieciešams ievērot piesardzību Glikokortikoīdiem (sistēmiski un vietēji lietotiem), bēta-2 agonistiem un diurētiskajiem līdzekļiem ir iekšēja hiperglikēmiska aktivitāte. Jāinformē pacients un biežāk jānosaka glikozes līmenis asinīs, jo īpaši, uzsākot ārstēšanu ar šāda veida zālēm. Ja nepieciešams, citu zāļu terapijas laikā un pēc tās beigām jākorģē antihiperglikēmisko zāļu deva.

Dažas zāles var nelabvēlīgi ietekmēt nieru darbību un paaugstināt laktacidozes risku, piemēram, NSPL, ieskaitot selektīvos ciklooksigenāzes (COX) II inhibitorus, AKE inhibitori, angiotenzīna II receptoru antagonisti un diurētiskie līdzekļi, it sevišķi cilpas diurētiskie līdzekļi. Sākot terapiju vai lietojot šīs zāles kombinācijā ar metformīnu, nepieciešams rūpīgi monitorēt nieru darbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Komboglyze vai saksagliptīna lietošana grūtniecēm nav pētīta. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvo toksicitāti, lietojot lielas saksagliptīna devas lietojot vienas pašas vai kombinācijā ar metformīnu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Ierobežots daudzums datu liecina, ka metformīna lietošana grūtniecēm nav saistīta ar palielinātu iedzimtu patoloģiju risku. Metformīna pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo vai augļa attīstību, dzemdībām vai attīstību pēcdzemdību periodā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja paciente vēlas grūtniecības iestāšanos vai ja tā jau ir iestājusies, ārstēšana ar šīm zālēm jāpārtrauc un, cik vien iespējams ātri, jāpāriet uz insulīna terapiju.

Barošana ar krūti

Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka gan saksagliptīns un/vai metabolīts, gan metformīns izdalās mātes pienā. Nav zināms, vai saksagliptīns izdalās mātes pienā cilvēkam, taču metformīns nelielā daudzumā izdalās mātes pienā cilvēkam. Tādēļ šīs zāles nedrīkst lietot sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Saksagliptīna ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Lietojot lielas devas žurku tēviņiem un mātītēm, novērota toksiska ietekme uz auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Metformīnam pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Saksagliptīns vai metformīns var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli un apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka saksagliptīna pētījumos ir ziņots par reiboni. Tāpat pacientam jābūt informētam par hipoglikēmijas risku, ja Komboglyze lieto kopā ar citiem pret diabēta līdzekļiem, kas, kā zināms, izraisa hipoglikēmiju (piem., insulīns, sulfonilurīnvielas atvasinājumi).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Terapeitiski klīniskie pētījumi ar Komboglyze tabletēm nav veikti, taču ir pierādīta Komboglyze bioekvivalence vienlaikus lietotiem saksagliptīnam un metformīnam (skatīt 5.2. apakšpunktā).

Saksagliptīns

Drošības profila kopsavilkums

Sešos dubultmaskētos, kontrolētos klīniskās drošības un efektivitātes pētījumos, kas tika veikti, lai novērtētu saksagliptīna ietekmi uz glikēmijas kontroli, tika nejaušināti iekļauti 4148 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, tostarp 3021 pacients, kas ārstēti ar saksagliptīnu. Nejaušinātos, kontrolētos, dubultmaskētos klīniskos pētījumos (arī zāļu izstrādes un pēcreģistrācijas periodā) ar saksagliptīnu ir ārstēti vairāk nekā 17 000 pacientu, kam bija 2. tipa cukura diabēts.

Apkopotā pētījumu analizē par 1681 pacientu, kam bija 2. tipa cukura diabēts, arī 882 ar 5 mg lielām saksagliptīna devām ārstētiem pacientiem, kuri tika nejaušināti piecos dubultmaskētos ar placebo kontrolētos drošuma un efektivitātes pētījumos, lai novērtētu saksagliptīna ietekmi uz glikēmijas kontroli, kopējā blakusparādību (BP) sastopamība ar saksagliptīnu 5 mg ārstētiem pacientiem bija līdzīga kā placebo grupā. Salīdzinot ar placebo, terapija BP dēļ biežāk tika pārtraukta pacientiem, kuri saņēma 5 mg saksagliptīna (3,3% salīdzinājumā ar 1,8%).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Blakusparādības, kas novērotas $\geq 5\%$ ar 5 mg saksagliptīna ārstēto pacientu un biežāk nekā ar placebo ārstētiem pacientiem un blakusparādības, kas novērotas $\geq 2\%$ ar 5 mg saksagliptīna ārstēto pacientu un par $\geq 1\%$ biežāk nekā placebo lietotājiem, ir parādītas 1. tabulā.

Blakusparādības ir sakārtotas pēc orgānu sistēmām un absolūtā sastopamības biežuma. Biežuma iedalījums ir šāds: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību biežums pēc orgānu sistēmu klasēm

Orgānu sistēmas klase	Blakusparādību biežums dažādu terapijas shēmu gadījumā
Nevēlamā blakusparādība	Saksagliptīns ar metformīnu¹
Infekcijas un infestācijas	
Augšējo elpceļu infekcija	Bieži

Urīnceļu infekcija	Bieži
Gastroenterīts	Bieži
Sinusīts	Bieži
Nazofaringīts	Bieži ²

Nervu sistēmas traucējumi

Galvassāpes	Bieži
-------------	-------

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Vemšana	Bieži
---------	-------

¹Tai skaitā saksagliptīns pievienojot metformīna terapijai un kombinācijā ar metformīnu jau no terapijas sākuma.

²Tikai kombinētā terapijā jau no terapijas sākuma.

Klīnisko pētījumu un spontāno ziņojumu pēcreģistrācijas uzraudzības pieredze

3. tabulā apkopotas papildu blakusparādības, par kurām ziņots saksagliptīna pēcreģistrācijas pieredzē. Blakusparādību biežums noteikts klīniskajos pētījumos.

3. tabula Nevēlamo blakusparādību biežums pēc orgānu sistēmu klasēm

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādību biežums¹
Blakusparādība	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Slikta dūša	Bieži
Pankreatīts	Retāk
Aizcietējums	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi	
Paaugstinātas jutības reakcijas ² (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu)	Retāk
Anafilaktiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktisku šoku (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu)	Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Angioedēma (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu)	Reti
Dermatīts	Retāk
Nieze	Retāk
Izsitumi ²	Bieži
Nātrene	Retāk
Bullozais pemfigoīds	Nav zināms

¹ Biežums ir noteikts, apkopojot klīnisko pētījumu datus gan saksagliptīna monoterapijā, gan kombinācijā ar metformīnu jau no terapijas sākuma un pēc pievienošanas esošai terapijai, gan pievienojot sulfonilurīnvielas atvasinājumam, gan pievienojot tiazolidīndiona grupas līdzeklim.

² Šīs reakcijas tika arī novērotas pirms reģistrācijas klīniskajos pētījumos, bet neatbilst 1. tabulas kritērijiem.

Pētījumā SAVOR iegūtie rezultāti

Pētījumā SAVOR bija iekļauti 8240 pacienti, kas tika ārstēti ar 5 vai 2,5 mg lielām saksagliptīna devām vienu reizi dienā, un 8173 pacienti, kas saņēma placebo. Šajā pētījumā ar saksagliptīnu ārstētajiem pacientiem BP kopējā sastopamība bija līdzīga tai, kas novērota pēc placebo lietošanas (attiecīgi 72,5 pret 72,2 % gadījumu).

Apstiprināta pankreatīta gadījumu sastopamība ārstētajā populācijā gan ar saksagliptīnu ārstētajiem pacientiem, gan placebo saņēmējiem bija 0,3 %.

Gan ar saksagliptīnu ārstētajiem pacientiem, gan placebo saņēmējiem paaugstinātas jutības reakciju sastopamība bija 1,1 %.

Katru dienu aizpildāmās pacientu dienasgrāmatās aprakstītas hipoglikēmijas sastopamība ar saksagliptīnu ārstētajiem pacientiem bija 17,1 % un placebo saņēmējiem – 14,8 %. Saksagliptīna grupā to pacientu procentuālā daļa, kuriem ārstēšanas laikā aprakstīti smagas hipoglikēmijas gadījumi (definēti kā tādi, kuru dēļ nepieciešama cita cilvēka palīdzība), bija lielāka nekā placebo grupā (2,1 pret 1,6 % gadījumu). Ar saksagliptīnu ārstētajā grupā novērotais palielinātais hipoglikēmijas un smagas hipoglikēmijas risks galvenokārt bija tiem pacientiem, kas sākotnēji bija ārstēti ar sulfonilurīnvielas (SU) atvasinājumiem, bet ne pacientiem, kas sākotnēji bija ārstēti, izmantojot insulīna vai metformīna monoterapiju. Lielāks hipoglikēmijas un smagas hipoglikēmijas risks galvenokārt tika novērots pacientiem, kam sākotnējais HbA1c līmenis bija < 7 %.

0,5 % ar saksagliptīnu ārstēto un 0,4 % placebo saņēmušo pacientu ir aprakstīts samazināts limfocītu skaits.

Saksagliptīna grupā pacienti sirds mazspējas dēļ tika stacionēti biežāk (3,5 % gadījumu) nekā placebo grupā (2,8 % gadījumu), un nominālā statistiskā nozīmība bija par labu placebo (RA = 1,27; 95 % TI 1,07–1,51; p = 0,007). Skatīt arī 5.1. apakšpunktu.

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

BP, kuras pētnieks uzskatīja par vismaz iespējami saistītām ar zāļu lietošanu un par kurām ziņots vismaz vēl diviem ar 5 mg saksagliptīna ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar kontroles grupu, ir aprakstītas turpmāk atbilstoši terapijas shēmai.

Monoterapijas veidā: reibonis (bieži) un nespēks (bieži).

Pievienojot metformīnam: dispepsija (bieži) un mialģija (bieži).

Sākotnējās kombinācijas veidā ar metformīnu: gastrīts (bieži), artralģija* (retāk), mialģija (retāk) un erektilā disfunkcija (retāk).

Pievienojot metformīnam un sulfonilurīnvielas atvasinājumam: reibonis (bieži), nogurums (bieži) un gāzu uzkrāšanās (bieži).

* Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā saņemti arī ziņojumi par artralģiju (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Hipoglikēmija

Dati par nevēlamajām blakusparādībām, kas minētas kā hipoglikēmija, bija balstītas uz visiem ziņojumiem par hipoglikēmiju, vienlaikus veikti glikozes mērījumi nebija vajadzīgi. Ziņoto hipoglikēmijas gadījumu biežums, lietojot saksagliptīnu 5 mg devā papildus metformīnam, salīdzinājumā ar placebo bija 5,8% pret 5%. Ziņoto hipoglikēmijas gadījumu biežums bija 3,4% iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri lietoja saksagliptīnu 5 mg devā plus metformīnu, un 4,0% pacientiem, kuri lietoja tikai metformīnu. Pievienojot insulīnam (ar metformīnu vai bez tā), ziņoto hipoglikēmiju kopējā sastopamība saksagliptīna 5 mg grupā bija 18,4% un placebo grupā - 19,9%.

Pievienojot metformīnam un sulfonilurīnvielas atvasinājumam, ziņoto hipoglikēmiju kopējā sastopamība saksagliptīna grupā bija 10,1% un placebo grupā – 6,3%.

Izmeklējumi

Klīniskos pētījumos ar 5 mg saksagliptīna ārstētiem pacientiem laboratorisko BP sastopamība bija līdzīga kā ar placebo ārstētiem pacientiem. Tika novērota neliela absolūtā limfocītu skaita samazināšanās. Placebo kontrolētu klīnisko pētījumu apkopotā analizē, relatīvi salīdzinot ar placebo, tika konstatēta sākotnējā vidējā absolūtā limfocītu skaita (aptuveni 2200 šūnas/ μ l) samazināšanās vidēji par aptuveni 100 šūnām/ μ l. Lietojot zāles katru dienu līdz 102 nedēļām ilgi, vidējais absolūtais limfocītu skaits saglabājās stabils. Limfocītu skaita samazināšanās nebija saistīta ar klīniski nozīmīgām blakusparādībām. Šīs, relatīvi ar placebo salīdzinot, konstatētās limfocītu skaita samazināšanās klīniskā nozīme nav zināma.

