

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 2,5 mg saxagliptin (som hydroklorid) och 850 mg metforminhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ljusbruna till bruna, bikonvexa, runda, filmdragerade tabletter med ”2,5/850” tryckt på ena sidan och ”4246” tryckt på den andra sidan med blått bläck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Komboglyze är avsett som tillägg till kost och motion för att förbättra glykemisk kontroll hos vuxna patienter från 18 års ålder med diabetes mellitus typ 2, som inte uppnår tillräcklig glykemisk kontroll med enbart maximal tolererbar dos av metformin eller som redan behandlas med en kombination av saxagliptin och metformin i separata tabletter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För patienter som inte uppnår tillräcklig glykemisk kontroll med maximal tolererad dos av metformin som monoterapi

Patienter som inte uppnår tillräcklig glykemisk kontroll med enbart metformin bör få en dos av Komboglyze motsvarande den totala dagliga dosen av saxagliptin 5 mg, givet som 2,5 mg två gånger dagligen, plus den dos av metformin som de redan tar.

För patienter som byter från separata tabletter med saxagliptin och metformin

Patienter som byter från separata tabletter med saxagliptin och metformin bör få de doser av saxagliptin och metformin som de redan tar.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion. Komboglyze ska inte användas hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Komboglyze ska inte användas hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Äldre (≥65 år)

Eftersom metformin och saxagliptin utsöndras via njurarna, ska Komboglyze användas med försiktighet hos äldre. Övervakning av njurfunktionen är nödvändig för att förhindra metforminassocierad laktacidosis, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.3 och 4.4). Erfarenheten av saxagliptin hos patienter som är 75 år och äldre är mycket begränsad och försiktighet bör iaktas när denna population behandlas (se även avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Komboglyze för barn från födseln till <18 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Komboglyze ska ges två gånger dagligen i samband med måltider för att minska de gastrointestinala biverkningar som är förknippade med metformin.

4.3 Kontraindikationer

Komboglyze är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne, eller anamnes med allvarlig överkänslighetsreaktion, däribland anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock och angioödem, mot någon dipeptidylpeptidas-4 (DPP4)-hämmare (se avsnitt 4.4 och 4.8).
- diabetisk ketoacidosis, diabetisk prekoma
- måttligt och gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <60 ml/min) (se avsnitt 4.4)
- akuta tillstånd som kan förändra njurfunktionen, såsom:
 - dehydrering
 - svår infektion
 - chock
- akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi, såsom:
 - hjärt- eller andningssvikt
 - nyligen genomgången myokardinfarkt
 - chock
- nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2)
- akut alkoholförgiftning, alkoholism (se avsnitt 4.5)
- amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Komboglyze ska inte användas hos patienter med diabetes mellitus typ 1 för behandling av diabetisk ketoacidosis.

Pankreatit

Vid erfarenhet efter lansering av saxagliptin har det förekommit spontant rapporterade biverkningar i form av akut pankreatit. Patienterna ska informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit: ihållande, svår magsmärta. Det har observerats att pankreatiten försvinner efter att behandling med saxagliptin har avbrutits. Om pankreatit misstänks, ska behandling med Komboglyze och andra potentiellt misstänkta läkemedel avbrytas.

Laktacidosis

Laktacidosis är en mycket sällsynt, men allvarlig (hög dödlighet om inte behandling sätts in omedelbart), metabolisk komplikation som kan uppträda på grund av ackumulering av metformin, som är ett innehållsämne i Komboglyze. Rapporterade fall av laktacidosis hos patienter som behandlats med metformin har främst inträffat hos diabetespatienter med signifikant njursvikt. Förekomsten av laktacidosis kan och bör reduceras genom att utvärdera även andra associerade riskfaktorer såsom dåligt kontrollerad diabetes, ketosis, långvarig fasta, överdrivet alkoholintag, leverinsufficiens och tillstånd som är förknippade med hypoxi.

Diagnos

Laktacidosis karakteriseras av acidotisk dyspné, buksmärta och hypotermi följt av koma. Diagnostiska laboratorieresultat är sänkt pH i blodet, laktatnivåer i plasma över 5 mmol/l och ett ökat anjongap och

ökad laktat/pyruvat-kvot. Om metabolisk acidosis misstänks, ska behandlingen med läkemedlet avbrytas och patienten läggas in på sjukhus omedelbart (se avsnitt 4.9).

Njurfunktion

Eftersom metformin utsöndras via njurarna ska kreatininkoncentrationerna i serum bestämmas regelbundet:

- minst en gång per år hos patienter med normal njurfunktion
- minst två till fyra gånger per år hos patienter med kreatininnivåer i serum vid eller över den övre normalgränsen och hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion hos äldre patienter är vanligt och asymtomatiskt. Särskild försiktighet bör iaktas i situationer där njurfunktionen kan försämrats, till exempel när blodtryckssänkande eller diuretisk behandling påbörjas eller när behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) påbörjas.

Kirurgi

Eftersom Komboglyze innehåller metformin, ska behandlingen avbrytas 48 timmar före elektiv kirurgi med allmän, spinal- eller epiduralanestesi. Behandling med Komboglyze ska vanligtvis inte återinsättas förrän 48 timmar efter kirurgi och först efter att njurfunktionen har utvärderats på nytt och funnits vara normal.

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid radiologiska undersökningar kan leda till njursvikt och har associerats med laktacidosis hos patienter som behandlats med metformin. Behandling med Komboglyze måste därför avbrytas före eller vid tidpunkten för undersökningen och inte återinsättas förrän 48 timmar därefter, och först efter att njurfunktionen har utvärderats på nytt och funnits vara normal (se avsnitt 4.5).

Hudbesvär

Ulcerösa och nekrotiska hudlesjoner har rapporterats på extremiteter hos apa i icke-kliniska toxikologiska studier på saxagliptin (se avsnitt 5.3). Även om inte någon ökad förekomst av hudlesjoner observerades i kliniska prövningar, finns det begränsad erfarenhet hos patienter med diabetiska hudkomplikationer. I rapporter efter godkännandet har hudutslag beskrivits i klassen DPP-4-hämmare. Hudutslag är också känt som en biverkning av saxagliptin (se avsnitt 4.8). I enlighet med rutinvård av diabetespatienter rekommenderas därför övervakning av hudbesvär såsom blåsor, sår eller utslag.

Överkänslighetsreaktioner

Eftersom Komboglyze innehåller saxagliptin ska det inte användas till patienter som har haft någon allvarlig överkänslighetsreaktion mot en dipeptidylpeptidas-4 (DPP4)-hämmare.

Vid erfarenhet efter lansering, omfattande spontana rapporter och kliniska prövningar, har följande biverkningar rapporterats vid användning av saxagliptin: allvarliga överkänslighetsreaktioner, däribland anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock och angioödem. Om en allvarlig överkänslighetsreaktion mot saxagliptin misstänks, avbryt behandlingen med Komboglyze, utvärdera andra möjliga orsaker till händelsen och sätt in alternativ diabetesbehandling (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Förändrad klinisk status hos patienter med tidigare kontrollerad typ 2-diabetes

Eftersom Komboglyze innehåller metformin ska en patient med typ 2-diabetes som tidigare var välkontrollerad med Komboglyze och som utvecklar onormala laboratorievärden eller klinisk sjukdom (särskilt vag och dåligt definierad sjukdom) omedelbart utvärderas med avseende på tecken på ketoacidosis eller laktacidosis. Utvärderingen bör omfatta elektrolyter och ketoner i serum, blodglukos och, om det är indicerat, pH i blodet, laktat-, pyruvat- och metforminnivåer. Om någon form av acidosis uppstår, måste Komboglyze omedelbart sättas ut och andra lämpliga korrigerande åtgärder vidtas.

Äldre patienter

Erfarenheten från patienter som är 75 år och äldre är mycket begränsad med saxagliptin och försiktighet bör iakttas vid behandling av denna population (se även avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt immunförsvar

Patienter med nedsatt immunförsvar, såsom patienter som har genomgått organtransplantation eller patienter som diagnostiserats med humant immunbristsyndrom, har inte studerats i saxagliptins kliniska program. Därför har effekt- och säkerhetsprofilen för saxagliptin hos dessa patienter inte fastställts.

Användning tillsammans med potenta CYP3A4-inducerare

Användning av CYP3A4-inducerare såsom karbamazepin, dexametason, fenobarbital, fenytoin och rifampicin kan minska den glykemiskt sänkande effekten av saxagliptin (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av flera doser av saxagliptin (2,5 mg två gånger dagligen) och metformin (1 000 mg två gånger dagligen) gav inte någon väsentlig förändring av farmakokinetiken för varken saxagliptin eller metformin hos patienter med typ 2-diabetes.

Det har inte genomförts några formella interaktionsstudier med Komboglyze. Följande uppgifter återger den tillgängliga informationen för de enskilda aktiva substanserna.

Saxagliptin

De kliniska data som beskrivs nedan tyder på att risken för kliniskt betydelsefulla interaktioner med samtidigt administrerade läkemedel är låg.

Saxagliptins metabolism medieras främst av cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Saxagliptin och dess huvudmetabolit hämmade varken CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4, och inducerade inte heller CYP1A2, 2B6, 2C9 eller 3A4 i *in vitro*-studier. I studier utförda på friska frivilliga försökspersoner förändrades inte farmakokinetiken för saxagliptin eller dess huvudmetabolit på något betydelsefullt sätt av metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoxin, simvastatin, omeprazol, antacida eller famotidin. Saxagliptin gav inte heller någon väsentlig förändring av farmakokinetiken för metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoxin, simvastatin, diltiazem eller ketokonazol.

Samtidig administrering av saxagliptin och den måttliga CYP3A4/5-hämmaren diltiazem, ökade C_{max} och AUC för saxagliptin med 63 % respektive 2,1 gånger och motsvarande värden för den aktiva metaboliten minskade med 44 % respektive 34 %.

Samtidig administrering av saxagliptin och den potenta CYP3A4/5-hämmaren ketokenazol, ökade C_{max} och AUC för saxagliptin med 62 % respektive 2,5 gånger och motsvarande värden för den aktiva metaboliten minskade med 95 % respektive 88 %.

Samtidig administrering av saxagliptin och den potenta CYP3A4/5-induceraren rifampicin, minskade C_{max} och AUC för saxagliptin med 53 % respektive 76 %. Exponeringen av den aktiva metaboliten och hämningen av DDP4-aktiviteten i plasma över ett dosintervall påverkades inte av rifampicin (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av saxagliptin och andra CYP3A4/5-inducerare än rifampicin, (såsom karbamazepin, dexametason, fenobarbital och fenytoin) har inte studerats och kan resultera i minskad plasmakoncentration av saxagliptin och förhöjd koncentration av dess huvudmetabolit. Den glykemiska kontrollen bör noga utvärderas då saxagliptin används samtidigt med en potent CYP3A4-inducerare.

Effekten av rökning, kost, naturläkemedel och alkohol på saxagliptins farmakokinetik har inte studerats specifikt.

Metformin

Kombinationer som inte rekommenderas

Det finns en ökad risk för laktacidosis vid akut alkoholförgiftning (särskilt vid fasta, undernäring eller nedsatt leverfunktion) på grund av metformin, den ena aktiva substansen i Komboglyze (se avsnitt 4.4). Konsumtion av alkohol och läkemedel som innehåller alkohol bör undvikas.

Katjoniska substanser som elimineras genom renal tubulär sekretion (t.ex. cimetidin) kan interagera med metformin genom att konkurrera om gemensamma tubulära transportsystem i njurarna. En studie på sju friska frivilliga försökspersoner visade att cimetidin 400 mg, givet två gånger dagligen, ökade metformins systemiska exponering (AUC) med 50 % och C_{max} med 81 %. Därför bör noggrann övervakning av glykemisk kontroll, dosjustering inom det rekommenderade dosintervallet och ändring av diabetesbehandling övervägas när katjoniska läkemedel som elimineras genom renal tubulär sekretion ges samtidigt.

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid radiologiska undersökningar kan leda till njursvikt, vilket medför ackumulering av metformin och risk för laktacidosis. Behandling med Komboglyze måste därför avbrytas före eller vid tidpunkten för undersökningen och inte återinsättas förrän 48 timmar därefter, och först efter att njurfunktionen har utvärderats på nytt och befunnits vara normal (se avsnitt 4.4).