Metformīns

Klīnisko pētījumu dati un dati no pēcreģistrācijas perioda

3. tabulā uzskaitītas nevēlamās blakusparādības pēc orgānu sistēmu klasēm un biežuma kategorijas. Biežuma kategorijas ir balstītas uz pieejamo informāciju no Eiropas Savienības pieejamā zāļu apraksta metformīnam.

4. tabula. Metformīna nevēlamo blakusparādību biežums klīniskajā pētījumā un pēcreģistrācijas periodā

Orgānu sistēmas klase	Biežums
Nevēlamās blakusparādības	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Laktacidoze	Ļoti reti
B ₁₂ vitamīna daudzuma samazināšanās/deficīts	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	
Metāliska garša	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Gastrointestināli simptomi ¹	Ļoti bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Aknu darbības traucējumi, hepatīts	Ļoti reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Nātrene, eritēma, nieze	Ļoti reti

¹ Gastrointestinālie simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja, vēdersāpes un ēstgribas zudums, biežāk rodas terapijas sākumā un vairumā gadījumu izzūd paši no sevis.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejami dati par Komboglyze pārdozēšanu.

Saksagliptīns

Pierādīts, ka 2 nedēļas iekšķīgi lietojot saksagliptīnu līdz 400 mg lielās dienas devās (80 reizes lielāka deva par ieteicamo devu), tas ir labi panesams līdzeklis bez klīniski nozīmīgas ietekmes uz QTc intervālu vai sirds darbību. Pārdozēšanas gadījumā atbilstoši pacienta klīniskajam stāvoklim jāsāk piemērota uzturoša terapija. Saksagliptīnu un tā galveno metabolītu var izvadīt ar hemodialīzi (23% no devas 4 stundu laikā).

Metformīns

Liela metformīna devas pārdozēšanas vai papildu riska gadījumā var rasties laktacidoze. Laktacidoze ir ārkārtējs medicīniskais stāvoklis, ko nepieciešams ārstēt slimnīcā. Visefektīvākā metode laktāta un metformīna izvadīšanai ir hemodialīze.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, perorāli lietojamo glikozes līmeni pazeminošo zāļu kombinācijas, ATĶ kods: A10BD10.

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Komboglyze ir kombinācija, ko veido divas antihyperglikēmiskās zāles ar savstarpēji papildinošu darbības mehānismu: dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP4) inhibitors saksagliptīns un biguanīdu klases pārstāvis metformīna hidrohlorīds, lai uzlabotu glikēmisko kontroli pacientiem ar 2. tipa diabētu.

Saksagliptīns

Saksagliptīns ir ļoti spēcīgs (K_i: 1,3 nM), selektīvs, atgriezenisks, konkurējošs DPP4 inhibitors. Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu saksagliptīna lietošana izraisīja DPP4 enzīma aktivitātes nomākumu 24 stundas. Pēc perorālas glikozes slodzes šīs DPP4 inhibīcijas rezultātā 2 – 3 reizes palielinājās aktīvo inkretīno hormonu, to vidū glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) un no glikozes atkarīgā insulīnotropiskā polipeptīda (GIP) līmenis, samazinājās glikagona koncentrācija un palielinājās no glikozes atkarīgo βēta šūnu spēja atbildēt, kas, savukārt, izraisīja insulīna un C-peptīda koncentrācijas palielināšanos. No aizkuņģa dziedzera βēta šūnām izdalītā insulīna daudzuma palielināšanās un no aizkuņģa dziedzera alfa šūnām izdalītā glikagona daudzuma samazināšanās bija saistīta ar zemāku glikozes koncentrāciju tukšā dūšā un samazinātām glikozes līmeņa svārstībām pēc perorālas glikozes slodzes vai maltītes. Saksagliptīns uzlabo glikēmijas kontroli, samazinot glikozes koncentrāciju tukšā dūšā un postprandiālo glikozes koncentrāciju pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu.

Metformīns

Metformīns ir biguanīds ar antihyperglikēmisku iedarbību, kas pazemina gan bazālo, gan postprandiālo glikozes līmeni. Tas nestimulē insulīna sekrēciju un tādējādi neizraisa hipoglikēmiju.

Metformīns var darboties saskaņā ar trīs mehānismiem:

- tas samazina glikozes veidošanos aknās, inhibējot glikoneoģenēzi un glikogēnolīzi;
- muskuļos tas nedaudz pastiprina jutīgumu pret insulīnu, uzlabojot perifēro glikozes uzņemšanu un izmantošanu;
- kavējot glikozes uzsūkšanos zarnās.

Metformīns stimulē intracelulāro glikogēna sintēzi, iedarbojoties uz glikogēna sintāzi. Metformīns palielina noteikta veida membrānās esošo glikozes transportētāju (GLUT-1 un GLUT-4) transporta kapacitāti.

Cilvēkiem metformīns labvēlīgi iespaido lipīdu metabolismu neatkarīgi no tā ietekmes uz glikēmiju. Tas pierādīts kontrolētos vidēja ilguma vai ilgtermiņa klīniskajos pētījumos, lietojot terapeitiskas devas: metformīns pazemina kopējā holesterīna, ZBLh un triglicerīdu līmeni.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Nejaušinātos, kontrolētos, dubultmaskētos klīniskos pētījumos (arī zāļu izstrādes un pēcreģistrācijas periodā) ar saksagliptīnu ir ārstēti vairāk nekā 17 000 pacientu, kam bija 2. tipa diabēts.

Saksagliptīns kombinācijā ar metformīnu glikēmijas kontrolei

Saksagliptīna un metformīna vienlaicīga lietošana pētīta pacientiem ar 2. tipa diabētu, kuriem nav panākta stāvokļa pietiekama kontrole, lietojot tikai metformīnu, kā arī iepriekš neārstētiem pacientiem, kuriem nav panākta stāvokļa pietiekama kontrole, izmantojot tikai diētu un fizisko slodzi. Ārstēšana ar 5 mg saksagliptīna vienu reizi dienā kombinācijā ar metformīnu (sākotnēji vai pievienojot terapijai) ļāva panākt klīniski būtisku un statistiski nozīmīgu A1c hemoglobīna (HbA1c), glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā (FPG – *fasting plasma glucose*) un postprandiālā glikozes līmeņa plazmā (PPG – *postprandial glucose*) rādītāju uzlabojumu, salīdzinot ar placebo. A1c samazinājumu novēroja visās apakšgrupās, dalot pacientus pēc dzimuma, vecuma, rases un sākotnējā ĶMI. Ķermeņa masas

samazinājums ārstēšanas grupās, kurās lietoja saksagliptīnu kombinācijā ar metformīnu, bija līdzīgs kā grupās, kurās lietoja tikai metformīnu. Salīdzinot ar metformīna monoterapiju, saksagliptīns plus metformīns nebija saistīti ar būtiskām seruma lipīdu parametru izmaiņām tukšā dūšā.

Saksagliptīnu pievienojot metformīna terapijai

24 nedēļas ilgs placebo kontrolēts pētījums tika veikts, lai novērtētu saksagliptīna un metformīna kombinācijas efektivitāti un drošību pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli (HbA1c 7% - 10%), lietojot tikai metformīnu. Saksagliptīns (n=186) nodrošināja nozīmīgu HbA1c, PPG un FPG uzlabošanos, salīdzinot ar placebo (n=175). Pēc ārstēšanas ar 5 mg lielām saksagliptīna devām kopā ar metformīnu HbA1c, PPG un FPG koncentrācijas uzlabošanās saglabājās līdz 102. nedēļai. 102. nedēļā HbA1c koncentrācijas izmaiņas 5 mg saksagliptīna un metformīna grupā (n=31), salīdzinot ar placebo un metformīna grupu (n=15), bija -0,8%.

Divas reizes dienā lietotu saksagliptīnu pievienojot metformīna terapijai

12 nedēļas ilgs placebo kontrolēts pētījums tika veikts, lai novērtētu saksagliptīna (2,5 mg divas reizes dienā) un metformīna kombinācijas efektivitāti un drošību pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli (HbA1c 7–10 %), lietojot tikai metformīnu. Pēc 12 nedēļām saksagliptīna grupā (n=74) bija vērojams lielāks vidējās HbA1c vērtības samazinājums salīdzinājumā ar pētījuma sākumu nekā placebo grupā (n=86) (attiecīgi -0,6 %, salīdzinot ar -0,2 %, starpība -0,34%, vidējā sākotnējā HbA1c vērtība 7,9% saksagliptīna grupā un 8,0 % placebo grupā), un lielāks FPG samazinājums (-13,73 mg/dL pret -4,22 mg/dL, bet nebija statistiski ticams (p=0,12, 95% TI [-21,68; 2,66]).

Saksagliptīna un metformīna kombinācija salīdzinājumā ar sulfonilurīnvielas preparāta un metformīna kombinēto terapiju

52 nedēļu ilgs pētījums tika veikts, lai 858 pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli (HbA1c 6,5%–10%) lietojot tikai metformīnu, novērtētu 5 mg saksagliptīna un metformīna kombinācijas (428 pacienti) efektivitāti un drošību salīdzinājumā ar sulfonilurīnvielas (5 mg glipizīda deva titrēta pēc vajadzības līdz 20 mg, vidējā deva – 15 mg) un metformīna kombināciju (430 pacienti). Vidējā metformīna deva aptuveni 1900 mg katrā terapijas grupā. Analizējot atbilstoši protokolam, pēc 52 nedēļām vidējais HbA1c mazinājums, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija līdzīgs gan saksagliptīna, gan glipizīda terapijas grupās (-0,7%, salīdzinot ar -0,8%, attiecīgi vidējais sākotnējais HbA1c abās terapijas grupās sākot no 7,5%). Ārstēšanai paredzētās populācijas (*intent-to-treat ITT*) analīze uzrādīja konsekventus rezultātus. Saksagliptīna terapijas grupā bija nedaudz mazāks FPG samazinājums un lielāks skaits pacientu, kuri pārtrauca terapiju (3,5%, salīdzinot ar 1,2%), jo pētījuma pirmajās 24 nedēļās nenovēroja efektivitāti, nosakot pēc FPG. Saksagliptīna terapijas grupā novēroja mazāku pacientu skaitu ar hipoglikēmijas attīstību, t.i., 3% (19 gadījumi 13 pacientiem), salīdzinot ar 36,3% (750 gadījumi 156 pacientiem) glipizīda terapijas grupā. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar saksagliptīnu, ievērojami samazinājās sākotnējā ķermeņa masa, salīdzinot ar svara pieaugumu pacientiem glipizīda terapijas grupā (-1,1, salīdzinot ar +1,1 kg).

Saksagliptīna un metformīna kombinācija salīdzinājumā ar sitagliptīna un metformīna kombinēto terapiju

18 nedēļu ilgs pētījums tika veikts, lai 801 pacientam ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, lietojot tikai metformīnu, novērtētu 5 mg saksagliptīna un metformīna kombinācijas (403 pacienti) efektivitāti un drošību salīdzinājumā ar 100 mg sitagliptīna un metformīna terapijas kombināciju (398 pacienti). Pēc 18 nedēļām, izvērtējot atbilstoši protokolam un visu pilnās analīzes grupu, var secināt, ka saksagliptīna iedarbība ir līdzvērtīga sitagliptīna iedarbībai, nosakot pēc vidējā HbA1c samazinājuma. Pēc primāro atbilstoši protokolam vērtēto analīžu datiem, sākotnējais HbA1c samazinājums saksagliptīna un sitagliptīna terapijas grupās attiecīgi bija -0,5% (vidējais un mediānais) un -0,6% (vidējais un mediānais). Pēc pilnās analīzes grupas datiem secina, ka vidējais samazinājums bija 0,4 % un -0,6 % attiecīgi saksagliptīna un sitagliptīna terapijas grupās ar mediāno samazinājumu no -0,5 % abās grupās.

Saksagliptīna un metformīna kombinācija kā sākotnēja terapija

24 nedēļas ilgs pētījums tika veikts, lai novērtētu 5 mg saksagliptīna un metformīna kombinācijas kā sākotnējās kombinētās terapijas efektivitāti un drošību iepriekš neārstētiem pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli (HbA1c 8-12%). Sākotnējā terapija ar 5 mg saksagliptīna un

metformīna kombināciju (n=306) nodrošināja nozīmīgu HbA1c, FPG un PPG uzlabošanu salīdzinot ar sākotnēju saksagliptīna (n=317) vai metformīna monoterapiju (n=313). HbA1c samazinājums, salīdzinot ar pētījuma sākumu, 24. nedēļā bija novērojams visās vērtētajās grupās pēc HbA1c vērtības pētījuma sākumā, turklāt lielākā mērā tas bija samazinājies pacientiem, kuriem pētījuma sākumā HbA1c $\geq 10\%$ (skatīt 5. tabulu). Pēc sākotnējās terapijas ar 5 mg lielām saksagliptīna devām kopā ar metformīnu HbA1c, PPG un FPG koncentrācijas uzlabošanās saglabājās līdz 76. nedēļai. 76. nedēļā HbA1c koncentrācijas izmaiņas 5 mg saksagliptīna un metformīna grupā (n=177), salīdzinot ar metformīna un placebo grupu (n=147), bija -0,5%.

Saksagliptīnu pievienojot kombinētai terapijai ar insulīnu (ar metformīnu vai bez tā)

24 nedēļas ilgā nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā kopumā piedalījās 455 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, lai novērtētu saksagliptīna un stabilas insulīna devas kombinācijas (sākotnēji vidēji 54,2 vienības) efektivitāti un drošību pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli (HbA1c $\geq 7,5\%$ un $\leq 11\%$), lietojot tikai insulīnu (n=141) vai insulīnu kombinācijā ar stabilu metformīna devu (n=314). Pievienojot 5 mg saksagliptīna insulīnam, kas lietots kombinācijā ar metformīnu vai bez tā, pēc 24 nedēļām nozīmīgi uzlabojās HbA1c un PPG rādītāji, salīdzinot ar placebo pievienošanu insulīnam, kas lietots kombinācijā ar metformīnu vai bez tā. Līdzīgu HbA1c samazinājumu, salīdzinot ar placebo, novēroja pacientiem, kuri saņēma 5 mg saksagliptīna papildus insulīnam neatkarīgi no metformīna lietošanas (-0,4% abām apakšgrupām). 52. nedēļā HbA1c uzlabojums, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, pēc saksagliptīna pievienošanas insulīnam saglabājās, salīdzinot ar placebo pievienošanu insulīnam neatkarīgi no metformīna lietošanas. HbA1c izmaiņas 52. nedēļā saksagliptīna grupā (n=244), salīdzinot ar placebo grupu (n=124), bija -0,4%.

Saksagliptīnu pievienojot kombinētai terapijai ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu

24 nedēļas ilgā nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā kopumā piedalījās 257 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, lai novērtētu saksagliptīna (5 mg vienu reizi dienā) un metformīna plus sulfonilurīnvielas atvasinājuma kombinētās terapijas efektivitāti un drošību pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli (HbA1c $\geq 7\%$ un $\leq 10\%$). Saksagliptīns (n=127) nodrošināja nozīmīgu HbA1c un PPG uzlabošanu, salīdzinot ar placebo grupu (n=128). 24. nedēļā HbA1c koncentrācijas izmaiņas saksagliptīna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, bija -0,7%.

Saksagliptīnu pievienojot dapagliflozīna un metformīna terapijai

24 nedēļas ilgā nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, ko veica pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, salīdzināja 5 mg saksagliptīna un placebo papildterapijā indivīdiem ar HbA1c 7-10,5%, kuri tika ārstēti ar dapagliflozīnu (SGLT2 inhibitoru) un metformīnu. Pacienti, kas pabeidza 24 nedēļu sākotnējo pētījuma periodu, varēja iesaistīties 28 nedēļu kontrolētā pētījuma pagarinājumā (52 nedēļas).

Ar dapagliflozīnam un metformīnam pievienotu saksagliptīnu ārstētie indivīdi (n=153) 24. nedēļā sasniedza statistiski nozīmīgi (p vērtība $< 0,0001$) lielāku HbA1c samazināšanos, salīdzinot ar grupu, kurā dapagliflozīnam un metformīnam bija pievienots placebo (n=162) (skatīt 2. tabulu). 24. nedēļā novērotā iedarbība uz HbA1c bija saglabājusies 52. nedēļā. Dapagliflozīnam un metformīnam pievienotā saksagliptīna drošuma profils ilgtermiņa terapijas periodā atbilda tam, kas bija novērots 24 nedēļu terapijas periodā šajā pētījumā, kā arī pētījumā, kurā saksagliptīns un dapagliflozīns tika ordinēti vienlaicīgi papildterapijā pacientiem, kas tika ārstēti ar metformīnu (skatīt tālāk tekstā).

Pacientu daļa, kas sasniedza HbA1c līmeni $< 7\%$

Pacientu daļa, kas 24. nedēļā sasniedza HbA1c līmeni $< 7\%$, bija lielāka 5 mg saksagliptīna ar dapagliflozīnu un metformīnu grupā: 35,3 % (95 % TI [28,2; 42,4]), nekā placebo ar dapagliflozīnu un metformīnu grupā: 23,1 % (95 % TI [16,9; 29,3]). 24. nedēļā novērotā iedarbība uz HbA1c bija saglabājusies 52. nedēļā.

5. tabula. Svarīgākie efektivitātes rezultāti placebo kontrolētos kombinētās terapijas pētījumos ar saksagliptīnu un metformīnu

	Vidējais HbA1c pētījuma sākumā (%)	Vidējā HbA1c pārmaiņa ¹ , salīdzinot ar pētījuma sākumu (%)	Pēc placebo koriģēta vidējā HbA1c pārmaiņa (%) (95 % TI)
Pētījumi par pievienošanu metformīna terapijai vai sākotnēji lietotu kombināciju			
24. nedēļā			
Saksagliptīnu 5 mg reizi dienā pievienojot metformīnam; Pētījums CV181014 (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ²
Saksagliptīns 5 mg reizi dienā kombinācija ar metformīnu no terapijas sākuma; Pētījums CV181039 ³ :			
Visi pētījuma dalībnieki (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁴
Grupa, kurā pētījuma sākumā HbA1c ≥ 10% (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) ⁵
12. nedēļā			
Saksagliptīnu 2,5 mg 2 reizes dienā pievienojot metformīnam; Pētījums CV181080 (n=74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6-0,1) ⁶
Pētījumi par pievienošanu/kombinēšanu papildterapijai			
Pievienošana insulīnterapijai (+/- metformīnam) Saksagliptīns 5 mg dienā; Pētījums CV181057			
Kopējā populācija (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6-0,2) ²
24. nedēļā			
Saksagliptīnu 5 mg reizi dienā pievienojot metformīnam plus sulfonilurīnvielas atvasinājumam; Pētījums D1680L00006 (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9, 0,5) ²
Pētījums CV181168: secīga pievienošana dapagliflozīnam + metformīnam (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5, - 0,2) ⁷

n=Nejaušināti iekļauti pacienti

¹ Koriģētā vidējā izmaiņa, salīdzinot ar terapijas sākumu un koriģējot pēc vērtības pētījuma sākumā (ANCOVA).

² p < 0,0001, salīdzinot ar placebo.

³ Metformīna dienas deva tika titrēta no 500 līdz 2000 mg dienā atkarībā no tā panesamības.

⁴ Vidējā HbA1c izmaiņa ir saksagliptīna 5 mg + metformīna un metformīna monoterapijas grupu vērtības starpība (p < 0,0001)

⁵ Vidējā HbA1c izmaiņa ir saksagliptīna 5 mg + metformīna un metformīna monoterapijas grupu vērtības starpība.

⁶ p vērtība = 0,0063 (būtiski salīdzinājumi starp grupām, kad α = 0,05)

⁷ Vidējā HbA1c izmaiņa ir saksagliptīna+dapagliflozīna+metformīna un dapagliflozīna+metformīna grupu vērtības starpība (p < 0,0001).

Saksagliptīna un dapagliflozīna pievienošana metformīna terapijai

Kopā 534 pieauguši slimnieki ar 2. tipa cukura diabētu un ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, lietojot tikai metformīnu (HbA1c 8 %-12%), piedalījās šajā 24 nedēļu dubultmaskētā nejaušinātā, ar aktīvo salīdzināmo vielu kontrolētā pētījumā, lai saksagliptīna un dapagliflozīna kombinācijas pievienošanu metformīnam salīdzinātu ar saksagliptīna vai dapagliflozīna pievienošanu metformīnam. Pacienti tika nejaušināti iedalīti vienā no trijām dubultmaskētas terapijas grupām, lai papildus metformīnam saņemtu 5 mg saksagliptīna un 10 mg dapagliflozīna, papildus metformīnam saņemtu 5 mg saksagliptīna un placebo vai papildus metformīnam saņemtu 10 mg dapagliflozīna un placebo.

Salīdzinājumā ar saksagliptīna vai dapagliflozīna grupu saksagliptīna un dapagliflozīna kombinācijas grupā 24. nedēļā bija sasniegta ievērojami lielāka HbA1c līmeņa pazemināšanās (skatīt 6. tabulu).

6. tabula HbA1c 24. nedēļā ar aktīvo vielu kontrolētā pētījumā, kurā saksagliptīna un dapagliflozīna pievienošana vienlaikus lietotam metformīnam tika salīdzināta ar saksagliptīna vai dapagliflozīna pievienošanu vienlaikus lietotam metformīnam

Efektivitāti raksturojošie parametri	Saksagliptīns 5 mg + dapagliflozīns 10 mg + metformīns N=179 ²	Saksagliptīns 5 mg + metformīns N=176 ²	Dapagliflozīns 10 mg + metformīns N=179 ²
HbA1c (%) 24. nedēļā¹			
Sākumā (vidēji)	8,93	9,03	8,87
Sākotnējā līmeņa izmaiņas (koriģēta vidējā vērtība ³) (95 % ticamības intervāls [TI])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Atšķirība no saksagliptīna + metformīna (koriģēta vidējā vērtība ³) (95 % TI)	-0,59 ⁴ (-0,81; -0,37)	-	-
Atšķirība no dapagliflozīna + metformīna (koriģēta vidējā vērtība ³) (95 % TI)	-0,27 ⁵ (-0,48; -0,05)	-	-
Atšķirība no dapagliflozīna + metformīna (koriģēta vidējā vērtība ³) (95 % TI)	-0,27 ⁵ (-0,48; -0,05)	-	-

¹ LRM = longitudināla atkārtotu mērījumu rezultātu analīze, izmantojot vērtības pirms akūtās terapijas.

² Randomizētie un ārstētie pacienti ar sākuma vērtību un vismaz 1 efektivitātes mērījumu pēc terapijas sākuma.

³ Mazāko kvadrātu vidējā vērtība, kas pielāgota sākotnējai vērtībai.

⁴ p vērtība ir < 0,0001.

⁵ p vērtība = 0,0166.

Pacientu daļa, kas sasniedza HbA1c līmeni < 7 %

Saksagliptīna un dapagliflozīna kombinācijas grupā 41,4 % (95 % TI [34,5; 48,2]) pacientu sasniedza HbA1c līmeni < 7 %, salīdzinot ar 18,3 % (95 % TI [13,0; 23,5]) pacientu saksagliptīna grupā un 22,2 % (95 % TI [16,1; 28,3]) pacientu dapagliflozīna grupā.

Pētījums SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus) – trombolīze pacientiem pēc miokarda infarkta

SAVOR bija pētījums par sirds-asinsvadu sistēmas jeb SAS patoloģiju iznākumiem 16 492 pacientiem ar HbA1c līmeni ≥ 6,5–< 12 % (12 959 pacientiem bija diagnosticēta SAS slimība, un 3533 pacientiem bija tikai vairāki riska faktori). Šiem pacientiem tika nejaušināti nozīmēts saksagliptīns (n = 8280) vai placebo (n = 8212) papildus reģionā izmantotajiem ar HbA1c līmeni vai SAS riska faktoriem saistītajiem aprūpes līdzekļiem. Pētījuma populācijā bija 8561 vismaz 65 gadus veci un vecāki pacienti un 2330 vismaz 75 gadus veci un vecāki pacienti ar normālu nieru darbību vai viegliem tās traucējumiem (n = 13 916), vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (n = 2240) un smagiem nieru darbības traucējumiem (n = 336).