Kombinationer som kräver försiktighet vid användning

Glukokortikoider (som ges systemiskt och lokalt), beta-2-agonister och diuretika har inneboende hyperglykemisk aktivitet. Patienten bör informeras och blodglukoskontrollerna göras oftare, särskilt i början av behandlingen med sådana läkemedel. Dosen av det antihyperglykemiska läkemedlet bör vid behov justeras vid behandling med andra läkemedel och vid utsättandet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av Komboglyze eller saxagliptin hos gravida kvinnor har inte studerats. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser av saxagliptin eller i kombination med metformin (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. En begränsad mängd data tyder på att användning av metformin hos gravida kvinnor inte är förknippat med ökad risk för medfödda missbildningar. Djurstudier med metformin tyder inte på skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal- eller fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Komboglyze ska inte användas under graviditet. Om patienten vill bli gravid, eller om graviditet uppstår, ska behandling med Komboglyze avbrytas och byte till insulinbehandling ske så snart som möjligt.

Amning

Djurstudier har visat att både saxagliptin och/eller metabolit och metformin utsöndras i mjölk. Det är okänt om saxagliptin utsöndras i bröstmjölk, men metformin utsöndras i små mängder i bröstmjölk. Komboglyze får därför inte användas av kvinnor som ammar (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Effekterna av saxagliptin på fertiliteten hos människa har inte studerats. Effekter på fertiliteten observerades hos han- och honråttor vid höga doser som gav tydliga tecken på toxicitet (se avsnitt 5.3). Metformin har inte visat reproduktionstoxikologiska effekter i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Saxagliptin eller metformin kan ha försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner bör det beaktas att yrsel har rapporterats i studier med saxagliptin.

4.8 Biverkningar

Det har inte genomförts några terapeutiska kliniska studier med Komboglyze tabletter, men Komboglyze har visat bioekvivalens med samtidigt administrerat saxagliptin och metformin (se avsnitt 5.2).

Saxagliptin

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I sex dubbelblinda, kontrollerade kliniska säkerhets- och effektstudier randomiserades 4 148 patienter med typ 2-diabetes, inklusive 3 021 patienter som behandlades med saxagliptin, för att utvärdera effekten av saxagliptin på glykemisk kontroll.

I en analys av poolade data, var den totala incidensen av biverkningar hos patienter som behandlades med 5 mg saxagliptin likartad den hos patienter som fick placebo. Utsättning av behandling på grund av biverkningar var vanligare hos patienter som fick 5 mg saxagliptin jämfört med placebo (3,3 % jämfört med 1,8 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats hos ≥ 5 % av patienter som behandlats med 5 mg saxagliptin och oftare än hos patienter som behandlats med placebo eller som rapporterats hos ≥ 2 % av patienter som behandlats med saxagliptin 5 mg och ≥ 1 % oftare jämfört med placebo visas i tabell 1.

Biverkningarna anges nedan efter organsystem och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Frekvens av biverkningar per organsystem

Organsystem	Frekvens av biverkningar per behandlingsregim
Biverkning	Saxagliptin med metformin¹
Infektioner och infestationer	
Övre luftvägsinfektion	Vanliga
Urinvägsinfektion	Vanliga
Gastroenterit	Vanliga
Sinuit	Vanliga
Nasofaryngit	Vanliga ²
Centrala och perifera nervsystemet	
Huvudvärk	Vanliga
Magtarmkanalen	
Kräkningar	Vanliga

¹Inkluderar saxagliptin i tillägg till metformin och initial kombination med metformin.

²Endast i den initiala kombinationsbehandlingen.

Erfarenhet efter lansering från kliniska prövningar och spontana rapporter

Tabell 2 visar ytterligare biverkningar som har rapporterats vid erfarenhet efter lansering av saxagliptin. Frekvenserna baseras på erfarenhet från kliniska prövningar.

Tabell 2 Frekvens av ytterligare biverkningar per organsystem

Organklass	Frekvens av biverkningar¹
Biverkning	
Magtarmkanalen	
Illamående	Vanliga
Pankreatit	Mindre vanliga
Immunsystemet	
Överkänslighetsreaktioner ² (se avsnitt 4.3 och 4.4)	Mindre vanliga
Anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock (se avsnitt 4.3 och 4.4)	Sällsynta
Hud och subkutan vävnad	
Angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4)	Sällsynta
Dermatit	Mindre vanliga
Klåda	Mindre vanliga
Utslag ²	Vanliga
Urticaria	Mindre vanliga

¹ Frekvensuppskattningarna baseras på den poolade analysen av kliniska prövningar med saxagliptin som monoterapi, tillägg till metformin och initial kombination med metformin, tillägg till sulfonylurea och tillägg till tiazolidindion.

² Dessa reaktioner identifierades också i kliniska prövningar före godkännandet, men uppfyllde inte kriterierna för tabell 1.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar som enligt prövaren möjligen var läkemedelsrelaterade och som rapporterades hos minst två fler patienter som behandlats med 5 mg saxagliptin jämfört med kontroll beskrivs nedan per behandlingsregim.

Som monoterapi: yrsel (vanliga) och trötthet (vanliga).

Som tillägg till metformin: dyspepsi (vanliga) och myalgi (vanliga).

Som initial kombination med metformin: gastrit (vanliga), artralgi (mindre vanliga), myalgi (mindre vanliga) och erektil dysfunktion (mindre vanliga).

Hypoglykemi

Biverkningarna vid hypoglykemi baserades på alla rapporter om hypoglykemi; samtidig glukosmätning behövdes inte. Incidensen av rapporterad hypoglykemi för saxagliptin 5 mg jämfört med placebo givet som tilläggsbehandling till metformin var 5,8 % mot 5 %. Incidensen av rapporterad hypoglykemi var 3,4 % hos behandlingsnaiva patienter som fick saxagliptin 5 mg plus metformin och 4,0 % hos patienter som fick enbart metformin.

Undersökningar

I kliniska studier har incidensen av biverkningar i laboratorietester genomgående varit likartad hos patienter som behandlats med 5 mg saxagliptin jämfört med patienter som behandlats med placebo. En liten minskning i absolut antal lymfocyter observerades. Från en utgångsnivå av absolut antal lymfocyter på i genomsnitt ungefär 2 200 celler/ μ l, observerades en minskning med ungefär 100 celler/ μ l jämfört med placebo i den placebokontrollerade poolade analysen. Det genomsnittliga absoluta antalet lymfocyter var stabilt vid daglig dosering i upp till 102 veckor. Minskningen av

lymfocytantalet var inte förknippad med kliniskt relevanta biverkningar. Den kliniska signifikansen för denna minskning av lymfocytantalet jämfört med placebo är inte känd.

Metformin

Kliniska prövningsdata och data efter godkännandet

Tabell 3 visar biverkningar per organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna baseras på tillgänglig information från den produktresumé för metformin som finns inom Europeiska unionen.

Tabell 3 Frekvens av biverkningar av metformin som identifierats från kliniska prövningar och data efter godkännandet

Organsystem	Frekvens
Biverkningar	
Metabolism och nutrition	
Laktacidosis	Mycket sällsynta
Vitamin B ₁₂ -brist ¹	Mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	
Metallisk smak	Vanliga
Magtarmkanalen	
Gastrointestinala symtom ²	Mycket vanliga
Lever och gallvägar	
Leverfunktionsstörningar, hepatit	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	
Urticaria, erytem, klåda	Mycket sällsynta

¹ Långtidsbehandling med metformin har varit förknippad med minskad vitamin B₁₂-absorption som i mycket sällsynta fall kan leda till kliniskt signifikant vitamin B₁₂-brist (t.ex. megaloblastisk anemi).

² Gastrointestinala symtom såsom illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor och nedsatt aptit förekommer oftast när behandling påbörjas och upphör i de flesta fall spontant.

4.9 Överdoser

Det finns inga data tillgängliga beträffande överdosering av Komboglyze.

Saxagliptin

Saxagliptin har visat sig tolereras väl utan någon kliniskt betydande effekt på QTc-intervall eller hjärtrytm vid orala doser upp till 400 mg dagligen i två veckor (80 gånger rekommenderad dos). Vid en överdosering ska lämplig understödande behandling sättas in och bestämmas utifrån patientens kliniska status. Saxagliptin och dess huvudmetabolit kan avlägsnas genom hemodialys (23 % av dosen under 4 timmar).

Metformin

En stor överdos av metformin eller åtföljande risker av överdosering kan leda till laktacidosis. Laktacidosis är ett medicinskt akutillstånd och måste behandlas på sjukhus. Den effektivaste metoden för att avlägsna laktat och metformin är hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: diabetesmedel, perorala diabetesmedel, kombinationer, ATC-kod: A10BD10

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Komboglyze kombinerar två antihyperglykemiska läkemedel med kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2-diabetes: saxagliptin, en dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4)-hämmare och metforminhydroklorid, som tillhör biguanidklassen.

Saxagliptin

Saxagliptin är en högpotent (Ki: 1,3 nM), selektiv, reversibel, kompetitiv DPP-4-hämmare. Hos patienter med typ 2-diabetes, ledde administrering av saxagliptin till hämning av DPP-4-enzymaktiviteten under en 24-timmarsperiod. Efter en oral glukosbelastning, resulterade denna DPP-4-hämning till en 2- till 3 gångers ökning av de cirkulerande nivåerna av aktiva inkretinhormoner, inklusive glukagonliknande peptid-1 (GLP-1) och glukosberoende insulinotrop polypeptid (GIP), minskade glukagonkoncentrationer och ökat glukosberoende betacellssvar, vilket resulterade i högre insulin- och C-peptidkoncentrationer. Ökningen av insulin från betaceller i pankreas och minskningen av glukagon från alfacellerna i pankreas, var förknippade med lägre koncentrationer av fasteglukos och minskad glukosvariabilitet efter en oral glukosbelastning eller en måltid. Saxagliptin förbättrar glykemisk kontroll genom att minska faste- och postprandiala glukoskoncentrationer hos patienter med typ 2-diabetes.

Metformin

Metformin är en biguanid med antihyperglykemiska effekter, vilken sänker både den basala och postprandiala glukosnivån i plasma. Det stimulerar inte insulinsutsöndring och orsakar därför inte hypoglykemi.

Metformin kan verka via tre mekanismer:

- genom reduktion av leverns glukosproduktion genom att hämma glukogenes och glykogenolys;
- genom förbättrat perifert glukosupptag och glukosutnyttjande i musklerna genom måttlig ökning av insulinkänsligheten;
- genom fördröjning av intestinal glukosabsorption.

Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom att påverka glykogensyntetas. Metformin ökar transportkapaciteten hos specifika typer av membranglukostransportörer (GLUT-1 och GLUT-4).

Positiva effekter på lipidmetabolismen har setts hos människa oberoende av metformins effekt på blodglukosnivån. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade medellånga till långa kliniska studier: metformin reducerar nivåerna av total kolesterol, LDLc och triglycerider.

Klinisk säkerhet och effekt

Saxagliptin i kombination med metformin

Samtidig administrering av saxagliptin och metformin har studerats hos patienter med typ 2-diabetes som hade otillräcklig glykemisk kontroll med enbart metformin och hos behandlingsnaiva patienter som hade otillräcklig glykemisk kontroll med enbart kost och motion. Behandling med 5 mg saxagliptin en gång dagligen gav kliniskt signifikanta förbättringar av hemoglobin Alc (HbAlc), plasmaglukos vid fasta (FPG) och postprandialt glukos (PPG) jämfört med placebo, i kombination med metformin (initial behandling eller tilläggsbehandling). Reduktionerna i HbAlc sågs i alla subgrupper oavsett kön, ålder, etnicitet och utgångsvärde för BMI (body mass index). Minskningen i kroppsvikt i de behandlingsgrupper som fick saxagliptin i kombination med metformin var jämförbar med minskningen i de grupper som fick enbart metformin. Saxagliptin plus metformin var inte förknippat med signifikanta förändringar i förhållande till utgångsvärdet för fastelipider i serum jämfört med enbart metformin.

Saxagliptin som tillägg till metforminbehandling

En placebokontrollerad 24-veckorsstudie av tillägg till metformin utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten med saxagliptin i kombination med metformin hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll (HbAlc 7-10 %) med enbart metformin. Saxagliptin (n=186) gav signifikanta förbättringar av HbAlc, FPG och PPG jämfört med placebo (n=175). Förbättringarna av HbAlc, PPG och FPG efter behandling med saxagliptin 5 mg plus metformin kvarstod fram till vecka 102.

HbA1c-förändringen för saxagliptin 5 mg plus metformin (n=31) jämfört med placebo plus metformin (n=15) var -0,8 % vid vecka 102.