Primārais drošuma (vismaz līdzvērtība) un efektivitātes (pārākuma) vērtēšanas kritērijs bija apvienots mērķa kritērijs jeb laiks līdz jebkurai no šādām smagām ar SAS saistītajām blakusparādībām (MACE): SAS patoloģijas izraisītai nāvei, neletālam miokarda infarktā vai neletālam išēmiskam insultam.

Pēc vidēji divus gadus ilgas novērošanas pētījumā tika sasniegts primārais drošumu raksturojošais mērķa kritērijs – pierādījumi tam, ka saksagliptīns pēc pievienošanas izmantotajai fona terapijas shēmai salīdzinājumā ar placebo nepalielina risku 2. tipa diabēta slimnieku sirds-asinsvadu sistēmai.

Primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs netika sasniegts.

7. tabula. Primārie un sekundārie klīniskie mērķa kritēriji pētījumā SAVOR atkarībā no terapijas grupas*

Mērķa kritērijs	Saksagliptīns (n = 8280)		Placebo (n = 8212)		Riska attiecība (95 % TI) [†]
	Pacienti, kam novēroti gadījumi n (%)	Gadījumu sastopamība 100 pacientgados	Pacienti, kam novēroti gadījumi n (%)	Gadījumu sastopamība 100 pacientgados	
Primārais apvienotais mērķa kritērijs – MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) ^{‡,§, #}
Sekundārais apvienotais mērķa kritērijs – MACE plus	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) [¶]
Jebkura iemesla izraisīta nāve	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) [¶]

* Ārstētā populācija.

[†] Riska attiecība ir koriģēta pēc sākotnējās nieru darbības un sākotnējā SAS slimību riska.

[‡] p vērtība ir < 0,001 saistībā ar vismaz līdzvērtību (ja RA < 1,3) salīdzinājumā ar placebo.

[§] p vērtība ir = 0,99 saistībā ar pārākumu (ja RA < 1,0) salīdzinājumā ar placebo.

[#] Ar laiku kopējais gadījumu skaits palielinājās, un to sastopamība pēc saksagliptīna vai placebo lietošanas laika gaitā īpaši neatšķīrās.

[¶] Nozīmība nav pārbaudīta.

Viens sekundārā apvienotā mērķa kritērijs – stacionēšana sirds mazspējas dēļ – saksagliptīna grupā bija biežāk (3,5 % gadījumu) nekā placebo grupā (2,8 % gadījumu), un nominālā statistiskā nozīmība bija par labu placebo (RA = 1,27; 95 % TI 1,07–1,51; p = 0,007). Saistībā ar saksagliptīna terapiju nebija iespējams identificēt klīniski nozīmīgus, nepārprotamus, prognostiskus relatīvā riska palielināšanās faktorus. Pacientus, kam neatkarīgi no terapijas veida ir lielāks risks tikt stacionētiem sirds mazspējas dēļ, iespējams, varētu identificēt, izmantojot zināmos sirds mazspējas riska faktorus, piemēram, sirds mazspēju anamnēzē pirms pētījuma sākuma vai nieru darbības traucējumus. Tomēr saksagliptīnu lietojušajiem pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē vai nieru darbības traucējumiem pētījuma sākumā salīdzinājumā ar placebo lietotajiem nebija lielāks risks saistībā ar apvienotajiem primārajiem un sekundārajiem mērķa kritērijiem vai jebkura iemesla izraisītu nāvi.

Vēl viens sekundārais mērķa kritērijs, tas ir, jebkura iemesla izraisīta nāve, saksagliptīna un placebo grupā tika novērots attiecīgi 5,1 un 4,6% gadījumu (skatīt 7. tabulu). Visās terapijas grupās sirds-asinsvadu sistēmas patoloģiju izraisītas nāves gadījumu sastopamība bija līdzīga. Tika novērota skaitliska ar sirds-asinsvadu sistēmas patoloģijām nesaistītu nāves gadījumu sastopamība, un saksagliptīna grupā šādu gadījumu bija vairāk nekā placebo grupā (attiecīgi 1,8 un 1,4% gadījumu). RA = 1,27 (95% TI 1,00–1,62, p = 0,051).

Pētnieciskās analīzes laikā tika novērots, ka pēc saksagliptīna lietošanas HbA1c līmenis bija zemāks nekā pēc placebo lietošanas.

Metformīns

Prospektīvā nejausinātā (UKPDS) pētījumā ir pierādīts ieguvums ilgtermiņā, kādu 2. tipa diabēta gadījumā rada intensīva glikozes līmeņa asinīs kontrole. Analizējot rezultātus pacientiem ar lieko

svaru, kuri tika ārstēti ar metformīnu pēc tam, kad diēta vien bija izrādījusies nesekmīga, tika konstatēts:

- jebkādu ar diabētu saistītu komplikāciju absolūtā riska būtisks samazinājums metformīna grupā (29,8 gadījumi uz 1000 pacient-gadiem), salīdzinot tikai ar diētu (43,3 gadījumi uz 1000 pacient-gadiem), $p=0,0023$, kā arī salīdzinājumā ar sulfonilurīnvielas un insulīna monoterapijas grupu kombinēto rezultātu (40,1 gadījums uz 1000 pacient-gadiem), $p=0,0034$;
- jebkādas ar diabētu saistītas mirstības absolūtā riska būtisks samazinājums: metformīns - 7,5 gadījumi uz 1000 pacient-gadiem, tikai diēta - 12,7 gadījumi uz 1000 pacient-gadiem, $p=0,017$;
- kopējās mirstības absolūtā riska būtisks samazinājums: metformīns - 13,5 gadījumi uz 1000 pacient-gadiem, tikai diēta - 20,6 gadījumi uz 1000 pacient-gadiem ($p=0,011$), kā arī salīdzinājumā ar kombinēto rādītāju sulfonilurīnvielas preparāta un insulīna monoterapijas grupās - 18,9 gadījumi uz 1000 pacient-gadiem ($p=0,021$);
- miokarda infarkta absolūtā riska būtisks samazinājums: metformīns - 11 gadījumi uz 1000 pacient-gadiem, tikai diēta - 18 gadījumi uz 1000 pacient-gadiem ($p=0,01$).

Gados vecāku pacientu populācija

Pētījumā SAVOR par 65 un 75 gadiem vecāku pacientu apakšgrupās zāļu efektivitāte un drošums atbilda tam, kas novērots kopējā populācijā.

GENERATION bija 52 nedēļas ilgs glikēmijas kontroles pētījums ar 720 gados vecākiem pacientiem. Viņu vidējais vecums bija 72,6 gadi. 433 pacienti (60,1 %) bija jaunāki par 75 gadiem, un 287 pacienti (39,9 %) bija vismaz 75 gadus veci un vecāki. Primārais vērtēšanas kritērijs bija pacientu daļa, kas sasniedza HbA1c līmeni $< 7\%$ bez apstiprinātas vai smagas hipoglikēmijas. Uz terapiju reaģējošo pacientu procentuālā daļa neatšķīrās – primāro mērķa kritēriju saksagliptīna grupā sasniedza 37,9 % un glimepirīda grupā – 38,2 % pacientu. Saksagliptīna grupā HbA1c mērķa līmeni (7,0 %) sasniegušo pacientu daļa (44,7 %) bija mazāka nekā glimepirīda grupā (54,7 %). Saksagliptīna grupā to pacientu daļa (1,1%), kuriem novērots apstiprinātas vai smagas hipoglikēmijas gadījums, bija mazāka nekā glimepirīda grupā (15,3%).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Komboglyze visās pediatrikās populācijas apakšgrupās 2. tipa diabēta gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ar veseliem indivīdiem veikto bioekvivalences pētījumu rezultāti liecina, ka Komboglyze kombinētās tabletes ir bioekvivalentas attiecīgu saksagliptīna un metformīna hidrohlorīda devu lietošanai atsevišķu tablešu veidā.

Tālāk minētais atspoguļo katras Komboglyze aktīvās vielas farmakokinētiskās īpašības.

Saksagliptīns

Saksagliptīna un tā galvenā metabolīta farmakokinētika bija līdzīga veseliem cilvēkiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu.

Uzsūkšanās

Saksagliptīns pēc perorālas lietošanas tukšā dūšā uzsūcās ātri, maksimālā saksagliptīna un galvenā metabolīta koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta attiecīgi 2 un 4 stundu laikā (T_{max}).

Saksagliptīna un tā galvenā metabolīta C_{max} un AUC vērtības palielinājās proporcionāli pieaugošajai saksagliptīna devai; šī devu proporcionalitāte tika novērota līdz pat 400 mg. Pēc 5 mg vienreizējas saksagliptīna devas lietošanas veseliem cilvēkiem saksagliptīna un tā galvenā metabolīta vidējais AUC plazmā bija attiecīgi 78 ng·h/ml un 214 ng·h/ml. Atbilstošās C_{max} vērtības plazmā bija attiecīgi

24 ng/ml un 47 ng/ml. Saksagliptīna C_{\max} un AUC mainības koeficients vienam cilvēkam bija mazāks nekā 12%.

Saksagliptīna izraisītais plazmas DPP4 aktivitātes nomākums vismaz 24 stundas pēc perorālas saksagliptīna lietošanas ir saistīts ar lielu iedarbības spēku, augstu afinitāti un plašu saistīšanos ar aktīvo vietu.

Mijiedarbība ar uzturu

Ēdiens relatīvi mēreni ietekmēja saksagliptīna farmakokinētiku veseliem cilvēkiem. Lietojot treknas maltītes laikā, saksagliptīna C_{\max} nemainījās un par 27% palielinājās AUC, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Lietojot ēšanas laikā, laiks līdz saksagliptīna maksimālās koncentrācijas sasniegšanai C_{\max} (T_{\max}) palielinājās par aptuveni 0,5 stundām, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Šīs pārmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Izkliede

In vitro saksagliptīna un tā galvenā metabolīta saistīšanās ar cilvēka seruma olbaltumvielām irniecīga. Tādējādi nav paredzams, ka olbaltumvielu līmeņa izmaiņas asinīs dažādu slimību gadījumā (piemēram, nieru vai aknu darbības traucējumu gadījumā) ietekmēs saksagliptīna izkliedi.

Biotransformācija

Saksagliptīna biotransformāciju galvenokārt mediē citohroms P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Galvenais saksagliptīna metabolīts arī ir selektīvs, atgriezenisks, konkurējošs DPP4 inhibitors, divreiz mazāk iedarbīgs nekā saksagliptīns.

Eliminācija

Vidējais saksagliptīna un tā galvenā metabolīta terminālais plazmas eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir attiecīgi 2,5 stundas un 3,1 stunda, bet vidējā $t_{1/2}$ vērtība DPP4 inhibēšanai plazmā bija 26,9 stundas. Saksagliptīns izdalās gan caur nierēm, gan caur aknām. Pēc vienreizējas ^{14}C -saksagliptīna 50 mg devas lietošanas, 24%, 36% un 75% devas izdalījās ar urīnu attiecīgi saksagliptīna, tā galvenā metabolīta un kopējās radioaktivitātes veidā. Saksagliptīna vidējais nieru klīrenss (~230 ml/min) bija lielāks nekā vidējais aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (~120 ml/min), kas liecina par zināmu aktīvu izdalīšanos caur nierēm. Galvenajam metabolītam nieru klīrensa vērtības bija līdzīgas aprēķinātajam glomerulārās filtrācijas ātrumam. Kopumā 22% no lietotās radioaktīvās vielas konstatēja izkārnījumos, kas atspoguļo saksagliptīna devas daļu, kas izdalās žultī un/vai neabsorbētu zāļu veidā no kuņģa-zarnu trakta.