Saxagliptin två gånger dagligen som tillägg till metforminbehandling

En placebokontrollerad 12-veckorsstudie av tillägg till metformin utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten med saxagliptin 2,5 mg två gånger dagligen i kombination med metformin hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll (HbA1c 7-10 %) med enbart metformin. Efter 12 veckor hade saxagliptingruppen (n=74) större genomsnittlig minskning av HbA1c från utgångsvärdet än placebogruppen (n=86) (-0,6 % respektive -0,2 %, en skillnad på -0,34 %, för ett genomsnittligt utgångsvärde för HbA1c på 7,9 % för saxagliptingruppen och 8,0 % för placebogruppen) och större FPG-reduktion (-13,73 mg/dl mot -4,22 mg/dl, men utan statistisk signifikans (p=0,12; 95 % KI [-21,68; 2,66])).

Saxagliptin som tillägg till metformin jämfört med sulfonylurea som tillägg till metformin

En 52-veckorsstudie utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten hos saxagliptin 5 mg i kombination med metformin (428 patienter) jämfört med sulfonylurea (glipizid, 5 mg titrerat efter behov till 20 mg, genomsnittlig dos 15 mg) i kombination med metformin (430 patienter) hos 858 patienter med otillräcklig glykemisk kontroll (HbA1c 6,5-10 %) med enbart metformin. Den genomsnittliga dosen av metformin var ungefär 1 900 mg i varje behandlingsgrupp. Efter 52 veckor var den genomsnittliga minskningen från utgångsvärdet för HbA1c likartad vid PP-analys (per-protocol) i saxagliptin- och glipizidgrupperna (-0,7 % respektive -0,8 %, genomsnittlig utgångsnivå av HbA1c var 7,5 % i båda grupperna). ITT-analys (intent-to-treat) visade överensstämmande resultat. Minskningen av FPG var något mindre i saxagliptingruppen och det förekom fler utsättningar (3,5 % mot 1,2 %) på grund av bristande effekt baserat på FPG-kriterier under studiens första 24 veckor. Saxagliptin ledde även till en signifikant lägre andel patienter med hypoglykemi, 3 % (19 händelser hos 13 patienter) jämfört med 36,3 % (750 händelser hos 156 patienter) för glipizid. Patienter som behandlades med saxagliptin uppvisade en signifikant minskning av kroppsvikten från utgångsvärdet jämfört med en viktökning hos patienter som fick glipizid (-1,1 kg mot +1,1 kg).

Saxagliptin som tillägg till metformin jämfört med sitagliptin som tillägg till metformin

En 18-veckorsstudie utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten hos saxagliptin 5 mg i kombination med metformin (403 patienter) jämfört med sitagliptin 100 mg i kombination med metformin (398 patienter) hos 801 patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med enbart metformin. Efter 18 veckor var saxagliptin inte underlägset sitagliptin i fråga om genomsnittlig minskning från utgångsvärdet för HbA1c i både PP-analysen (per-protocol) och den fullständiga analysen. Minskningarna från utgångsvärdet av HbA1c för saxagliptin och sitagliptin i den primära PP-analysen var -0,5 % (genomsnitt och median) respektive -0,6 % (genomsnitt och median). I den bekräftande fullständiga analysen var de genomsnittliga minskningarna -0,4 % respektive -0,6 % för saxagliptin och sitagliptin, med medianminskningar på -0,5 % i båda grupperna.

Saxagliptin i kombination med metformin som initial behandling

En 24-veckorsstudie utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten för 5 mg saxagliptin i kombination med metformin som initial kombinationsbehandling till *behandlingsnaiva* patienter med otillräcklig glykemisk kontroll (HbA1c 8-12 %). Initial behandling med kombinationen 5 mg saxagliptin plus metformin (n=306) gav signifikanta förbättringar av HbA1c, FPG och PPG jämfört med antingen enbart saxagliptin (n=317) eller metformin (n=313) som initial behandling. Minskningar av HbA1c från studiestart till vecka 24 observerades i alla utvärderade subgrupper som definierats med utgångsvärde för HbA1c, med större minskningar observerade hos patienter med ett utgångsvärde för HbA1c ≥ 10 % (se tabell 4). Förbättringarna av HbA1c, PPG och FPG efter initial behandling med saxagliptin 5 mg plus metformin kvarstod fram till vecka 76. Förändringen av HbA1c för saxagliptin 5 mg plus metformin (n=177) jämfört med metformin plus placebo (n=147) var -0,5 % vid vecka 76.

Tabell 4 Viktiga effektresultat för saxagliptin som tillägg till och initial kombination med metformin

	Genomsnittligt utgångsvärde för HbA1c (%)	Genomsnittligt utgångsvärde för HbA1c (%)	Placebokorrigerad genomsnittlig förändring av HbA1c (%) (95 % KI)
Studier på tillägg till/initial kombination med metformin			
24 veckor	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) ²
Saxa 5 mg dagligt tillägg till metformin; Studie CV181014 (n=186)			
Saxa 5 mg daglig initial kombination med metformin; Studie CV181039 ³			
Total population (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) ⁴
Utgångsvärde HbA1c ≥10 % strata (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) ⁵
12 veckor			
Saxa 2,5 mg tillägg två gånger dagligen till metformin; Studie CV181080 (n=74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6;-0,1) ⁶

n = randomiserade patienter

¹ Justerad genomsnittlig förändring från studiestart justerat för utgångsvärde (ANCOVA)

² p<0,0001 jämfört med placebo

³ Metformin titrerades upp från 500 till 2 000 mg per dag beroende på tolerans.

⁴ Genomsnittlig förändring av HbA1c är skillnaden mellan grupperna saxagliptin 5 mg + metformin och enbart metformin (p<0,0001).

⁵ Genomsnittlig förändring av HbA1c är skillnaden mellan grupperna saxagliptin 5 mg + metformin och enbart metformin (p<0,0001).

⁶ p-värde = 0,0063 (jämförelser mellan grupper signifikanta vid $\alpha = 0,05$)

Metformin

Den prospektiva randomiserade (UKPDS) studien har fastställt den långsiktiga fördelen med intensiv blodglukoskontroll vid typ 2-diabetes. Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter behandlingssvikt med enbart kost visade:

- en signifikant minskning av den absoluta risken för diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 händelser/1 000 patientår) jämfört med enbart kost (43,3 händelser/1 000 patientår), p=0,0023, och jämfört med de kombinerade grupperna med sulfonylurea och insulin som monoterapi (40,1 händelser/1 000 patientår), p=0,0034;
- en signifikant minskning av den absoluta risken för diabetesrelaterad mortalitet: metformin 7,5 händelser/1 000 patientår, enbart kost 12,7 händelser/1 000 patientår, p=0,017;
- en signifikant minskning av den absoluta risken för total mortalitet: metformin 13,5 händelser/1 000 patientår jämfört med enbart kost 20,6 händelser/1 000 patientår, (p=0,011), och jämfört med de kombinerade grupperna med sulfonylurea och insulin som monoterapi 18,9 händelser/1 000 patientår (p=0,021);
- en signifikant minskning av den absoluta risken för myokardinfarkt: metformin 11 händelser/1 000 patientår, enbart kost 18 händelser/1 000 patientår, (p=0,01).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för Komboglyze för alla grupper av den pediatrika populationen för diabetes mellitus typ 2 (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Resultaten av bioekvivalensstudier på friska försökspersoner visade att Komboglyze kombinationstabletter är bioekvivalenta med samtidig administrering av motsvarande doser av saxagliptin och metforminhydroklorid som individuella tabletter.

Följande uppgifter återspeglar de farmakokinetiska egenskaperna hos de individuella aktiva substanserna i Komboglyze.

Saxagliptin

Farmakokinetiken för saxagliptin och dess huvudmetabolit var likartad hos friska försökspersoner och hos patienter med typ 2-diabetes.

Absorption

Saxagliptin absorberades snabbt efter oral administrering vid fasta, och maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) av saxagliptin och dess huvudmetabolit uppnåddes inom 2 respektive 4 timmar (T_{max}). C_{max} - och AUC-värdena för saxagliptin och dess huvudmetabolit ökade proportionellt med stegringen av saxagliptindosen och denna dosproportionalitet observerades vid doser upp till 400 mg. Efter en oral enkeldos om 5 mg saxagliptin till friska försökspersoner var de genomsnittliga AUC-värdena i plasma för saxagliptin och dess huvudmetabolit 78 ng·h/ml respektive 214 ng·h/ml. Motsvarande C_{max} -värden i plasma var 24 ng/ml respektive 47 ng/ml. Försökspersonernas intraindividuell variationskoefficienter för saxagliptin var mindre än 12 % för C_{max} och AUC.

Hämningen av plasma DPP-4-aktiviteten med saxagliptin under minst 24 timmar efter oral administrering av saxagliptin beror på hög potens, hög affinitet och förlängd bindning till det aktiva bindningsstället.

Interaktion med mat

Mat hade en relativt måttlig effekt på farmakokinetiken för saxagliptin hos friska försökspersoner. Administrering tillsammans med mat (en fettrik måltid) resulterade inte i några förändringar av C_{max} för saxagliptin och i 27 % ökning av AUC jämfört med fasta. Tiden för saxagliptin att uppnå C_{max} (T_{max}) ökade med ungefär 0,5 timmar med mat jämfört med fasta. Dessa förändringar anses inte vara kliniskt betydelsefulla.

Distribution

Proteinbindningsgraden *in vitro* i humant serum för saxagliptin och dess huvudmetabolit är försumbar. Därmed förväntas inte förändringar i blodproteinnivåer vid olika sjukdomstillstånd (t.ex. nedsatt njur- eller leverfunktion) påverka fördelningen av saxagliptin.

Biotransformation

Biotransformationen av saxagliptin medieras främst av cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Saxagliptins huvudmetabolit är också en selektiv, reversibel, kompetitiv DPP-4-hämmare, hälften så potent som saxagliptin.

Eliminering

Värdena för den genomsnittliga terminala halveringstiden i plasma ($t_{1/2}$) för saxagliptin och dess huvudmetabolit är 2,5 timmar respektive 3,1 timmar och det genomsnittliga $t_{1/2}$ -värdet för DPP-4-hämning i plasma var 26,9 timmar. Saxagliptin elimineras både via njurar och lever. Efter en enkeldos av 50 mg ^{14}C -saxagliptin, utsöndrades 24 %, 36 % och 75 % av dosen i urinen som saxagliptin, dess huvudmetabolit respektive total radioaktivitet. Genomsnittligt njurclearance för saxagliptin (ca 230 ml/min) var större än den genomsnittliga uppskattade glomerulära filtrationshastigheten (ca 120 ml/min), vilket tyder på viss aktiv njurutsöndring. För huvudmetaboliten var värdena för njurclearance jämförbara med den uppskattade glomerulära filtrationshastigheten. Totalt 22 % av den administrerade radioaktiviteten återfanns i feces, vilket representerar den fraktion av saxagliptindosen som utsöndras via gallan och/eller icke-absorberat läkemedel från mag-tarmkanalen.

Linjäritet

C_{\max} och AUC för saxagliptin och dess huvudmetabolit ökade proportionellt med saxagliptindosen. Ingen nämnvärd ackumulering av vare sig saxagliptin eller dess huvudmetabolit observerades vid upprepad dosering en gång dagligen vid någon dosnivå. Inget dos- eller tidsberoende clearance observerades för saxagliptin och dess huvudmetabolit vid behandling med saxagliptin en gång dagligen i 14 dagar vid doser från 2,5 mg till 400 mg.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

En öppen enkeldosstudie utfördes för att utvärdera farmakokinetiken för en 10 mg oral dos av saxagliptin hos försökspersoner med olika grad av kroniskt nedsatt njurfunktion i jämförelse med försökspersoner med normal njurfunktion. Hos försökspersoner med lindrigt (>50 till ≤ 80 ml/min), måttligt (≥ 30 till ≤ 50 ml/min) eller gravt (19-30 ml/min) nedsatt njurfunktion var exponeringen för saxagliptin 1,2, 1,4 respektive 2,1 gånger högre och exponeringen för BMS-510849 var 1,7, 2,9 respektive 4,5 gånger högre än den som observerats hos försökspersoner med normal njurfunktion (>80 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Hos försökspersoner med lindrigt (Child-Pugh Class A), måttligt (Child-Pugh Class B) eller gravt (Child-Pugh Class C) nedsatt leverfunktion var exponeringen för saxagliptin 1,1, 1,4 respektive 1,8 gånger högre och exponeringen för BMS-510849 var 22 %, 7 % respektive 33 % lägre än den som observerats hos friska försökspersoner.

Äldre patienter (≥ 65 år)

Äldre patienter (65-80 år) hade ungefär 60 % högre AUC för saxagliptin än yngre patienter (18-40 år). Detta anses inte vara kliniskt betydelsefullt och därför rekommenderas inga dosjusteringar för Komboglyze baserat på enbart ålder.