Linearitāte

Saksagliptīna un tā galvenā metabolīta C_{\max} un AUC palielinājās proporcionāli saksagliptīna devai. Pēc atkārtotas devas lietošanas reizi dienā nevienā devu grupā netika novērota ievērojama saksagliptīna vai tā galvenā metabolīta akumulēšanās. Saksagliptīna un tā galvenā metabolīta klīrenss 14 dienu laikā, kad saksagliptīns tika lietots reizi dienā devā no 2,5 mg līdz 400 mg, nebija atkarīgs no devas vai laika.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Vienas devas atklāts pētījums tika veikts, lai novērtētu saksagliptīna 10 mg iekšķīgas devas farmakokinētiku pacientiem ar dažādas pakāpes hroniskiem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar cilvēkiem ar normālu nieru darbību. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar nieru darbības traucējumiem, kas, pamatojoties uz kreatinīna klīrensu, klasificēti kā viegli (aptuvenais $\text{GF}\bar{A} \geq 45$ līdz < 90 ml/min), vidēji smagi (aptuvenais $\text{GF}\bar{A} \geq 30$ līdz < 45 ml/min) vai smagi (aptuvenais $\text{GF}\bar{A} < 30$ ml/min) saksagliptīna iedarbība bija attiecīgi 1,2-, 1,4- un 2,1-reizi augstāka, un BMS-510849 iedarbība bija attiecīgi 1,7-, 2,9- un 4,5-reizes augstāka nekā indivīdiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem saksagliptīna iedarbība bija attiecīgi 1,1-, 1,4- un 1,8-reizes spēcīgāka un BMS-510849 iedarbība bija par attiecīgi 22%, 7%, un 33% vājāka nekā veseliem cilvēkiem.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem (65 - 80 g.v.) saksagliptīna AUC bija par aptuveni 60% lielāks, salīdzinot ar gados jaunākiem pacientiem (18 - 40 g.v.). Tam nav klīniskas nozīmes, tādēļ tikai vecuma dēļ šo zāļu devas pielāgošana nav nepieciešama.

Metformīns

Uzsūkšanās

Pēc metformīna perorālas lietošanas t_{max} tiek sasniegts 2,5 h. Veseliem indivīdiem absolūtā biopieejamība 500 mg metformīna tabletēm ir aptuveni 50-60%. Pēc perorālas lietošanas fēcēs konstatētā neabsorbētā daļa bija 20-30%.

Pēc perorālas lietošanas metformīna uzsūkšanās ir piesātināma un nepilnīga. Uzskata, ka metformīna uzsūkšanās farmakokinētika ir nelineāra. Lietojot metformīnu parastajās devās un ievērojot parasto lietošanas shēmu, līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 24-48 h laikā, un parasti tā ir zemāka par 1 $\mu\text{g/ml}$. Kontrolētos klīniskajos pētījumos metformīna maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) nepārsniedza 4 $\mu\text{g/ml}$, arī lietojot maksimālās devas.

Mijiedarbība ar uzturu

Pārtika samazina metformīna uzsūkšanās apjomu un nedaudz aizkavē to. Pēc 850 mg devas lietošanas novēroja par 40% zemāku maksimālo koncentrāciju plazmā, par 25% mazāku AUC un par 35 min ilgāku laiku, kādā tiek sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā. Šāda samazinājuma klīniskā nozīme nav zināma.

Izkliede

Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir niecīga. Metformīns nodalās eritrocītos. Maksimālā koncentrācija asinīs ir zemāka par maksimālo koncentrāciju plazmā, un tās tiek sasniegtas aptuveni vienādā laikā. Domājams, ka eritrocīti ir sekundārais izklijes telpa. Vidējais V_d svārstījās no 63 līdz 276 l.

Biotransformācija

Metformīns izdalās nemainītā veidā ar urīnu. Metabolīti cilvēkiem nav konstatēti.

Eliminācija

Metformīna renālais klīrens ir > 400 ml/min, kas liecina par to, ka metformīns tiek izvadīts glomerulārās filtrācijas un tubulārās sekrēcijas ceļā. Pēc perorālas zāļu devas lietošanas šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 6,5 h. Ja ir traucēta nieru funkcija, renālais klīrens ir samazināts proporcionāli kreatinīna klīrensam, un tādējādi paildzinās eliminācijas pusperiods, kā rezultātā palielinās metformīna koncentrācija plazmā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Saksagliptīna un metformīna vienlaicīga lietošana

Ar saksagliptīna un metformīna kombināciju veikts 3 mēnešus ilgs pētījums ar suņiem, kā arī embrija un augļa attīstības pētījums ar žurkām un trušiem.

Saksagliptīna un metformīna vienlaicīga lietošana grūsnām žurkām un trušiem organogēneses laikā nevienai no sugām nebija embrioletāla vai teratogēna; žurkām tika testētas devas, kuras deva tādu sistēmisko iedarbību, kas attiecīgi atbilda 100 un 10 reizu pārsniegtām maksimālajām ieteicamajām devām cilvēkiem (IDC; 5 mg saksagliptīna un 2000 mg metformīna), bet trušiem - 249 un 1,1 reizi pārsniegtām IDC. Žurkām nelielā attīstības toksicitāte aprobežojās ar palielinātu kavētas pārkaulošanās biežumu ("viļņotās ribas"); saistītā toksicitāte mātītei aprobežojās ar svāra

samazinājumu par 5-6% laikā no 13. līdz 18. gestācijas dienai un atbilstoši samazinātu uzņemtās barības apjomu. Trušiem daudzas mātītes vienlaicīgu lietošanu panesa slikti, kā rezultātā tika novēroti nāves gadījumi, mirstība vai spontānie aborti. Tomēr starp izdzīvojušajām mātītēm ar novērtējamām mazuļu metieniem toksicitāte mātītēm aprobežojās ar nedaudz mazāku svaru laikā no 21. līdz 29. gestācijas dienai; saistītā attīstības toksicitāte viņu mazuļu metienos aprobežojās ar augļa svara samazinājumu par 7% un kavētu augļa mēles kaula pārkaulošanos, ko novēroja reti.

Ar saksagliptīna un metformīna kombināciju tika veikts 3 mēnešus ilgs pētījums ar suņiem. Pie AUC iedarbības, kas attiecīgi 68 un 1,5 reizes pārsniedz saksagliptīna un metformīna IDC, toksicitāte kombinācijai netika novērota.

Ar Komboglyze ietilpstošo zāļu kombināciju nav veikti pētījumi dzīvniekiem, lai novērtētu kancerogēnēzi, mutaģenēzi vai fertilitātes traucējumus. Tālāk minētie dati ir balstīti uz atradēm atsevišķos saksagliptīna un metformīna pētījumos.

Saksagliptīns

Pēc mazu devu ievadīšanas makaka sugas mērķaķiem saksagliptīns izraisīja atgriezeniskus ādas bojājumus (krevelas, čūlas un nekrozes) uz ekstremitātēm (astes, pirkstiem, sēklinieku maisiņiem un/vai deguna) pie devām ≥ 3 mg/kg/dienā. Saksagliptīna un tā galvenā metabolīta līmenis, kurā nerodas bojājumi (NOEL – *no observed effect level*) attiecīgi ir 1 un 2 reizes augstāks nekā iedarbības līmenis cilvēkam, lietojot cilvēka ieteicamo (CID) devu 5 mg/dienā.

Ādas bojājumu klīniskā nozīme nav zināma, taču saksagliptīna klīniskos pētījumos cilvēkiem nav novērotas pērtiķu ādas bojājumiem atbilstošas klīniskās pārmaiņas.

Imunoloģiskas atrades, kas izpaužas kā minimāla, neprogresējoša, limfoīda liesas, limfmezglu un kaulu smadzeņu hiperplāzija bez nelabvēlīgām sekām, novērota visām pārbaudītajām sugām, ja zāļu iedarbība cilvēkam ieteicamo devu (CID) pārsniedza vismaz 7 reizes.

Suņiem saksagliptīns radīja toksiskas izpausmes kuņģa un zarnu traktā, tai skaitā asiņainus/gļotainus izkārnījumus un enteropātiju, lietojot lielas devas, un NOEL 4 un 2 reizes pārsniedza saksagliptīna un tā galvenā metabolīta iedarbības līmeni cilvēkam, lietojot CID.

Parastajos genotoksicitātes pētījumos *in vitro* un *in vivo* saksagliptīns nebija genotoksisks. Divus gadus ilgos kancerogenitātes pētījumos pelēm un žurkām netika novērots kancerogēns potenciāls.

Ievadot lielas devas, žurku tēviņiem un mātītēm novēroja ietekmi uz auglību, izraisot acīmredzamu toksicitāti. Saksagliptīns nebija teratogēns nevienā žurkām un trušiem vērtētā devā. Pēc lielu devu ievadīšanas žurkām, saksagliptīns mazināja augļa iegurņa kaulu pārkaulošanos (attīstības aizkavēšanās) un samazināja augļa ķermeņa masu (pie toksiskas ietekmes uz māti) un NOEL saksagliptīna un tā galvenajam metabolītam 303 un 30 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam, lietojot CID. Trušiem saksagliptīns izraisīja tikai niecīgas skeleta pārmaiņas, kas radās lietojot tikai mātītei toksiskas devas (saksagliptīna un tā galvenā metabolīta NOEL 158 un 224 reizes pārsniedza iedarbības līmeni cilvēkam, lietojot CID). Pre- un postnatālās attīstības pētījumā ar žurkām, saksagliptīns izraisīja samazinātu mazuļu ķermeņa masu, lietojot mātei toksiskas devas, kad saksagliptīna un tā galvenā metabolīta NOEL 488 un 45 reizes pārsniedza iedarbības līmeni cilvēkam, lietojot CID. Ietekme uz mazuļu ķermeņa masu sievišķā un vīrišķā dzimuma dzīvniekiem bija novērojama līdz atbilstoši 92. un 120. dienai pēc dzimšanas.

Metformīns

Neklīniskajos metformīna standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Povidons K30

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Komboglyze 2,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Polivinilspirts

Makrogols 3350

Titāna dioksīds (E171)

Talks (E553b)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Polivinilspirts

Makrogols 3350

Titāna dioksīds (E171)

Talks (E553b)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Apdrukas tinte

Šellaka

Indigokarmīna alumīnija laka (E132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alu/Alu blisteri.

Iepakojumu lielums: 14, 28, 56 un 60 apvalkotās tabletes neperforētos blisteros.

Vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 112 (2 kastītes pa 56) un 196 (7 kastītes pa 28) apvalkotās tabletes neperforētos blisteros.

60x1 apvalkotās tabletes perforētos blisteros ar vienu devu kontūrlīdzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Komboglyze 2,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

EU/1/11/731/001 28 apvalkotās tabletes
EU/1/11/731/002 56 apvalkotās tabletes
EU/1/11/731/003 60 apvalkotās tabletes
EU/1/11/731/004 112 (2 kastītes pa 56) apvalkotās tabletes
EU/1/11/731/005 196 (7 kastītes pa 28) apvalkotās tabletes
EU/1/11/731/006 60x1 apvalkotās tabletes
EU/1/11/731/013 14 apvalkotās tabletes

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

EU/1/11/731/007 28 apvalkotās tabletes
EU/1/11/731/008 56 apvalkotās tabletes
EU/1/11/731/009 60 apvalkotās tabletes
EU/1/11/731/010 112 (2 kastītes pa 56) apvalkotās tabletes
EU/1/11/731/011 196 (7 kastītes pa 28) apvalkotās tabletes
EU/1/11/731/012 60x1 apvalkotās tabletes
EU/1/11/731/014 14 apvalkotās tabletes

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 24. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 15. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu PSUR prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjauninātais RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Komboglyze 2,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
saxagliptin/metformin hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 2,5 mg saksagliptīna (hidrohlorīda veidā) un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums: 112 (2 kastītes pa 56) apvalkotām tabletēm

Vairāku kastīšu iepakojums: 196 (7 kastītes pa 28) apvalkotām tabletēm

60x1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/731/001 28 apvalkotās tabletes
EU/1/11/731/002 56 apvalkotās tabletes
EU/1/11/731/003 60 apvalkotās tabletes
EU/1/11/731/004 112 (2 kastītes pa 56) apvalkotām tabletēm
EU/1/11/731/005 196 (7 kastītes pa 28) apvalkotām tabletēm
EU/1/11/731/006 60x1 apvalkotā tablete
EU/1/11/731/013 14 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Komboglyze 2,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
saxagliptin/metformin hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 2,5 mg saksagliptīna (hidrohlorīda veidā) un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 apvalkotās tabletes, daļa no vairāku kastīšu iepakojuma, nedrīkst pārdot atsevišķi
28 apvalkotās tabletes, daļa no vairāku kastīšu iepakojuma, nedrīkst pārdot atsevišķi