Metformin

Absorption

Efter en oral dos av metformin uppnås t_{\max} efter 2,5 timmar. Absolut biotillgänglighet för en 500 mg metformintablett är ungefär 50-60 % hos friska försökspersoner. Efter en oral dos var den icke-absorberade fraktion som återfanns i feces 20-30 %.

Efter oral administrering är absorptionen av metformin mättningsbar och ofullständig. Det antas att metformins absorptionsfarmakokinetik är icke-linjär. Vid vanliga metformindoser och doseringsintervall uppnås steady state för plasmakoncentrationer inom 24-48 timmar och dessa är i allmänhet lägre än 1 $\mu\text{g/ml}$. I kontrollerade kliniska studier översteg inte metformins maximala plasmanivåer (C_{\max}) 4 $\mu\text{g/ml}$, inte ens vid maximala doser.

Interaktion med mat

Födointag minskar omfattningen av, och försenar något, absorptionen av metformin. Efter administrering av en dos på 850 mg sågs 40 % lägre maximala plasmakoncentrationer, 25 % minskning av AUC och 35 minuters förlängning av tiden till maximal plasmakoncentration. Den kliniska relevansen för denna minskning är inte känd.

Distribution

Plasmaproteinbindningen är obetydlig. Metformin fördelar sig in i erytrocyterna. Maximal koncentration i blod är lägre än i plasma och uppträder ungefär samtidigt. De röda blodkropparna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Genomsnittlig V_d låg på 63-276 l.

Biotransformation

Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har identifierats hos människa.

Eliminering

Renalt clearance för metformin är >400 ml/min, vilket indikerar att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en oral dos är den skenbara, terminala

elimineringshalveringstiden ungefär 6,5 timmar. När njurfunktionen är nedsatt minskar renalt clearance i förhållande till kreatininclearance och därmed förlängs halveringstiden, vilket leder till ökade nivåer av metformin i plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Samtidig administrering av saxagliptin och metformin

En 3-månadersstudie på hund och studier av embryofetal utveckling hos råtta och kanin har genomförts med kombinationen saxagliptin och metformin.

Samtidig administrering av saxagliptin och metformin till dräktiga råttor och kaniner under organogenesen var varken embryofetal eller teratogent i någon art när det testades vid doser som gav systemisk exponering (AUC) på upp till 100 respektive 10 gånger de högsta rekommenderade humana doserna (RHD; 5 mg saxagliptin och 2 000 mg metformin) hos råtta, och 249 och 1,1 gånger RHD hos kanin. Hos råtta var utvecklingstoxicitet begränsad till en ökad förekomst av försenad ossifikation ("vågformiga revben"); åtföljande toxicitet hos modern var begränsad till viktnedgångar på 5-6 % under loppet av gestationsdag 13 till 18, och relaterade minskningar i moderns matkonsumtion. Hos kanin tolererades samtidig administrering dåligt hos många mödrar, vilket resulterade i död, dödlighet eller abort. Bland överlevande mödrar med utvärderingsbara kullar var dock toxiciteten hos mödrarna begränsad till marginella minskningar i kroppsvikt under loppet av gestationsdag 21 till 29, och åtföljande utvecklingstoxicitet hos dessa kullar var begränsad till minskningar i fostrets kroppsvikt på 7 %, och en låg incidens av försenad ossifikation av fostrets hyoid.

En 3-månaders studie på hund genomfördes med kombinationen saxagliptin och metformin. Ingen kombinationstoxicitet observerades vid AUC-exponeringar på 68 och 1,5 gånger RHD för saxagliptin respektive metformin.

Inga djurstudier har genomförts med den kombination av läkemedel som ingår i Komboglyze för att utvärdera karcinogenes, mutagenes eller försämrad fertilitet. Följande data baseras på resultaten i studierna med saxagliptin och metformin var för sig.

Saxagliptin

Hos cynomolgusapa gav saxagliptin upphov till reversibla hudlesionser (sårskorpor, sår och nekros) på extremiteter (svans, tår, scrotum och/eller näsa) vid doser ≥ 3 mg/kg/dag. Dosisnivån utan observerad effekt (NOEL) avseende hudlesionser är 1 respektive 2 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid rekommenderad human dos på 5 mg/dag (RHD).

Den kliniska relevansen för hudlesionserna är inte känd, men kliniska korrelationer till hudlesionserna hos apor har inte observerats hos människa i kliniska prövningar med saxagliptin.

Immunrelaterade tecken på minimal, icke-progressiv lymfoid hyperplasi i mjälte, lymfknutor och benmärg utan skadliga följder har rapporterats hos alla arter vid exponering från 7 gånger RHD.

Saxagliptin gav upphov till gastrointestinal toxicitet hos hund, inkluderade blodig/slemmig avföring och enteropati vid högre doser i en nivå utan observerade effekter som var 4 och 2 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD.

Saxagliptin var inte genotoxiskt i en uppsättning av konventionella *in vitro*- och *in vivo*-studier. Ingen karcinogenicitet observerades vid karcinogenicitetsförsök på mus och råtta under två år.

Effekter på fertiliteten observerades hos han- och honråttor vid höga doser som gav tydliga tecken på toxicitet. Saxagliptin var inte teratogent vid några av de doser som utvärderats för råtta eller kanin. Vid höga doser till råtta orsakade saxagliptin minskad ossifikation (en utvecklingsförsening) av bäcken hos foster och minskad fostervikt (vid doser som var toxiska för modern), vid en dosnivå utan observerad effekt (NOEL) som var 303 och 30 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD. Hos kanin var effekterna av saxagliptin begränsade till mindre

skelettförändringar som endast observerades vid doser som var toxiska för modern (dosnivå utan observerad effekt var 158 och 224 gånger högre än den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD). I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råttor orsakade saxagliptin minskad vikt hos ungarna vid doser som var toxiska för modern med en dosnivå utan observerad effekt som var 488 och 45 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD. Effekten på kroppsvikten hos avkomman noterades fram till den 92:a respektive den 120:e postnatala dagen för honor respektive hanar.

Metformin

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Povidon K30

Magnesiumstearat

Filmdragering

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Titandioxid (E171)

Talk (E553b)

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Märkläck

Shellack

Indigokarmin-aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/Alu-blisters.

Förpackningsstorlekar med 28, 56, 60, 112 och 196 filmdragerade tabletter i operforerade blister.

Förpackningsstorlekar med 60x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 2,5 mg saxagliptin (som hydroklorid) och 1 000 mg metforminhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Blekgula till ljusgula, bikonvexa, ovala, filmdragerade tabletter med ”2,5/1 000” tryckt på ena sidan och ”4247” tryckt på den andra sidan med blått bläck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Komboglyze är avsett som tillägg till kost och motion för att förbättra glykemisk kontroll hos vuxna patienter från 18 år med diabetes mellitus typ 2, som inte uppnår tillräcklig glykemisk kontroll med enbart maximal tolererbar dos av metformin eller som redan behandlas med en kombination av saxagliptin och metformin i separata tabletter.

4.3 Dosering och administreringsätt

Dosering

För patienter som inte uppnår tillräcklig glykemisk kontroll med maximal tolererad dos av metformin som monoterapi

Patienter som inte uppnår tillräcklig glykemisk kontroll med enbart metformin bör få en dos av Komboglyze motsvarande den totala dagliga dosen av saxagliptin 5 mg, givet som 2,5 mg två gånger dagligen, plus den dos av metformin som de redan tar.

För patienter som byter från separata tabletter med saxagliptin och metformin

Patienter som byter från separata tabletter med saxagliptin och metformin bör få de doser av saxagliptin och metformin som de redan tar.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion. Komboglyze ska inte användas hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Komboglyze ska inte användas hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Äldre (≥65 år)

Eftersom metformin och saxagliptin utsöndras via njurarna, ska Komboglyze användas med försiktighet hos äldre. Övervakning av njurfunktionen är nödvändig för att förhindra metforminassocierad laktacidosis, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.3 och 4.4). Erfarenheten av saxagliptin hos patienter som är 75 år och äldre är mycket begränsad och försiktighet bör iaktas när denna population behandlas (se även avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Komboglyze för barn från födseln till <18 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Komboglyze ska ges två gånger dagligen i samband med måltider för att minska de gastrointestinala biverkningar som är förknippade med metformin.

4.3 Kontraindikationer

Komboglyze är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne, eller anamnes med allvarlig överkänslighetsreaktion, däribland anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock och angioödem, mot någon dipeptidylpeptidas-4 (DPP4)-hämmare (se avsnitt 4.4 och 4.8);
- diabetisk ketoacidosis, diabetisk prekoma
- måttligt och gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <60 ml/min) (se avsnitt 4.4)
- akuta tillstånd som kan förändra njurfunktionen, såsom:
 - dehydrering
 - svår infektion
 - chock
- akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi, såsom:
 - hjärt- eller andningssvikt
 - nyligen genomgången myokardinfarkt
 - chock
- nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2)
- akut alkoholförgiftning, alkoholism (se avsnitt 4.5)
- amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Komboglyze ska inte användas hos patienter med diabetes mellitus typ 1 för behandling av diabetisk ketoacidosis.

Pankreatit

Vid erfarenhet efter lansering av saxagliptin har det förekommit spontant rapporterade biverkningar i form av akut pankreatit. Patienterna ska informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit: ihållande, svår magsmärta. Det har observerats att pankreatiten försvinner efter att behandling med saxagliptin har avbrutits. Om pankreatit misstänks, ska behandling med Komboglyze och andra potentiellt misstänkta läkemedel avbrytas.

Laktacidosis

Laktacidosis är en mycket sällsynt, men allvarlig (hög dödlighet om inte behandling sätts in omedelbart), metabolisk komplikation som kan uppträda på grund av ackumulering av metformin, som är ett innehållsämne i Komboglyze. Rapporterade fall av laktacidosis hos patienter som behandlats med metformin har främst inträffat hos diabetespatienter med signifikant njursvikt. Förekomsten av laktacidosis kan och bör reduceras genom att utvärdera även andra associerade riskfaktorer såsom dåligt kontrollerad diabetes, ketos, långvarig fasta, överdrivet alkoholintag, leverinsufficiens och tillstånd som är förknippade med hypoxi.

Diagnos

Laktacidosis karakteriseras av acidotisk dyspné, buksmärta och hypotermi följt av koma. Diagnostiska laboratorieresultat är sänkt pH i blodet, laktatnivåer i plasma över 5 mmol/l och ett ökat anjongap och

ökad laktat/pyruvat-kvot. Om metabolisk acidosis misstänks, ska behandlingen med läkemedlet avbrytas och patienten läggas in på sjukhus omedelbart (se avsnitt 4.9).

Njurfunktion

Eftersom metformin utsöndras via njurarna ska kreatininkoncentrationerna i serum bestämmas regelbundet:

- minst en gång per år hos patienter med normal njurfunktion
- minst två till fyra gånger per år hos patienter med kreatininnivåer i serum vid eller över den övre normalgränsen och hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion hos äldre patienter är vanligt och asymtomatiskt. Särskild försiktighet bör iaktas i situationer där njurfunktionen kan försämrats, till exempel när blodtryckssänkande eller diuretisk behandling påbörjas eller när behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) påbörjas.

Kirurgi

Eftersom Komboglyze innehåller metformin, ska behandlingen avbrytas 48 timmar före elektiv kirurgi med allmän, spinal- eller epiduralanestesi. Behandling med Komboglyze ska vanligtvis inte återinsättas förrän 48 timmar efter kirurgi och först efter att njurfunktionen har utvärderats på nytt och funnits vara normal.

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid radiologiska undersökningar kan leda till njursvikt och har associerats med laktacidosis hos patienter som behandlats med metformin. Behandling med Komboglyze måste därför avbrytas före eller vid tidpunkten för undersökningen och inte återinsättas förrän 48 timmar därefter, och först efter att njurfunktionen har utvärderats på nytt och funnits vara normal (se avsnitt 4.5).

Hudbesvär

Ulcerösa och nekrotiska hudlesjoner har rapporterats på extremiteter hos apa i icke-kliniska toxikologiska studier på saxagliptin (se avsnitt 5.3). Även om inte någon ökad förekomst av hudlesjoner observerades i kliniska prövningar, finns det begränsad erfarenhet hos patienter med diabetiska hudkomplikationer. I rapporter efter godkännandet har hudutslag beskrivits i klassen DPP-4-hämmare. Hudutslag är också känt som en biverkning av saxagliptin (se avsnitt 4.8). I enlighet med rutinvård av diabetespatienter rekommenderas därför övervakning av hudbesvär såsom blåsor, sår eller utslag.

Överkänslighetsreaktioner

Eftersom Komboglyze innehåller saxagliptin ska det inte användas till patienter som har haft någon allvarlig överkänslighetsreaktion mot en dipeptidylpeptidas-4 (DPP4)-hämmare.

Vid erfarenhet efter lansering, omfattande spontana rapporter och kliniska prövningar, har följande biverkningar rapporterats vid användning av saxagliptin: allvarliga överkänslighetsreaktioner, däribland anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock och angioödem. Om en allvarlig överkänslighetsreaktion mot saxagliptin misstänks, avbryt behandlingen med Komboglyze, utvärdera andra möjliga orsaker till händelsen och sätt in alternativ diabetesbehandling (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Förändrad klinisk status hos patienter med tidigare kontrollerad typ 2-diabetes

Eftersom Komboglyze innehåller metformin ska en patient med typ 2-diabetes som tidigare var välkontrollerad med Komboglyze och som utvecklar onormala laboratorievärden eller klinisk sjukdom (särskilt vag och dåligt definierad sjukdom) omedelbart utvärderas med avseende på tecken på ketoacidosis eller laktacidosis. Utvärderingen bör omfatta elektrolyter och ketoner i serum, blodglukos och, om det är indicerat, pH i blodet, laktat-, pyruvat- och metforminnivåer. Om någon form av acidosis uppstår, måste Komboglyze omedelbart sättas ut och andra lämpliga korrigerande åtgärder vidtas.

Äldre patienter

Erfarenheten från patienter som är 75 år och äldre är mycket begränsad med saxagliptin och försiktighet bör iakttas vid behandling av denna population (se även avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt immunförsvar

Patienter med nedsatt immunförsvar, såsom patienter som har genomgått organtransplantation eller patienter som diagnostiserats med humant immunbristsyndrom, har inte studerats i saxagliptins kliniska program. Därför har effekt- och säkerhetsprofilen för saxagliptin hos dessa patienter inte fastställts.

Användning tillsammans med potenta CYP3A4-inducerare

Användning av CYP3A4-inducerare såsom karbamazepin, dexametason, fenobarbital, fenytoin och rifampicin kan minska den glykemiskt sänkande effekten av saxagliptin (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av flera doser av saxagliptin (2,5 mg två gånger dagligen) och metformin (1 000 mg två gånger dagligen) gav inte någon väsentlig förändring av farmakokinetiken för varken saxagliptin eller metformin hos patienter med typ 2-diabetes.

Det har inte genomförts några formella interaktionsstudier med Komboglyze. Följande uppgifter återger den tillgängliga informationen för de enskilda aktiva substanserna.

Saxagliptin

De kliniska data som beskrivs nedan tyder på att risken för kliniskt betydelsefulla interaktioner med samtidigt administrerade läkemedel är låg.

Saxagliptins metabolism medieras främst av cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Saxagliptin och dess huvudmetabolit hämmade varken CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4, och inducerade inte heller CYP1A2, 2B6, 2C9 eller 3A4 i *in vitro*-studier. I studier utförda på friska frivilliga försökspersoner förändrades inte farmakokinetiken för saxagliptin eller dess huvudmetabolit på något betydelsefullt sätt av metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoxin, simvastatin, omeprazol, antacida eller famotidin. Saxagliptin gav inte heller någon väsentlig förändring av farmakokinetiken för metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoxin, simvastatin, diltiazem eller ketokonazol.

Samtidig administrering av saxagliptin och den måttliga CYP3A4/5-hämmaren diltiazem, ökade C_{max} och AUC för saxagliptin med 63 % respektive 2,1 gånger och motsvarande värden för den aktiva metaboliten minskade med 44 % respektive 34 %.

Samtidig administrering av saxagliptin och den potenta CYP3A4/5-hämmaren ketokenazol, ökade C_{max} och AUC för saxagliptin med 62 % respektive 2,5 gånger och motsvarande värden för den aktiva metaboliten minskade med 95 % respektive 88 %.

Samtidig administrering av saxagliptin och den potenta CYP3A4/5-induceraren rifampicin, minskade C_{max} och AUC för saxagliptin med 53 % respektive 76 %. Exponeringen av den aktiva metaboliten och hämningen av DDP4-aktiviteten i plasma över ett dosintervall påverkades inte av rifampicin (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av saxagliptin och andra CYP3A4/5-inducerare än rifampicin, (såsom karbamazepin, dexametason, fenobarbital och fenytoin) har inte studerats och kan resultera i minskad plasmakoncentration av saxagliptin och förhöjd koncentration av dess huvudmetabolit. Den glykemiska kontrollen bör noga utvärderas då saxagliptin används samtidigt med en potent CYP3A4-inducerare.

Effekten av rökning, kost, naturläkemedel och alkohol på saxagliptins farmakokinetik har inte studerats specifikt.

Metformin

Kombinationer som inte rekommenderas

Det finns en ökad risk för laktacidosis vid akut alkoholförgiftning (särskilt vid fasta, undernäring eller nedsatt leverfunktion) på grund av metformin, den ena aktiva substansen i Komboglyze (se avsnitt 4.4). Konsumtion av alkohol och läkemedel som innehåller alkohol bör undvikas.

Katjoniska substanser som elimineras genom renal tubulär sekretion (t.ex. cimetidin) kan interagera med metformin genom att konkurrera om gemensamma tubulära transportsystem i njurarna. En studie på sju friska frivilliga försökspersoner visade att cimetidin 400 mg, givet två gånger dagligen, ökade metformins systemiska exponering (AUC) med 50 % och C_{max} med 81 %. Därför bör noggrann övervakning av glykemisk kontroll, dosjustering inom det rekommenderade dosintervallet och ändring av diabetesbehandling övervägas när katjoniska läkemedel som elimineras genom renal tubulär sekretion ges samtidigt.

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel vid radiologiska undersökningar kan leda till njursvikt, vilket medför ackumulering av metformin och risk för laktacidosis. Behandling med Komboglyze måste därför avbrytas före eller vid tidpunkten för undersökningen och inte återinsättas förrän 48 timmar därefter, och först efter att njurfunktionen har utvärderats på nytt och befunnits vara normal (se avsnitt 4.4).

Kombinationer som kräver försiktighet vid användning

Glukokortikoider (som ges systemiskt och lokalt), beta-2-agonister och diuretika har inneboende hyperglykemisk aktivitet. Patienten bör informeras och blodglukoskontrollerna göras oftare, särskilt i början av behandlingen med sådana läkemedel. Dosen av det antihyperglykemiska läkemedlet bör vid behov justeras vid behandling med andra läkemedel och vid utsättandet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av Komboglyze eller saxagliptin hos gravida kvinnor har inte studerats. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser av saxagliptin eller i kombination med metformin (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. En begränsad mängd data tyder på att användning av metformin hos gravida kvinnor inte är förknippat med ökad risk för medfödda missbildningar. Djurstudier med metformin tyder inte på skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal- eller fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Komboglyze ska inte användas under graviditet. Om patienten vill bli gravid, eller om graviditet uppstår, ska behandling med Komboglyze avbrytas och byte till insulinbehandling ske så snart som möjligt.

Amning

Djurstudier har visat att både saxagliptin och/eller metabolit och metformin utsöndras i mjölk. Det är okänt om saxagliptin utsöndras i bröstmjölk, men metformin utsöndras i små mängder i bröstmjölk. Komboglyze får därför inte användas av kvinnor som ammar (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Effekterna av saxagliptin på fertiliteten hos människa har inte studerats. Effekter på fertiliteten observerades hos han- och honråttor vid höga doser som gav tydliga tecken på toxicitet (se avsnitt 5.3). Metformin har inte visat reproduktionstoxikologiska effekter i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Saxagliptin eller metformin kan ha försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner bör det beaktas att yrsel har rapporterats i studier med saxagliptin.

4.8 Biverkningar

Det har inte genomförts några terapeutiska kliniska studier med Komboglyze tabletter, men Komboglyze har visat bioekvivalens med samtidigt administrerat saxagliptin och metformin (se avsnitt 5.2).

Saxagliptin

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I sex dubbelblinda, kontrollerade kliniska säkerhets- och effektstudier randomiserades 4 148 patienter med typ 2-diabetes, inklusive 3 021 patienter som behandlades med saxagliptin, för att utvärdera effekten av saxagliptin på glykemisk kontroll.

I en analys av poolade data, var den totala incidensen av biverkningar hos patienter som behandlades med 5 mg saxagliptin likartad den hos patienter som fick placebo. Utsättning av behandling på grund av biverkningar var vanligare hos patienter som fick 5 mg saxagliptin jämfört med placebo (3,3 % jämfört med 1,8 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats hos ≥ 5 % av patienter som behandlats med 5 mg saxagliptin och oftare än hos patienter som behandlats med placebo eller som rapporterats hos ≥ 2 % av patienter som behandlats med saxagliptin 5 mg och ≥ 1 % oftare jämfört med placebo visas i tabell 1.

Biverkningarna anges nedan efter organsystem och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Frekvens av biverkningar per organsystem

Organsystem	Frekvens av biverkningar per behandlingsregim
Biverkning	Saxagliptin med metformin¹
Infektioner och infestationer	
Övre luftvägsinfektion	Vanliga
Urinvägsinfektion	Vanliga
Gastroenterit	Vanliga
Sinuit	Vanliga
Nasofaryngit	Vanliga ²
Centrala och perifera nervsystemet	
Huvudvärk	Vanliga
Magtarmkanalen	
Kräkningar	Vanliga

¹Inkluderar saxagliptin i tillägg till metformin och initial kombination med metformin.

²Endast i den initiala kombinationsbehandlingen.

Erfarenhet efter lansering från kliniska prövningar och spontana rapporter

Tabell 2 visar ytterligare biverkningar som har rapporterats vid erfarenhet efter lansering av saxagliptin. Frekvenserna baseras på erfarenhet från kliniska prövningar.

Tabell 2 Frekvens av ytterligare biverkningar per organsystem

Organklass	Frekvens av biverkningar¹
Biverkning	
Magtarmkanalen	
Illamående	Vanliga
Pankreatit	Mindre vanliga
Immunsystemet	
Överkänslighetsreaktioner ² (se avsnitt 4.3 och 4.4)	Mindre vanliga
Anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock (se avsnitt 4.3 och 4.4)	Sällsynta
Hud och subkutan vävnad	
Angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4)	Sällsynta
Dermatit	Mindre vanliga
Klåda	Mindre vanliga
Utslag ²	Vanliga
Urticaria	Mindre vanliga

¹ Frekvensuppskattningarna baseras på den poolade analysen av kliniska prövningar med saxagliptin som monoterapi, tillägg till metformin och initial kombination med metformin, tillägg till sulfonylurea och tillägg till tiazolidindion.

² Dessa reaktioner identifierades också i kliniska prövningar före godkännandet, men uppfyllde inte kriterierna för tabell 1.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar som enligt prövaren möjligen var läkemedelsrelaterade och som rapporterades hos minst två fler patienter som behandlats med 5 mg saxagliptin jämfört med kontroll beskrivs nedan per behandlingsregim.

Som monoterapi: yrsel (vanliga) och trötthet (vanliga).

Som tillägg till metformin: dyspepsi (vanliga) och myalgi (vanliga).

Som initial kombination med metformin: gastrit (vanliga), artralgi (mindre vanliga), myalgi (mindre vanliga) och erektil dysfunktion (mindre vanliga).

Hypoglykemi

Biverkningarna vid hypoglykemi baserades på alla rapporter om hypoglykemi; samtidig glukosmätning behövdes inte. Incidensen av rapporterad hypoglykemi för saxagliptin 5 mg jämfört med placebo givet som tilläggsbehandling till metformin var 5,8 % mot 5 %. Incidensen av rapporterad hypoglykemi var 3,4 % hos behandlingsnaiva patienter som fick saxagliptin 5 mg plus metformin och 4,0 % hos patienter som fick enbart metformin.

Undersökningar

I kliniska studier har incidensen av biverkningar i laboratorietester genomgående varit likartad hos patienter som behandlats med 5 mg saxagliptin jämfört med patienter som behandlats med placebo. En liten minskning i absolut antal lymfocyter observerades. Från en utgångsnivå av absolut antal lymfocyter på i genomsnitt ungefär 2 200 celler/ μ l, observerades en minskning med ungefär 100 celler/ μ l jämfört med placebo i den placebokontrollerade poolade analysen. Det genomsnittliga absoluta antalet lymfocyter var stabilt vid daglig dosering i upp till 102 veckor. Minskningen av

lymfocytantalet var inte förknippad med kliniskt relevanta biverkningar. Den kliniska signifikansen för denna minskning av lymfocytantalet jämfört med placebo är inte känd.

Metformin

Kliniska prövningsdata och data efter godkännandet

Tabell 3 visar biverkningar per organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna baseras på tillgänglig information från den produktresumé för metformin som finns inom Europeiska unionen.