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

19. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

20. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI (PERFORĒTI/NEPERFORĒTI)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Komboglyze 2,5 mg/850 mg tabletes
saxagliptin/metformin HCl

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
saxagliptin/metformin hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 2,5 mg saksagliptīna (hidrohlorīda veidā) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums: 112 (2 kastītes pa 56) apvalkotām tabletēm

Vairāku kastīšu iepakojums: 196 (7 kastītes pa 28) apvalkotām tabletēm

60x1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/731/007 28 apvalkotās tabletes
EU/1/11/731/008 56 apvalkotās tabletes
EU/1/11/731/009 60 apvalkotās tabletes
EU/1/11/731/010 112 (2 kastītes pa 56) apvalkotām tabletēm
EU/1/11/731/011 196 (7 kastītes pa 28) apvalkotām tabletēm
EU/1/11/731/012 60x1 apvalkotā tablete
EU/1/11/731/014 14 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
saxagliptin/metformin hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 2,5 mg saksagliptīna (hidrohlorīda veidā) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 apvalkotās tabletes, daļa no vairāku kastīšu iepakojuma, nedrīkst pārdot atsevišķi
28 apvalkotās tabletes, daļa no vairāku kastīšu iepakojuma, nedrīkst pārdot atsevišķi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI (PERFORĒTI/NEPERFORĒTI)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg tabletes
saxagliptin/metformin HCl

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Komboglyze 2,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes saxagliptin/metformin hydrochloride

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Komboglyze un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Komboglyze lietošanas
3. Kā lietot Komboglyze
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Komboglyze
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Komboglyze un kādam nolūkam tās lieto

Šīs zāles satur divas dažādas vielas, kuru nosaukumi ir:

saxagliptīns, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par DPP-4 inhibitoriem (dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitoriem), un metformīns, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par biguanīdiem.

Tās abas pieder zāļu grupai, ko dēvē par perorālajiem pret diabēta līdzekļiem.

Kādam nolūkam Komboglyze lieto

Šīs zāles lieto diabēta veida, ko sauc par “2. tipa diabētu”, ārstēšanai.

Kā Komboglyze darbojas

Saxagliptīns un metformīns kopīgi darbojas, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs. Tie paaugstina insulīna līmeni pēc ēšanas. Turklāt tie samazina organismā saražotā cukura daudzumu. Kopā ar diētu un fiziskajām aktivitātēm tas palīdz pazemināt cukura līmeni asinīs. Šīs zāles var lietot vienu pašu vai kopā ar pret diabēta zālēm, ieskaitot insulīnu.

Diabēta kontrolēšanai Jums tik un tā jāievēro diēta un jānodarbojas ar fiziskajām aktivitātēm - arī tad, kad lietojat šīs zāles. Tādēļ ir svarīgi turpināt ievērot ārsta vai medicīnas māsas sniegtos ieteikumus par diētu un fiziskajām aktivitātēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Komboglyze lietošanas

Nelietojiet Komboglyze šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret saxagliptīnu, metformīnu vai kādu citu (6.sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir smaga alerģija (paaugstināta jutība) pret jebkādam līdzīgām zālēm, kuras Jūs lietojat cukura līmeņa asinīs kontrolei.
Smagas alerģijas simptomi var būt:
 - nieze.
 - piepacelti sarkani ādas plankumi uz Jūsu ādas (nātrene).

- sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt elpošanu vai rīšanu.
- Ja Jums ir kādi no šiem simptomiem, pārtrauciet lietot šīs zāles un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai medicīnas māsu:
- ja Jums jebkad ir bijusi diabētiskā koma.
 - ja Jums ir nekontrolēts cukura diabēts, kas izpaužas, piemēram, ar smagu hiperglikēmiju (augstu glikozes līmeni asinīs), sliktu dūšu, vemšanu, caureju, strauju ķermeņa masas zudumu, laktacidozi (skatīt “Laktacidozes riski” tālāk) vai ketoacidozi. Ketoacidoze ir stāvoklis, kad asinīs uzkrājas vielas, kuras sauc par “ketonvielām”, un var sākties diabētiskā prekoma. Ketoacidozes simptomi ir sāpes vēderā, ātra un dziļa elpošana, miegainība vai neparasta augļu smarža elpā.
 - ja Jums ir smagi nieru vai aknu darbības traucējumi.
 - ja Jums nesen ir bijusi sirdslēkme vai ja Jums ir sirds mazspēja vai nopietni asinsrites vai elpošanas traucējumi, kas varētu būt sirdsdarbības traucējumu pazīme.
 - ja Jums ir smaga infekcija vai dehidratācija (organisms ir zaudējis šķidrumu).
 - ja Jūs barojat bērnu ar krūti (skatīt arī “Grūtniecība un zīdīšanas periods”).
 - ja Jūs lietojat alkoholu lielā daudzumā (katru dienu vai tikai laiku pa laikam) (lūdzam skatīt apakšpunktu “Komboglyze kopā ar alkoholu”).

Nelietojiet šīs zāles, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Ja šaubāties, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Laktacidozes riski

Komboglyze var izraisīt ļoti reti sastopamu, bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktacidozi, jo īpaši, ja Jūsu nieres nedarbojas pareizi. Laktacidozes risks paaugstinās arī nekontrolēta cukura diabēta, smagu infekciju, ilgstošas badošanās vai alkohola lietošanas, dehidratācijas (skatīt sīkāku informāciju tālāk) un aknu problēmu gadījumā, kā arī jebkuros medicīniskos stāvokļos, kuru gadījumā ir traucēta skābekļa piegāde kādai ķermeņa daļai (piemēram, smaga akūta sirds slimība). Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

Īslaicīgi pārtrauciet Komboglyze lietošanu, ja Jums ir stāvoklis, kas varētu būt saistīts ar dehidratāciju (nozīmīgu organisma atūdeņošanos), piemēram, smaga vemšana, caureja, drudzis, pārkaršana vai samazināta šķidruma uzņemšana. Konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

Pārtrauciet Komboglyze lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja Jums rodas kāds no laktacidozes simptomiem, jo šis stāvoklis var izraisīt komu.

Laktacidozes simptomi ietver:

- vemšanu,
- sāpes vēderā,
- muskuļu krampjus,
- vispārēju sliktu pašsajūtu ar izteiktu nogurumu,
- elpošanas grūtības,
- pazeminātu ķermeņa temperatūru un sirdsklauves.

Laktacidoze ir neatliekami ārstējams medicīniskais stāvoklis un jāārstē slimnīcā.

Pirms Komboglyze lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir 1. tipa diabēts (Jūsu organismā vispār neveidojas insulīns). Šīs zāles nedrīkst lietot šī stāvokļa ārstēšanai.
- Jums ir vai ir bijušas aizkuņģa dziedzerā slimības.
- lietojat insulīnu vai pretdiabēta zāles kā “sulfonilurīnvielas atvasinājumi”. Jūsu ārsts var vēlēties samazināt Jūsu insulīna vai sulfonilurīnvielas atvasinājuma devu, ja lietojat kādu no tiem kopā ar šīm zālēm, lai izvairītos no zema cukura līmeņa asinīs.
- Jums ir bijušas alerģiskas reakcijas pret jebkādam citām zālēm, kuras Jūs lietojat cukura līmeņa asinīs kontrolei.

- Jums ir traucēta organisma spēja pretoties infekcijām vai Jūs lietojat zāles, kas to varētu mazināt.
- Jums ir sirds mazspēja vai citi sirds mazspējas attīstības riska faktori, tādi kā nieru problēmas. Jūsu ārsts Jūs informēs par sirds mazspējas klīniskajām pazīmēm un simptomiem. Jums nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jūs izjūtat kādu no minētajiem simptomiem. Simptomi var būt pieaugošs elpas trūkums, straujš ķermeņa masas pieaugums un pēdu tūska (edēma), bet neaprobežojas tikai ar tiem.

Ja Jums ir nepieciešama liela apjoma ķirurģiska operācija, Jums ir jāpārtrauc lietot Komboglyze procedūras laikā un kādu laiku pēc tās. Jūsu ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Komboglyze.

Diabētiskie ādas bojājumi ir bieža diabēta komplikācija. Lietojot saksagliptīnu un noteiktas pret diabēta zāles, kas pieder pie tās pašas grupas kā saksagliptīns, novēroti izsitumi. Ievērojiet Jūsu ārsta vai medicīnas māsas ieteikumus par ādas un pēdu kopšanu. Sazinieties ar ārstu, ja uz ādas rodas pūslīši, jo tas var liecināt par stāvokli, ko sauc par bullozo pemfigoīdu. Ārsts var lūgt pārtraukt Komboglyze lietošanu.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai ja neesat pārliecināts), pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Nieru izmeklējumi vai pārbaudes

Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm, ārsts pārbaudīs Jūsu nieru darbību vismaz reizi gadā vai biežāk, ja esat gados vecāks cilvēks un/vai, ja Jums ir pavājināta nieru darbība.

Bērni un pusaudži

Komboglyze neiesaka lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Nav zināms, vai šīs zāles ir drošas un efektīvas, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Komboglyze

Ja Jums asinīs ir nepieciešams injicēt kontrastvielu, kas satur jodu, piemēram, saistībā ar rentģenu vai skenēšanu, Jums ir jāpārtrauc lietot Komboglyze pirms injekcijas vai injekcijas laikā. Jūsu ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Komboglyze.

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jums varētu būt nepieciešams veikt biežākus glikozes līmeņa noteikšanas un nieru darbības testus, vai arī Jūsu ārstam var rasties nepieciešamība pielāgot Komboglyze devu. It īpaši svarīgi ir pastāstīt par šādām zālēm:

- cimetidīns - zāles, kuras lieto kuņģa slimību ārstēšanai.
- ketokonazols - to lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai.
- bronhodilatatori (bēta-2 agonisti) - tos lieto astmas, ārstēšanai.
- diltiazems - to lieto augsta asinsspiediena gadījumā.
- rifampicīns - antibiotikas infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai.
- kortikosteroīdi - tos lieto iekaisuma ārstēšanai tādu slimību kā, piemēram, astmas un artrīta, gadījumā.
- karbamazepīns, fenobarbitāls vai fenitoīns - tos lieto lēkmju (krampju) kontrolēšanai vai ilgstošu sāpju gadījumā.
- zālēm, kas palielina urīna izdalīšanos (diurētiskajiem līdzekļiem).
- zālēm, ko lieto sāpju un iekaisuma ārstēšanai (NSPL un COX-2 inhibitoriem, piemēram, ibuprofēnu un celekoksibu).
- noteiktām zālēm augsta asinsspiediena ārstēšanai (AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru antagonistiem).

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai ja neesat pārliecināts), pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Komboglyze kopā ar alkoholu

Komboglyze terapijas laikā izvairieties no pārmērīgas alkohola lietošanas, jo tas var palielināt laktacidozes risku (skatīt sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet šīs zāles, ja esat grūtniece vai ja Jums varētu būt iestājusies grūtniecība. Tas ir tādēļ, ka zāles var ietekmēt bērnu.

Nelietojiet šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Tas ir tādēļ, ka metformīns cilvēkiem nelielā daudzumā nonāk mātes pienā.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Saksagliptīns vai metformīns nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Hipoglikēmija var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus vai veikt darbu bez droša kāju atbalsta, un pastāv arī hipoglikēmijas risks, lietojot šīs zāles kombinācijā ar zālēm, kas zināms, izraisa hipoglikēmiju, piemēram, insulīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu.

3. Kā lietot Komboglyze

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jūsu ārsts nozīmējis šīs zāles kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu, atcerieties lietot šīs zāles tieši tā, kā norādījis Jūsu ārsts, lai sasniegtu labākus rezultātus Jūsu veselībai.

Cik daudz zāļu lietot

- Šo zāļu tablešu daudzums, kas Jums ir jālieto var mainīties atkarībā no Jūsu stāvokļa un pašlaik lietotās metformīna devas un/vai atsevišķi lietotu saksagliptīna un metformīna tablešu skaita. Ārsts Jums pateiks, kāda tieši Komboglyze deva Jums ir jālieto.
 - Ieteicamā deva ir viena tablete divas reizes dienā.
- Ja Jums ir pavājināta nieru darbība, ārsts var parakstīt mazāku devu.