Tabell 3 Frekvens av biverkningar av metformin som identifierats från kliniska prövningar och data efter godkännandet

Organsystem	Frekvens
Biverkningar	
Metabolism och nutrition	
Laktacidosis	Mycket sällsynta
Vitamin B ₁₂ -brist ¹	Mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	
Metallisk smak	Vanliga
Magtarmkanalen	
Gastrointestinala symtom ²	Mycket vanliga
Lever och gallvägar	
Leverfunktionsstörningar, hepatit	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	
Urticaria, erytem, klåda	Mycket sällsynta

¹ Långtidsbehandling med metformin har varit förknippad med minskad vitamin B₁₂-absorption som i mycket sällsynta fall kan leda till kliniskt signifikant vitamin B₁₂-brist (t.ex. megaloblastisk anemi).

² Gastrointestinala symtom såsom illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor och nedsatt aptit förekommer oftast när behandling påbörjas och upphör i de flesta fall spontant.

4.9 Överdoser

Det finns inga data tillgängliga beträffande överdosering av Komboglyze.

Saxagliptin

Saxagliptin har visat sig tolereras väl utan någon kliniskt betydande effekt på QTc-intervall eller hjärtrytm vid orala doser upp till 400 mg dagligen i två veckor (80 gånger rekommenderad dos). Vid en överdosering ska lämplig understödjande behandling sättas in och bestämmas utifrån patientens kliniska status. Saxagliptin och dess huvudmetabolit kan avlägsnas genom hemodialys (23 % av dosen under 4 timmar).

Metformin

En stor överdos av metformin eller åtföljande risker av överdosering kan leda till laktacidosis. Laktacidosis är ett medicinskt akutillstånd och måste behandlas på sjukhus. Den effektivaste metoden för att avlägsna laktat och metformin är hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: diabetesmedel, perorala diabetesmedel, kombinationer, ATC-kod: A10BD10

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Komboglyze kombinerar två antihyperglykemiska läkemedel med kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2-diabetes: saxagliptin, en dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4)-hämmare och metforminhydroklorid, som tillhör biguanidklassen.

Saxagliptin

Saxagliptin är en högpotent (K_i : 1,3 nM), selektiv, reversibel, kompetitiv DPP-4-hämmare. Hos patienter med typ 2-diabetes, ledde administrering av saxagliptin till hämning av DPP-4-enzymaktiviteten under en 24-timmarsperiod. Efter en oral glukosbelastning, resulterade denna DPP-4-hämning till en 2- till 3 gångers ökning av de cirkulerande nivåerna av aktiva inkretinhormoner, inklusive glukagonliknande peptid-1 (GLP-1) och glukosberoende insulinotrop polypeptid (GIP), minskade glukagonkoncentrationer och ökat glukosberoende betacellssvar, vilket resulterade i högre insulin- och C-peptidkoncentrationer. Ökningen av insulin från betaceller i pankreas och minskningen av glukagon från alfacellerna i pankreas, var förknippade med lägre koncentrationer av fasteglukos och minskad glukosvariabilitet efter en oral glukosbelastning eller en måltid. Saxagliptin förbättrar glykemisk kontroll genom att minska faste- och postprandiala glukoskoncentrationer hos patienter med typ 2-diabetes.

Metformin

Metformin är en biguanid med antihyperglykemiska effekter, vilken sänker både den basala och postprandiala glukosnivån i plasma. Det stimulerar inte insulinsutsöndring och orsakar därför inte hypoglykemi.

Metformin kan verka via tre mekanismer:

- genom reduktion av leverns glukosproduktion genom att hämma glukogenes och glykogenolys;
- genom förbättrat perifert glukosupptag och glukosutnyttjande i musklerna genom måttlig ökning av insulinkänsligheten;
- genom fördröjning av intestinal glukosabsorption.

Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom att påverka glykogensyntetas. Metformin ökar transportkapaciteten hos specifika typer av membranglukostransportörer (GLUT-1 och GLUT-4).

Positiva effekter på lipidmetabolismen har setts hos människa oberoende av metformins effekt på blodglukosnivån. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade medellånga till långa kliniska studier: metformin reducerar nivåerna av total kolesterol, LDLc och triglycerider.

Klinisk säkerhet och effekt

Saxagliptin i kombination med metformin

Samtidig administrering av saxagliptin och metformin har studerats hos patienter med typ 2-diabetes som hade otillräcklig glykemisk kontroll med enbart metformin och hos behandlingsnaiva patienter som hade otillräcklig glykemisk kontroll med enbart kost och motion. Behandling med 5 mg saxagliptin en gång dagligen gav kliniskt signifikanta förbättringar av hemoglobin Alc (HbAlc), plasmaglukos vid fasta (FPG) och postprandialt glukos (PPG) jämfört med placebo, i kombination med metformin (initial behandling eller tilläggsbehandling). Reduktionerna i HbAlc sågs i alla subgrupper oavsett kön, ålder, etnicitet och utgångsvärde för BMI (body mass index). Minskningen i kroppsvikt i de behandlingsgrupper som fick saxagliptin i kombination med metformin var jämförbar med minskningen i de grupper som fick enbart metformin. Saxagliptin plus metformin var inte förknippat med signifikanta förändringar i förhållande till utgångsvärdet för fastelipider i serum jämfört med enbart metformin.

Saxagliptin som tillägg till metforminbehandling

En placebokontrollerad 24-veckorsstudie av tillägg till metformin utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten med saxagliptin i kombination med metformin hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll (HbAlc 7-10 %) med enbart metformin. Saxagliptin (n=186) gav signifikanta förbättringar av HbAlc, FPG och PPG jämfört med placebo (n=175). Förbättringarna av HbAlc, PPG och FPG efter behandling med saxagliptin 5 mg plus metformin kvarstod fram till vecka 102.

HbA1c-förändringen för saxagliptin 5 mg plus metformin (n=31) jämfört med placebo plus metformin (n=15) var -0,8 % vid vecka 102.

Saxagliptin två gånger dagligen som tillägg till metforminbehandling

En placebokontrollerad 12-veckorsstudie av tillägg till metformin utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten med saxagliptin 2,5 mg två gånger dagligen i kombination med metformin hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll (HbA1c 7-10 %) med enbart metformin. Efter 12 veckor hade saxagliptingruppen (n=74) större genomsnittlig minskning av HbA1c från utgångsvärdet än placebogruppen (n=86) (-0,6 % respektive -0,2 %, en skillnad på -0,34 %, för ett genomsnittligt utgångsvärde för HbA1c på 7,9 % för saxagliptingruppen och 8,0 % för placebogruppen) och större FPG-reduktion (-13,73 mg/dl mot -4,22 mg/dl, men utan statistisk signifikans (p=0,12; 95 % KI [-21,68; 2,66])).

Saxagliptin som tillägg till metformin jämfört med sulfonylurea som tillägg till metformin

En 52-veckorsstudie utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten hos saxagliptin 5 mg i kombination med metformin (428 patienter) jämfört med sulfonylurea (glipizid, 5 mg titrerat efter behov till 20 mg, genomsnittlig dos 15 mg) i kombination med metformin (430 patienter) hos 858 patienter med otillräcklig glykemisk kontroll (HbA1c 6,5-10 %) med enbart metformin. Den genomsnittliga dosen av metformin var ungefär 1 900 mg i varje behandlingsgrupp. Efter 52 veckor var den genomsnittliga minskningen från utgångsvärdet för HbA1c likartad vid PP-analys (per-protocol) i saxagliptin- och glipizidgrupperna (-0,7 % respektive -0,8 %, genomsnittlig utgångsnivå av HbA1c var 7,5 % i båda grupperna). ITT-analys (intent-to-treat) visade överensstämmande resultat. Minskningen av FPG var något mindre i saxagliptingruppen och det förekom fler utsättningar (3,5 % mot 1,2 %) på grund av bristande effekt baserat på FPG-kriterier under studiens första 24 veckor. Saxagliptin ledde även till en signifikant lägre andel patienter med hypoglykemi, 3 % (19 händelser hos 13 patienter) jämfört med 36,3 % (750 händelser hos 156 patienter) för glipizid. Patienter som behandlades med saxagliptin uppvisade en signifikant minskning av kroppsvikten från utgångsvärdet jämfört med en viktökning hos patienter som fick glipizid (-1,1 kg mot +1,1 kg).

Saxagliptin som tillägg till metformin jämfört med sitagliptin som tillägg till metformin

En 18-veckorsstudie utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten hos saxagliptin 5 mg i kombination med metformin (403 patienter) jämfört med sitagliptin 100 mg i kombination med metformin (398 patienter) hos 801 patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med enbart metformin. Efter 18 veckor var saxagliptin inte underlägset sitagliptin i fråga om genomsnittlig minskning från utgångsvärdet för HbA1c i både PP-analysen (per-protocol) och den fullständiga analysen. Minskningarna från utgångsvärdet av HbA1c för saxagliptin och sitagliptin i den primära PP-analysen var -0,5 % (genomsnitt och median) respektive -0,6 % (genomsnitt och median). I den bekräftande fullständiga analysen var de genomsnittliga minskningarna -0,4 % respektive -0,6 % för saxagliptin och sitagliptin, med medianminskningar på -0,5 % i båda grupperna.

Saxagliptin i kombination med metformin som initial behandling

En 24-veckorsstudie utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten för 5 mg saxagliptin i kombination med metformin som initial kombinationsbehandling till *behandlingsnaiva* patienter med otillräcklig glykemisk kontroll (HbA1c 8-12 %). Initial behandling med kombinationen 5 mg saxagliptin plus metformin (n=306) gav signifikanta förbättringar av HbA1c, FPG och PPG jämfört med antingen enbart saxagliptin (n=317) eller metformin (n=313) som initial behandling. Minskningar av HbA1c från studiestart till vecka 24 observerades i alla utvärderade subgrupper som definierats med utgångsvärde för HbA1c, med större minskningar observerade hos patienter med ett utgångsvärde för HbA1c ≥ 10 % (se tabell 4). Förbättringarna av HbA1c, PPG och FPG efter initial behandling med saxagliptin 5 mg plus metformin kvarstod fram till vecka 76. Förändringen av HbA1c för saxagliptin 5 mg plus metformin (n=177) jämfört med metformin plus placebo (n=147) var -0,5 % vid vecka 76.

Tabell 4 Viktiga effektresultat för saxagliptin som tillägg till och initial kombination med metformin

	Genomsnittligt utgångsvärde för HbA1c (%)	Genomsnittligt utgångsvärde för HbA1c (%)	Placebokorrigerad genomsnittlig förändring av HbA1c (%) (95 % KI)
Studier på tillägg till/initial kombination med metformin			
24 veckor	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) ²
Saxa 5 mg dagligt tillägg till metformin; Studie CV181014 (n=186)			
Saxa 5 mg daglig initial kombination med metformin; Studie CV181039 ³			
Total population (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) ⁴
Utgångsvärde HbA1c ≥10 % strata (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) ⁵
12 veckor			
Saxa 2,5 mg tillägg två gånger dagligen till metformin; Studie CV181080 (n=74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6;-0,1) ⁶

n = randomiserade patienter

¹ Justerad genomsnittlig förändring från studiestart justerat för utgångsvärde (ANCOVA)

² p<0,0001 jämfört med placebo

³ Metformin titrerades upp från 500 till 2 000 mg per dag beroende på tolerans.

⁴ Genomsnittlig förändring av HbA1c är skillnaden mellan grupperna saxagliptin 5 mg + metformin och enbart metformin (p<0,0001).

⁵ Genomsnittlig förändring av HbA1c är skillnaden mellan grupperna saxagliptin 5 mg + metformin och enbart metformin (p<0,0001).

⁶ p-värde = 0,0063 (jämförelser mellan grupper signifikanta vid $\alpha = 0,05$)

Metformin

Den prospektiva randomiserade (UKPDS) studien har fastställt den långsiktiga fördelen med intensiv blodglukoskontroll vid typ 2-diabetes. Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter behandlingssvikt med enbart kost visade:

- en signifikant minskning av den absoluta risken för diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 händelser/1 000 patientår) jämfört med enbart kost (43,3 händelser/1 000 patientår), p=0,0023, och jämfört med de kombinerade grupperna med sulfonylurea och insulin som monoterapi (40,1 händelser/1 000 patientår), p=0,0034;
- en signifikant minskning av den absoluta risken för diabetesrelaterad mortalitet: metformin 7,5 händelser/1 000 patientår, enbart kost 12,7 händelser/1 000 patientår, p=0,017;
- en signifikant minskning av den absoluta risken för total mortalitet: metformin 13,5 händelser/1 000 patientår jämfört med enbart kost 20,6 händelser/1 000 patientår, (p=0,011), och jämfört med de kombinerade grupperna med sulfonylurea och insulin som monoterapi 18,9 händelser/1 000 patientår (p=0,021);
- en signifikant minskning av den absoluta risken för myokardinfarkt: metformin 11 händelser/1 000 patientår, enbart kost 18 händelser/1 000 patientår, (p=0,01).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för Komboglyze för alla grupper av den pediatrika populationen för diabetes mellitus typ 2 (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Resultaten av bioekvivalensstudier på friska försökspersoner visade att Komboglyze kombinationstabletter är bioekvivalenta med samtidig administrering av motsvarande doser av saxagliptin och metforminhydroklorid som individuella tabletter.