Kā lietot šīs zāles

- Šīs zāles jālieto iekšķīgi.
- Lietojiet ēdienreizi laikā, lai mazinātu gremošanas traucējumu iespējamību.

Diēta un fiziskās aktivitātes

Diabēta kontrolēšanai Jums tik un tā jāievēro diēta un jānodarbojas ar fiziskajām aktivitātēm — arī tad, kad lietojat šīs zāles. Tādēļ ir svarīgi turpināt ievērot ārsta vai medicīnas māsas sniegtos ieteikumus par diētu un fiziskajām aktivitātēm. Jo īpaši šo zāļu lietošanas laikā Jums tas jāturpina, ja ievērojat diabētisko diētu ķermeņa masas kontrolēšanai.

Ja esat lietojis Komboglyze vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis šīs zāles tabletes vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Komboglyze

- Ja esat aizmirsis vienu šo zāļu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja ir pienācis laiks lietot nākamo devu, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu parastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu šo zāļu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Komboglyze

Turpiniet lietot šīs zāles, līdz ārsts Jums norāda pārtraukt to darīt. Tas vajadzīgs tādēļ, lai saglabātu cukura līmeņa asinīs kontroli.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Jums jāpārtrauc Komboglyze lietošana un nekavējoties jāsazinās ar ārstu, ja novērojat kādu no minētajām nopietnajām blakusparādībām:

- Komboglyze var izraisīt ļoti retu (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem), bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par **laktacidozi** (skatīt sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"). Ja tas notiek, **pārtrauciet Komboglyze lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu**, jo laktacidoze var izraisīt komu;
- **stipras un pastāvīgas sāpes vēderā** (kunga apvidū), kas var sasniegt muguru, tāpat kā slikta dūša un vemšana, jo tās var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma pazīmes (pankreatīts).

Jums jāsazinās ar savu ārstu, ja novērojat sekojošas blakusparādības:

- stipras locītavu sāpes.

Citas Komboglyze blakusparādības var būt šādas:

Bieži (var skart 1 no 10 pacientiem)

- galvassāpes;
- muskuļu sāpes (mialģija);
- vemšana vai gremošanas traucējumi (dispepsija);
- urīnceļu infekcija;
- augšējo elpceļu infekcija;
- deguna vai rīkles iekaisums, piemēram, saaukstēšanās vai kakla iekaisums;
- kuņģa iekaisums (gastrīts) vai zarnu iekaisums, kura cēlonis dažkārt ir infekcija (gastroenterīts);
- deguna blakusdobumu infekcija, dažkārt kopā ar sāpēm un pilnuma sajūtu aiz vaigiem un acīm (sinusīts);
- gāzu uzkrāšanās;
- reibonis;
- nogurums (nespēks).

Retāk (var skart 1 no 100 pacientiem)

- locītavu sāpes (artralģija);
- grūtības panākt vai saglabāt erekciju (erektīlā disfunkcija).

Blakusparādības, lietojot tikai saksagliptīnu, ir šādas:

Bieži

- reibonis;
- nogurums (nespēks).

Blakusparādības, lietojot tikai saksagliptīnu vai zāļu kombinācijas ar to, ir šādas:

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- aizcietējumi;
- pūslīšu veidošanās uz ādas (bullozais pemfigoīds).

Lietojuot saksagliptīnu vai zāļu kombinācijas ar to, dažiem pacientiem nedaudz samazinājās viena veida leukocītu (limfocītu) skaits, kas noteikts, veicot asins analīzes. Ir dažu pacientu ziņojumi par izsitumiem un ādas reakcijām (paaugstinātu jutību), lietojuot saksagliptīnu.

Pēc reģistrācijas periodā, lietojuot saksagliptīnu, ziņots arī par papildu nevēlamām blakusparādībām, kas ietver: nopietnas alerģiskas reakcijas (anafilaksi), sejas, lūpu, mēles un rīkles tūsku, kas var apgrūtināt elpošanu un rīšanu. Ja Jums ir alerģiska reakcija, pārtrauciet lietot šīs zāles un nekavējoties zvaniet ārstam. Ārsts varētu Jums nozīmēt zāles alerģijas ārstēšanai un citas zāles diabēta ārstēšanai.

Ziņots par aizkuņģa dziedzera iekaisuma (pankreatīta) gadījumiem (biežums noteikts – reti). Pankreatīts var būt nopietna, dzīvībai bīstama slimība. Ja Jums rodas stipras un ilgstošas sāpes vēderā, ar vemšanu vai bez tās, sazinieties ar savu ārstu, jo Jums varētu būt pankreatīts.

Blakusparādības, lietojot tikai metformīnu, ir šādas:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā vienam no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša, vemšana;
- caureja vai vēdersāpes;
- ēstgribas zudums.

Bieži

- metāliska garša mutē;
- pazemināts vai zems B₁₂ vitamīna līmenis asinīs (simptomi var būt ārkārtējs nogurums (nespēks), sāpīga un sarkana mēle (glosīts), tirpšana un durstīšana (parestēzija) vai bāla vai dzeltena āda). Jūsu ārsts var organizēt dažus testus, lai noskaidrotu jūsu simptomu cēloni, jo dažus no tiem var izraisīt arī diabēts vai citas nesaistītas veselības problēmas.

Ļoti reti

- aknu darbības traucējumi (hepatīts);
- ādas apsārtums (izsitumi) vai nieze.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#)*. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Komboglyze

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kartona kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Nelietojiet šīs zāles, ja iepakojums ir bojāts vai redzamas pazīmes, kas liecina par iepakojuma atvēršanu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Komboglyze satur

Aktīvās vielas ir saksagliptīns un metformīna hidrohlorīds.

Katra apvalkotā tablete satur 2,5 mg saksagliptīna (hidrohlorīda veidā) un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

Citas sastāvdaļas ir:

- Tabletes kodols: povidons K30, magnija stearāts.
- Tabletes apvalks: polivinilspirts, makrogols 3350, titāna dioksīds (E171), talks (E553b), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

- Apdrukas tinte apdrukai: šellaka, indigokarmīna alumīnija laka (E132).

Komboglyze ārējais izskats un iepakojums

- Komboglyze 2,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes ("tabletes") ir gaiši brūnas līdz brūnas, apaļas tabletes ar zilas krāsas uzdruku "2.5/850" vienā pusē un "4246" otrā pusē.
- Komboglyze ir pieejams alumīnija folijas blisteru iepakojumā. Iepakojumu lielums: 14, 28, 56, un 60 apvalkotās tabletes neperforētos blisteros, vairāku kastīšu iepakojumā, kas satur 112 (2 kastītes pa 56) un 196 (7 kastītes pa 28) apvalkotās tabletes neperforētos blisteros un iepakojumu lielums: 60x1 apvalkotās tabletes perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotāji

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 22 874 35 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes saxagliptin/metformin hydrochloride

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Komboglyze un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Komboglyze lietošanas
3. Kā lietot Komboglyze
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Komboglyze
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Komboglyze un kādam nolūkam tās lieto

Šīs zāles satur divas dažādas vielas, kuru nosaukumi ir:

saksagliptīns, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par DPP-4 inhibitoriem (dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitoriem), un metformīns, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par biguanīdiem.

Tās abas pieder zāļu grupai, ko dēvē par perorālajiem pret diabēta līdzekļiem.

Kādam nolūkam Komboglyze lieto

Šīs zāles lieto diabēta veida, ko sauc par “2. tipa diabētu”, ārstēšanai.

Kā Komboglyze darbojas

Saksagliptīns un metformīns kopīgi darbojas, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs. Tie paaugstina insulīna līmeni pēc ēšanas. Turklāt tie samazina organismā saražotā cukura daudzumu. Kopā ar diētu un fiziskajām aktivitātēm tas palīdz pazemināt cukura līmeni asinīs. Šīs zāles var lietot vienu pašu vai kopā ar pret diabēta zālēm, ieskaitot insulīnu.

Diabēta kontrolēšanai Jums tik un tā jāievēro diēta un jānodarbojas ar fiziskajām aktivitātēm — arī tad, kad lietojat šīs zāles. Tādēļ ir svarīgi turpināt ievērot ārsta vai medicīnas māsas sniegtos ieteikumus par diētu un fiziskajām aktivitātēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Komboglyze lietošanas

Nelietojiet Komboglyze šādos gadījumos:

- Ja Jums ir alerģija pret saksagliptīnu, metformīnu vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga alerģija (paaugstināta jutība) pret jebkādam līdzīgām zālēm, kuras Jūs lietojat cukura līmeņa asinīs kontrolei.
Smagas alerģijas simptomi var būt:
 - nieze;
 - piepacelti sarkani ādas plankumi uz Jūsu ādas (nātrene);
 - sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt elpošanu vai rīšanu.

Ja Jums ir kādi no šiem simptomiem, pārtrauciet lietot šīs zāles un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai medicīnas māsu.

- ja Jums jebkad ir bijusi diabētiskā koma;
- ja Jums ir nekontrolēts cukura diabēts, kas izpaužas, piemēram, ar smagu hiperglikēmiju (augstu glikozes līmeni asinīs), sliktu dūšu, vemšanu, caureju, strauju ķermeņa masas zudumu, laktacidozi (skatīt “Laktacidozes riski” tālāk) vai ketoacidozi. Ketoacidoze ir stāvoklis, kad asinīs uzkrājas vielas, kuras sauc par “ketonvielām”, un var sākties diabētiskā prekoma. Ketoacidozes simptomi ir sāpes vēderā, ātra un dziļa elpošana, miegainība vai neparasta augļu smarža elpā;
- ja Jums ir smagi nieru vai aknu darbības traucējumi;
- ja Jums nesen ir bijusi sirdslēkme vai ja Jums ir sirds mazspēja vai nopietni asinsrites vai elpošanas traucējumi, kas varētu būt sirdsdarbības traucējumu pazīme;
- ja Jums ir smaga infekcija vai dehidratācija (organisms ir zaudējis šķidrumu);
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti (skatīt arī “Grūtniecība un zīdīšanas periods”);
- ja Jūs lietojat alkoholu lielā daudzumā (katru dienu vai tikai laiku pa laikam) (lūdzam skatīt apakšpunktu “Komboglyze kopā ar alkoholu”).

Nelietojiet šīs zāles, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Ja šaubāties, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Laktacidozes riski

Komboglyze var izraisīt ļoti reti sastopamu, bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktacidozi, jo īpaši, ja Jūsu nieres nedarbojas pareizi. Laktacidozes risks paaugstinās arī nekontrolēta cukura diabēta, smagu infekciju, ilgstošas badošanās vai alkohola lietošanas, dehidratācijas (skatīt sīkāku informāciju tālāk) un aknu problēmu gadījumā, kā arī jebkuros medicīniskos stāvokļos, kuru gadījumā ir traucēta skābekļa piegāde kādai ķermeņa daļai (piemēram, smaga akūta sirds slimība).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

Īslaicīgi pārtrauciet Komboglyze lietošanu, ja Jums ir stāvoklis, kas varētu būt saistīts ar dehidratāciju (nozīmīgu organisma atūdeņošanos), piemēram, smaga vemšana, caureja, drudzis, pārkaršana vai samazināta šķidruma uzņemšana. Konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

Pārtrauciet Komboglyze lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja Jums rodas kāds no laktacidozes simptomiem, jo šis stāvoklis var izraisīt komu.

Laktacidozes simptomi ietver:

- vemšanu,
- sāpes vēderā,
- muskuļu krampjus,
- vispārēju sliktu pašsajūtu ar izteiktu nogurumu,
- elpošanas grūtības,
- pazeminātu ķermeņa temperatūru un sirdsklauves.