Följande uppgifter återspeglar de farmakokinetiska egenskaperna hos de individuella aktiva substanserna i Komboglyze.

Saxagliptin

Farmakokinetiken för saxagliptin och dess huvudmetabolit var likartad hos friska försökspersoner och hos patienter med typ 2-diabetes.

Absorption

Saxagliptin absorberades snabbt efter oral administrering vid fasta, och maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) av saxagliptin och dess huvudmetabolit uppnåddes inom 2 respektive 4 timmar (T_{max}). C_{max} - och AUC-värdena för saxagliptin och dess huvudmetabolit ökade proportionellt med stegringen av saxagliptindosen och denna dosproportionalitet observerades vid doser upp till 400 mg. Efter en oral enkeldos om 5 mg saxagliptin till friska försökspersoner var de genomsnittliga AUC-värdena i plasma för saxagliptin och dess huvudmetabolit 78 ng·h/ml respektive 214 ng·h/ml. Motsvarande C_{max} -värden i plasma var 24 ng/ml respektive 47 ng/ml. Försökspersonernas intraindividuell variationskoefficienter för saxagliptin var mindre än 12 % för C_{max} och AUC.

Hämningen av plasma DPP-4-aktiviteten med saxagliptin under minst 24 timmar efter oral administrering av saxagliptin beror på hög potens, hög affinitet och förlängd bindning till det aktiva bindningsstället.

Interaktion med mat

Mat hade en relativt måttlig effekt på farmakokinetiken för saxagliptin hos friska försökspersoner. Administrering tillsammans med mat (en fettrik måltid) resulterade inte i några förändringar av C_{max} för saxagliptin och i 27 % ökning av AUC jämfört med fasta. Tiden för saxagliptin att uppnå C_{max} (T_{max}) ökade med ungefär 0,5 timmar med mat jämfört med fasta. Dessa förändringar anses inte vara kliniskt betydelsefulla.

Distribution

Proteinbindningsgraden *in vitro* i humant serum för saxagliptin och dess huvudmetabolit är försumbar. Därmed förväntas inte förändringar i blodproteinnivåer vid olika sjukdomstillstånd (t.ex. nedsatt njur- eller leverfunktion) påverka fördelningen av saxagliptin.

Biotransformation

Biotransformationen av saxagliptin medieras främst av cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Saxagliptins huvudmetabolit är också en selektiv, reversibel, kompetitiv DPP-4-hämmare, hälften så potent som saxagliptin.

Eliminering

Värdena för den genomsnittliga terminala halveringstiden i plasma ($t_{1/2}$) för saxagliptin och dess huvudmetabolit är 2,5 timmar respektive 3,1 timmar och det genomsnittliga $t_{1/2}$ -värdet för DPP-4-hämning i plasma var 26,9 timmar. Saxagliptin elimineras både via njurar och lever. Efter en enkeldos av 50 mg ^{14}C -saxagliptin, utsöndrades 24 %, 36 % och 75 % av dosen i urinen som saxagliptin, dess huvudmetabolit respektive total radioaktivitet. Genomsnittligt njurclearance för saxagliptin (ca 230 ml/min) var större än den genomsnittliga uppskattade glomerulära filtrationshastigheten (ca 120 ml/min), vilket tyder på viss aktiv njurutsöndring. För huvudmetaboliten var värdena för njurclearance jämförbara med den uppskattade glomerulära filtrationshastigheten. Totalt 22 % av den administrerade radioaktiviteten återfanns i feces, vilket representerar den fraktion av saxagliptindosen som utsöndras via gallan och/eller icke-absorberat läkemedel från mag-tarmkanalen.

Linjäritet

C_{\max} och AUC för saxagliptin och dess huvudmetabolit ökade proportionellt med saxagliptindosen. Ingen nämnvärd ackumulering av vare sig saxagliptin eller dess huvudmetabolit observerades vid upprepad dosering en gång dagligen vid någon dosnivå. Inget dos- eller tidsberoende clearance observerades för saxagliptin och dess huvudmetabolit vid behandling med saxagliptin en gång dagligen i 14 dagar vid doser från 2,5 mg till 400 mg.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

En öppen enkeldosstudie utfördes för att utvärdera farmakokinetiken för en 10 mg oral dos av saxagliptin hos försökspersoner med olika grad av kroniskt nedsatt njurfunktion i jämförelse med försökspersoner med normal njurfunktion. Hos försökspersoner med lindrigt (>50 till ≤ 80 ml/min), måttligt (≥ 30 till ≤ 50 ml/min) eller gravt (19-30 ml/min) nedsatt njurfunktion var exponeringen för saxagliptin 1,2, 1,4 respektive 2,1 gånger högre och exponeringen för BMS-510849 var 1,7, 2,9 respektive 4,5 gånger högre än den som observerats hos försökspersoner med normal njurfunktion (>80 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Hos försökspersoner med lindrigt (Child-Pugh Class A), måttligt (Child-Pugh Class B) eller gravt (Child-Pugh Class C) nedsatt leverfunktion var exponeringen för saxagliptin 1,1, 1,4 respektive 1,8 gånger högre och exponeringen för BMS-510849 var 22 %, 7 % respektive 33 % lägre än den som observerats hos friska försökspersoner.

Äldre patienter (≥ 65 år)

Äldre patienter (65-80 år) hade ungefär 60 % högre AUC för saxagliptin än yngre patienter (18-40 år). Detta anses inte vara kliniskt betydelsefullt och därför rekommenderas inga dosjusteringar för Komboglyze baserat på enbart ålder.

Metformin

Absorption

Efter en oral dos av metformin uppnås t_{\max} efter 2,5 timmar. Absolut biotillgänglighet för en 500 mg metformintablett är ungefär 50-60 % hos friska försökspersoner. Efter en oral dos var den icke-absorberade fraktion som återfanns i feces 20-30 %.

Efter oral administrering är absorptionen av metformin mättningsbar och ofullständig. Det antas att metformins absorptionsfarmakokinetik är icke-linjär. Vid vanliga metformindoser och doseringsintervall uppnås steady state för plasmakoncentrationer inom 24-48 timmar och dessa är i allmänhet lägre än 1 $\mu\text{g/ml}$. I kontrollerade kliniska studier översteg inte metformins maximala plasmanivåer (C_{\max}) 4 $\mu\text{g/ml}$, inte ens vid maximala doser.

Interaktion med mat

Födointag minskar omfattningen av, och försenar något, absorptionen av metformin. Efter administrering av en dos på 850 mg sågs 40 % lägre maximala plasmakoncentrationer, 25 % minskning av AUC och 35 minuters förlängning av tiden till maximal plasmakoncentration. Den kliniska relevansen för denna minskning är inte känd.

Distribution

Plasmaproteinbindningen är obetydlig. Metformin fördelar sig in i erytrocyterna. Maximal koncentration i blod är lägre än i plasma och uppträder ungefär samtidigt. De röda blodkropparna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Genomsnittlig V_d låg på 63-276 l.

Biotransformation

Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har identifierats hos människa.

Eliminering

Renalt clearance för metformin är >400 ml/min, vilket indikerar att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en oral dos är den skenbara, terminala

elimineringshalveringstiden ungefär 6,5 timmar. När njurfunktionen är nedsatt minskar renalt clearance i förhållande till kreatininclearance och därmed förlängs halveringstiden, vilket leder till ökade nivåer av metformin i plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Samtidig administrering av saxagliptin och metformin

En 3-månadersstudie på hund och studier av embryofetal utveckling hos råtta och kanin har genomförts med kombinationen saxagliptin och metformin.

Samtidig administrering av saxagliptin och metformin till dräktiga råttor och kaniner under organogenesen var varken embryofetal eller teratogent i någon art när det testades vid doser som gav systemisk exponering (AUC) på upp till 100 respektive 10 gånger de högsta rekommenderade humana doserna (RHD; 5 mg saxagliptin och 2 000 mg metformin) hos råtta, och 249 och 1,1 gånger RHD hos kanin. Hos råtta var utvecklingstoxicitet begränsad till en ökad förekomst av försenad ossifikation ("vågformiga revben"); åtföljande toxicitet hos modern var begränsad till viktnedgångar på 5-6 % under loppet av gestationsdag 13 till 18, och relaterade minskningar i moderns matkonsumtion. Hos kanin tolererades samtidig administrering dåligt hos många mödrar, vilket resulterade i död, dödlighet eller abort. Bland överlevande mödrar med utvärderingsbara kullar var dock toxiciteten hos mödrarna begränsad till marginella minskningar i kroppsvikt under loppet av gestationsdag 21 till 29, och åtföljande utvecklingstoxicitet hos dessa kullar var begränsad till minskningar i fostrets kroppsvikt på 7 %, och en låg incidens av försenad ossifikation av fostrets hyoid.

En 3-månaders studie på hund genomfördes med kombinationen saxagliptin och metformin. Ingen kombinationstoxicitet observerades vid AUC-exponeringar på 68 och 1,5 gånger RHD för saxagliptin respektive metformin.

Inga djurstudier har genomförts med den kombination av läkemedel som ingår i Komboglyze för att utvärdera karcinogenes, mutagenes eller försämrad fertilitet. Följande data baseras på resultaten i studierna med saxagliptin och metformin var för sig.

Saxagliptin

Hos cynomolgusapa gav saxagliptin upphov till reversibla hudlesionser (sårskorpor, sår och nekros) på extremiteter (svans, tår, scrotum och/eller näsa) vid doser ≥ 3 mg/kg/dag. Dosisnivån utan observerad effekt (NOEL) avseende hudlesionser är 1 respektive 2 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid rekommenderad human dos på 5 mg/dag (RHD).

Den kliniska relevansen för hudlesionserna är inte känd, men kliniska korrelationer till hudlesionserna hos apor har inte observerats hos människa i kliniska prövningar med saxagliptin.

Immunrelaterade tecken på minimal, icke-progressiv lymfoid hyperplasi i mjälte, lymfknutor och benmärg utan skadliga följder har rapporterats hos alla arter vid exponering från 7 gånger RHD.

Saxagliptin gav upphov till gastrointestinal toxicitet hos hund, inkluderade blodig/slemmig avföring och enteropati vid högre doser i en nivå utan observerade effekter som var 4 och 2 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD.

Saxagliptin var inte genotoxiskt i en uppsättning av konventionella *in vitro*- och *in vivo*-studier. Ingen karcinogenicitet observerades vid karcinogenicitetsförsök på mus och råtta under två år.

Effekter på fertiliteten observerades hos han- och honråttor vid höga doser som gav tydliga tecken på toxicitet. Saxagliptin var inte teratogent vid några av de doser som utvärderats för råtta eller kanin. Vid höga doser till råtta orsakade saxagliptin minskad ossifikation (en utvecklingsförsening) av bäcken hos foster och minskad fostervikt (vid doser som var toxiska för modern), vid en dosnivå utan observerad effekt (NOEL) som var 303 och 30 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD. Hos kanin var effekterna av saxagliptin begränsade till mindre

skelettförändringar som endast observerades vid doser som var toxiska för modern (dosnivån utan observerad effekt var 158 och 224 gånger högre än den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD). I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råttor orsakade saxagliptin minskad vikt hos ungarna vid doser som var toxiska för modern med en dosnivå utan observerad effekt som var 488 och 45 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD. Effekten på kroppsvikten hos avkomman noterades fram till den 92:a respektive den 120:e postnatala dagen för honor respektive hanar.

Metformin

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Povidon K30

Magnesiumstearat

Filmdragering

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Titandioxid (E171)

Talk (E553b)

Gul järnoxid (E172)

Märckbläck

Shellack

Indigokarmin-aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/Alu-blisters.

Förpackningsstorlekar med 28, 56, 60, 112 och 196 filmdragerade tabletter i operforerade blister.

Förpackningsstorlekar med 60x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso

IT-03012 Anagni (FR)

Italien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste se till att farmakovigilanssystemet i modul 1.8.1 i godkännandet för försäljning finns och fungerar innan och under tiden läkemedlet finns på marknaden.