Laktacidoze ir neatliekami ārstējams medicīnisks stāvoklis un jāārstē slimnīcā.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir 1. tipa diabēts (Jūsu organismā vispār neveidojas insulīns). Šīs zāles nedrīkst lietot šī stāvokļa ārstēšanai.
- Jums ir vai ir bijušas aizkuņģa dziedzera slimības.
- lietojat insulīnu vai pretdiabēta zāles kā “sulfonilurīnvielas atvasinājumi”. Jūsu ārsts var vēlēties samazināt Jūsu insulīna vai sulfonilurīnvielas atvasinājuma devu, ja lietojat kādu no tiem kopā ar šīm zālēm, lai izvairītos no zema cukura līmeņa asinīs.
- Jums ir bijušas alerģiskas reakcijas pret jebkādam citām zālēm, kuras Jūs lietojat cukura līmeņa asinīs kontrolei.
- Jums ir traucēta organisma spēja pretoties infekcijām vai Jūs lietojat zāles, kas to varētu mazināt.

- Jums ir sirds mazspēja vai citi sirds mazspējas attīstības riska faktori, tādi kā nieru problēmas. Jūsu ārsts Jūs informēs par sirds mazspējas klīniskajām pazīmēm un simptomiem. Jums nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jūs izjūtat kādu no minētajiem simptomiem. Simptomi var būt elpas trūkums, straujš svara pieaugums un pēdu tūska (edēma).

Ja Jums ir nepieciešama liela apjoma ķirurģiska operācija, Jums ir jāpārtrauc lietot Komboglyze procedūras laikā un kādu laiku pēc tās. Jūsu ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Komboglyze.

Diabētiskie ādas bojājumi ir bieža diabēta komplikācija. Lietojot saksagliptīnu un noteiktas pret diabēta zāles, kas pieder pie tās pašas grupas kā saksagliptīns, novēroti izsitumi. Ievērojiet Jūsu ārsta vai medicīnas māsas ieteikumus par ādas un pēdu kopšanu. Sazinieties ar ārstu, ja uz ādas rodas pūslīši, jo tas var liecināt par stāvokli, ko sauc par bullozo pemfigoīdu. Ārsts var lūgt pārtraukt Komboglyze lietošanu.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai ja neesat pārliecināts), pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Nieru izmeklējumi vai pārbaudes

Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm, ārsts pārbaudīs Jūsu nieru darbību vismaz reizi gadā vai biežāk, ja esat gados vecāks cilvēks un/vai, ja Jums ir pavājināta nieru darbība.

Bērni un pusaudži

Komboglyze neiesaka lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Nav zināms, vai šīs zāles ir drošas un efektīvas, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Komboglyze

Ja Jums asinīs ir nepieciešams injicēt kontrastvielu, kas satur jodu, piemēram, saistībā ar rentģenu vai skenēšanu, Jums ir jāpārtrauc lietot Komboglyze pirms injekcijas vai injekcijas laikā. Jūsu ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Komboglyze.

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jums varētu būt nepieciešams veikt biežākus glikozes līmeņa noteikšanas un nieru darbības testus, vai arī Jūsu ārstam var rasties nepieciešamība pielāgot Komboglyze devu. It īpaši svarīgi ir pastāstīt par šādām zālēm:

- cimetidīns - zāles, kuras lieto kuņģa slimību ārstēšanai;
- ketokonazols - to lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- bronhodilatatori (bēta-2 agonisti) - tos lieto astmas, ārstēšanai;
- diltiazems - to lieto augsta asinsspiediena gadījumā;
- rifampicīns - antibiotikas infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai;
- kortikosteroīdi - tos lieto iekaisuma ārstēšanai tādu slimību kā, piemēram, astmas un artrīta, gadījumā;
- karbamazepīns, fenobarbitāls vai fenitoīns - tos lieto lēkmju (krampju) kontrolēšanai vai ilgstošu sāpju gadījumā;
- zālēm, kas palielina urīna izdalīšanos (diurētiskajiem līdzekļiem),
- zālēm, ko lieto sāpju un iekaisuma ārstēšanai (NSPL un COX-2 inhibitoriem, piemēram, ibuprofēnu un celekoksibu),
- noteiktām zālēm augsta asinsspiediena ārstēšanai (AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru antagonistiem).

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai ja neesat pārliecināts), pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Komboglyze kopā ar alkoholu

Komboglyze terapijas laikā izvairieties no pārmērīgas alkohola lietošanas, jo tas var palielināt laktacidozes risku (skatīt sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet šīs zāles, ja esat grūtniece vai ja Jums varētu būt iestājusies grūtniecība. Tas ir tādēļ, ka zāles var ietekmēt bērnu.

Nelietojiet šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Tas ir tādēļ, ka metformīns cilvēkiem nelielā daudzumā nonāk mātes pienā.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Saksagliptīns vai metformīns nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Hipoglikēmija var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus vai veikt darbu bez droša kāju atbalsta, un pastāv arī hipoglikēmijas risks, lietojot šīs zāles kombinācijā ar zālēm, kas zināms, izraisa hipoglikēmiju, piemēram, insulīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu.

3. Kā lietot Komboglyze

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jūsu ārsts nozīmējis šīs zāles kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu, atcerieties lietot šīs zāles tieši tā, kā norādījis Jūsu ārsts, lai sasniegtu labākus rezultātus Jūsu veselībai.

Cik daudz zāļu lietot

- Šo zāļu tablešu daudzums, kas Jums ir jālieto var mainīties atkarībā no Jūsu stāvokļa un pašlaik lietotās metformīna devas un/vai atsevišķi lietotu saksagliptīna un metformīna tablešu skaita. Ārsts Jums pateiks, kāda tieši šo zāļu deva Jums ir jālieto.
- Ieteicamā deva ir viena tablete divas reizes dienā.

Ja Jums ir pavājināta nieru darbība, ārsts var parakstīt mazāku devu.

Kā lietot šīs zāles

- Šīs zāles jālieto iekšķīgi.
- Lietojiet ēdienreīžu laikā, lai mazinātu gremošanas traucējumu iespējamību.

Diēta un fiziskās aktivitātes

Diabēta kontrolēšanai Jums tik un tā jāievēro diēta un jānodarbojas ar fiziskajām aktivitātēm — arī tad, kad lietojat šīs zāles. Tādēļ ir svarīgi turpināt ievērot ārsta vai medicīnas māsas sniegtos ieteikumus par diētu un fiziskajām aktivitātēm. Jo īpaši šo zāļu lietošanas laikā Jums tas jāturpina tādā gadījumā, ja ievērojat diabētisko diētu ķermeņa masas kontrolēšanai.

Ja esat lietojis Komboglyze vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Komboglyze tabletes vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties slimnīcu. Paņemiet līdzī zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Komboglyze

- Ja esat aizmirsis vienu šo zāļu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja ir pienācis laiks lietot nākamo devu, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu parastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu šo zāļu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Komboglyze

Turpiniet lietot šīs zāles, līdz ārsts Jums norāda pārtraukt to darīt. Tas vajadzīgs tādēļ, lai saglabātu cukura līmeņa asinīs kontroli.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Jums jāpārtrauc šo zāļu lietošana un nekavējoties jāsaazinās ar ārstu, ja novērojat kādu no minētajām nopietnajām blakusparādībām:

- Komboglyze var izraisīt ļoti retu (var rasties līdz 1 lietotājam no 10 000), bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par **laktacidozi** (skatīt sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"). Ja tas notiek, **pārtrauciet Komboglyze lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu**, jo laktacidoze var izraisīt komu;
- **stipras un pastāvīgas sāpes vēderā** (kungā apvidū), kas var sasniegt muguru, tāpat kā slikta dūša un vemšana, jo tās var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma pazīmes (pankreatīts).

Jums jāsaazinās ar savu ārstu, ja novērojat sekojošas blakusparādības:

- stipras locītavu sāpes.

Citas Komboglyze blakusparādības var būt šādas:

Bieži (var skart 1 no 10 pacientiem)

- galvassāpes;
- muskuļu sāpes (mialģija);
- vemšana vai gremošanas traucējumi (dispepsija);
- urīnceļu infekcija;
- augšējo elpceļu infekcija;
- deguna vai rīkles iekaisums, piemēram, saaukstēšanās vai kakla iekaisums;
- kuņģa iekaisums (gastrīts) vai zarnu iekaisums, kura cēlonis dažkārt ir infekcija (gastroenterīts);
- deguna blakusdobumu infekcija, dažkārt kopā ar sāpēm un pilnuma sajūtu aiz vaigiem un acīm (sinusīts).
- gāzu uzkrāšanās;
- reibonis;
- nogurums (nespēks).

Retāk (var skart 1 no 100 pacientiem)

- locītavu sāpes (artralģija);
- grūtības panākt vai saglabāt erekciju (erektilā disfunkcija).

Blakusparādības, lietojot tikai saksagliptīnu, ir šādas:

Bieži

- reibonis;
- nogurums (nespēks).

Blakusparādības, lietojot tikai saksagliptīnu vai zāļu kombinācijas ar to, ir šādas:

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- aizcietējumi;
- pūslīšu veidošanās uz ādas (bullozais pemfigoīds).

Lietojo saksagliptīnu vai zāļu kombinācijas ar to, dažiem pacientiem nedaudz samazinājās viena veida leikocītu (limfocītu) skaits, kas noteikts, veicot asins analīzes. Ir dažu pacientu ziņojumi par izsitumiem un ādas reakcijām (paaugstinātu jutību), lietojot saksagliptīnu.

Pēc reģistrācijas periodā, lietojot saksagliptīnu, ziņots arī par papildu nevēlamām blakusparādībām, kas ietver: nopietnas alerģiskas reakcijas (anafilaksi), sejas, lūpu, mēles un rīkles tūsku, kas var apgrūtināt elpošanu un rīšanu. Ja Jums ir alerģiska reakcija, pārtrauciet lietot šīs zāles un nekavējoties zvaniet ārstam. Ārsts varētu Jums nozīmēt zāles alerģijas ārstēšanai un citas zāles diabēta ārstēšanai.

Ziņots par aizkuņģa dziedzera iekaisuma (pankreatīta) gadījumiem (biežums noteikts – reti). Pankreatīts var būt nopietna, dzīvībai bīstama slimība. Ja Jums rodas stipras un ilgstošas sāpes vēderā, ar vemšanu vai bez tās, sazinieties ar savu ārstu, jo Jums varētu būt pankreatīts.

Blakusparādības, lietojot tikai metformīnu, ir šādas:

Ļoti bieži (var skart 1 no 10 pacientiem)

- slikta dūša, vemšana;
- caureja vai vēdersāpes;
- ēstgribas zudums.

Bieži

- metāliska garša mutē;
- pazemināts vai zems B₁₂ vitamīna līmenis asinīs (simptomi var būt ārkārtējs nogurums (nespēks), sāpīga un sarkana mēle (glosīts), tirpšana un durstīšana (parestēzija) vai bāla vai dzeltena āda). Jūsu ārsts var noorganizēt dažus testus, lai noskaidrotu jūsu simptomu cēloni, jo dažus no tiem var izraisīt arī diabēts vai citas nesaistītas veselības problēmas.

Ļoti reti

- aknu darbības traucējumi (hepatīts);
- ādas apsārtums (izsitumi) vai nieze.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#)*. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Komboglyze

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kartona kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nelietojiet šīs zāles, ja iepakojums ir bojāts vai redzamas pazīmes, kas liecina par iepakojuma atvēršanu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Komboglyze satur

Aktīvās vielas ir saksagliptīns un metformīna hidrohlorīds.

Katra apvalkotā tablete satur 2,5 mg saksagliptīna (hidrohlorīda veidā) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

Citas sastāvdaļas ir:

- Tabletes kodols: povidons K30, magnija stearāts.
- Tabletes apvalks: polivinilspirts, makrogols 3350, titāna dioksīds (E171), talks (E553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).
- Apdrukātais tinte apdrukai: šellaka, indigokarmīna alumīnija laka (E132).

Komboglyze ārējais izskats un iepakojums

- Komboglyze 2,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes ("tabletes") ir bāli dzeltenas līdz gaiši dzeltenas, ovālas tabletes ar zilās krāsas uzdruku "2.5/1000" vienā pusē un "4247" otrā pusē.
- Komboglyze ir pieejams alumīnija folijas blisteru iepakojumā. Iepakojumu lielums: 14, 28, 56 un 60 apvalkotās tabletes neperforētos blisteros, vairāku kastīšu iepakojumā, kas satur 112 (2 kastītes pa 56) un 196 (7 kastītes pa 28) apvalkotās tabletes neperforētos blisteros un iepakojumu lielums 60x1 apvalkotā tablete perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotāji

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 22 874 35 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>