Riskhanteringsplan (RMP)

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utföra de studier och ytterligare farmakovigilansaktiviteter som finns beskrivna i farmakovigilansplanen som överenskommit i riskhanteringsplanen som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande uppdateringar av riskhanteringsplanen som Kommittén för humanläkemedel (CHMP) kommit överens om.

Enligt CHMP:s riktlinje för riskhanteringsystem för humanläkemedel ska uppdaterade riskhanteringsplaner lämnas in samtidigt som följande periodiska säkerhetsrapport (PSUR).

Dessutom ska en uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- när ny information erhålls som kan påverka läkemedlets befintliga riskprofil (Safety Specification), farmakovigilansplan eller riskminimeringsåtgärder,
- inom 60 dagar efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har uppnåtts,
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.

Cykeln för PSUR för läkemedlet ska följa standardkrav tills Kommittén för humanläkemedel (CHMP) kommit överens om annat.

• VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter
saxagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 2,5 mg saxagliptin (som hydroklorid) och 850 mg metforminhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
112 filmdragerade tabletter
196 filmdragerade tabletter
60x1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
saxagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 2,5 mg saxagliptin (som hydroklorid) och 1 000 mg metforminhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
112 filmdragerade tabletter
196 filmdragerade tabletter
60x1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (PERFORERADE/OPERFORERADE)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Komboglyze 2,5 mg/850 mg tabletter
saxagliptin/metforminhydroklorid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (PERFORERADE/OPERFORERADE)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg tabletter
saxagliptin/metforminhydroklorid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

saxagliptin/metformin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Komboglyze är och vad det används för
2. Innan du tar Komboglyze
3. Hur du tar Komboglyze
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Komboglyze ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD KOMBOGLYZE ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Komboglyze innehåller två olika substanser som kallas

saxagliptin och metformin.

Båda tillhör en grupp läkemedel som kallas perorala diabetesmedel.

Vad Komboglyze används för

Komboglyze används för behandling av en typ av diabetes som kallas ”typ 2-diabetes”.

Hur Komboglyze verkar

Saxagliptin och metformin verkar genom att tillsammans reglera ditt blodsocker. De ökar nivåerna av insulin efter en måltid. De sänker också den mängd socker som bildas i din kropp. Tillsammans med kost och motion hjälper detta till att sänka ditt blodsocker.

För att ha kontroll över din diabetes måste du fortfarande hålla diet och motionera, även när du tar detta läkemedel. Därför är det viktigt att du följer de råd om kost och motion som du får av din läkare eller sjuksköterska.

2. INNAN DU TAR KOMBOGLYZE

Ta inte Komboglyze

- om du är allergisk (överkänslig) mot saxagliptin, metformin eller mot något av övriga innehållsämnen i Komboglyze (anges i avsnitt 6).
om du har haft en allvarlig allergisk reaktion (överkänslighetsreaktion) mot några andra liknande läkemedel som du tar för att kontrollera ditt blodsocker. Symtom på en allvarlig allergisk reaktion kan omfatta:
 - utslag
 - upphöjda röda fläckar på huden (nässelfeber)

- svullnad av ansikte, läppar, tunga och strupe, vilket kan ge svårigheter att andas eller svälja.
- Om du får dessa symtom, sluta att ta Komboglyze och ring genast din läkare eller sjuksköterska.
- om du någon gång har haft diabeteskoma
- om du har ett tillstånd som kallas ”diabetisk ketoacidosis”, ett problem du kan få vid diabetes. Tecknen omfattar snabb viktnedgång, illamående eller kräkningar.
- om du har problem med dina njurar eller din lever
- om du nyligen har haft en hjärtinfarkt eller om du har hjärtsvikt eller allvarliga problem med blodcirkulationen eller andningssvårigheter som kan vara ett tecken på hjärtproblem
- om du har en allvarlig infektion eller är uttorkad (din kropp har förlorat mycket vätska)
- om du ammar (se även ”Graviditet och amning”)
- om du dricker stora mängder alkohol (antingen varje dag eller endast då och då) (se avsnitt ”Komboglyze med alkohol”)
- om du ska genomgå röntgen där du kommer att injiceras med ett färgämne. Du måste informera din läkare och sluta att ta Komboglyze när du ska röntgas och i ytterligare två eller flera dagar därefter, beroende på hur dina njurar fungerar.

Ta inte Komboglyze om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Komboglyze.

Var särskilt försiktig med Komboglyze

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar Komboglyze:

- om du har typ 1-diabetes (din kropp producerar inte något insulin). Komboglyze ska inte användas för behandling av detta tillstånd
- om du har haft allergiska reaktioner mot något annat läkemedel som du tar för att reglera mängden socker i blodet
- om du har ett tillstånd eller tar ett läkemedel som kan försämra kroppens försvar mot infektioner
- om du ska genomgå en operation under narkos. Du ska sluta med Komboglyze minst 48 timmar före planerad operation med allmän narkos och ska inte börja igen förrän tidigast 48 timmar efter; följ din läkares instruktioner innan du avbryter och på nytt börjar ta ditt läkemedel.

Om du har symtom på akut bukspottkörtelinflammation, såsom ihållande, svår buksmärta, ska du rådfråga din läkare.

Diabeteshudskador är en vanlig komplikation vid diabetes. Hudutslag har setts vid behandling med saxagliptin och med vissa diabetesmedel i samma klass som saxagliptin. Följ de rekommendationer för hud- och fotvård som din läkare eller sjuksköterska gav dig.

Om något av ovanstående gäller dig, eller om du är inte är säker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Komboglyze.

Njurtester eller njurkontroller

Vid behandling med Komboglyze

- kommer din läkare att kontrollera hur dina njurar fungerar
- läkaren kommer att göra detta minst en gång per år.

Dina njurar kommer att kontrolleras oftare

- om du är äldre
- om dina njurar inte fungerar så bra som de borde (eller riskerar att försämrans).

Barn och ungdomar

Komboglyze rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 års ålder.

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och naturläkemedel.

Tala i synnerhet om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- läkemedel som innehåller alkohol
- cimetidin, ett läkemedel som används för behandling av magproblem
- ketokonazol, som används för behandling av svampinfektioner
- luftrörsvidgande (beta-2-agonister), som används för behandling av astma
- urindrivande tabletter ("diuretika"), som används för att öka mängden urin som du producerar
- diltiazem, som används mot högt blodtryck
- rifampicin, ett antibiotikum som används för behandling av infektioner såsom tuberkulos
- kortikosteroider, som används för behandling av inflammation vid sjukdomar såsom astma och ledinflammation
- karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin, som används för kontroll av krampanfall eller långvarig smärta.

Om något av ovanstående gäller dig, eller om du är inte är säker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Komboglyze.

Komboglyze med alkohol

Undvik alkohol när du tar Komboglyze, eftersom alkohol kan öka risken för mjölksyraacidosis (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").

Graviditet och amning

Ta inte Komboglyze om du är gravid eller kan bli gravid, eftersom det kan påverka barnet.

Ta inte Komboglyze om du ammar eller planerar att amma, eftersom metformin i små mängder passerar över till bröstmjök.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Saxagliptin och metformin kan ha en försumbar effekt på förmågan att köra bil och använda verktyg eller maskiner. Om du känner dig yr när du tar Komboglyze ska du inte köra bil eller använda några verktyg eller maskiner.

3. HUR DU TAR KOMBOGLYZE

Ta alltid Komboglyze enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

- Den mängd Komboglyze du kommer att ta varierar beroende på ditt tillstånd och de doser du för närvarande tar av metformin och/eller enskilda tabletter av saxagliptin och metformin. Din läkare kommer att tala om för dig exakt vilken dos av Komboglyze du ska ta.
- Vanlig dos är en tablett två gånger dagligen.

Hur du tar detta läkemedel

- Ta detta läkemedel genom munnen.
- Ta läkemedlet i samband med måltid för att minska risken för magbesvär.

Kost och motion

För att ha kontroll över din diabetes måste du fortfarande hålla diet och motionera, även när du tar detta läkemedel. Därför är det viktigt att du följer de råd om kost och motion som du får av din läkare

eller sjuksköterska. I synnerhet om du följer en diabetesdiet för viktkontroll ska du fortsätta med denna medan du tar Komboglyze.

Om du har tagit för stor mängd av Komboglyze

Om du tar för stor mängd av Komboglyze ska du omedelbart tala med läkare eller uppsöka sjukhus. Ta läkemedelsförpackningen med dig.

Om du har glömt att ta Komboglyze

- Om du har glömt att ta en dos av Komboglyze, ska du ta den så snart du kommer ihåg det. Om det däremot är tid för nästa dos, hoppar du över den missade dosen och tar nästa dos vid vanlig tid.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Komboglyze

Fortsätt att ta Komboglyze tills din läkare säger att du ska sluta. Detta är för att hålla ditt blodsocker under kontroll.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Komboglyze orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Metformin, en av substanserna i Komboglyze, kan orsaka en mycket sällsynt (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare) men allvarlig biverkning som kallas ”mjölksyraacidosis”. Detta är en ansamling av mjölksyra i blodet, vilket kan leda till döden. Mjölksyraacidosis är ett medicinskt akutillstånd och måste behandlas på sjukhus. Detta händer särskilt hos patienter vars njurar inte fungerar ordentligt.

Sluta att ta Komboglyze och uppsök genast läkare om du märker något av följande tecken på ”mjölksyraacidosis”:

- fryser eller känner obehag
- mår mycket illa eller kräks eller har magsmärter
- viktminskning som du inte kan förklara
- muskelkramper
- snabb andning.

Andra biverkningar av Komboglyze är:

Vanliga (förekommer hos 1 till 10 av 100 användare)

- huvudvärk
- muskelsmärta (myalgi)
- illamående eller matsmältningsbesvär (dyspepsi)
- infektion i de strukturer som leder urinen (urinvägsinfektion)
- infektion i de övre luftvägarna
- inflammerad näsa eller svalg som vid förkylning eller halsont
- inflammerad magsäck (gastrit) eller tarm, ibland orsakad av en infektion (gastroenterit)
- infektion i bihålorna, ibland med en känsla av smärta och tryck bakom kinder och ögon (sinusit).

Mindre vanliga (förekommer hos 1 till 10 av 1 000 användare)

- ledsmärta (artralgi)
- svårigheter att få och behålla en erektion (erektil dysfunktion).

Biverkningar som setts vid intag av enbart saxagliptin:

Vanliga

- yrsel
- trötthet (utmattning).

Vissa patienter har haft en liten minskning i antalet av en typ av vita blodkroppar (lymfocyter), vilket visar sig i ett blodprov. Några patienter har dessutom rapporterat utslag och hudreaktioner (överkänslighet) när de tagit saxagliptin.

Vid användning efter godkännandet av saxagliptin har ytterligare biverkningar rapporterats som omfattar allvarliga allergiska reaktioner (anafylaxi), samt svullnad av ansikte, läppar, tunga och strupe, vilket kan ge svårigheter att andas eller svälja. Om du får en allergisk reaktion, sluta att ta Komboglyze och ring genast din läkare eller sjuksköterska. Din läkare kan ordinera ett läkemedel för behandling av din allergiska reaktion och ett annat läkemedel för din diabetes.

Fall av bukspottkörtelinflammation (pankreatit) har rapporterats (frekvens mindre vanliga). Pankreatit kan vara ett allvarligt, potentiellt livshotande medicinskt tillstånd. Ring din läkare om du får svår och ihållande magsmärta, med eller utan kräkningar, eftersom du kan ha pankreatit.

Biverkningar som setts vid intag av enbart metformin:

Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 användare)

- illamående, kräkningar
- diarré eller magsmärtor
- aptitlöshet.

Vanliga

- en metallisk smak i munnen.

Mycket sällsynta

- minskade B₁₂-nivåer
- leverproblem (hepatit)
- hudrodnad (utslag) eller klåda.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR KOMBOGLYZE SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blister och kartong efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Använd inte Komboglyze om förpackningen är skadad eller visar tecken på manipulering.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är saxagliptin och metforminhydroklorid.

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg saxagliptin (som hydroklorid) och 850 mg metforminhydroklorid.

Övriga innehållsämnen är

Tablettkärna: povidon K30, magnesiumstearat.

Filmdragering: polyvinylalkohol, makrogol 3350, titandioxid (E171), talk (E553b), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172).

Märkbläck: schellack, indigokarmin-aluminiumlack (E132).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter ("tabletter") är ljusbruna till bruna och runda märkta med "2,5/850" på ena sidan och med "4246" på den andra sidan med blått bläck.
- Komboglyze finns i blister av aluminiumfolie. Förpackningsstorlekarna är 28, 56, 60, 112 och 196 filmdragerade tabletter i operforerade blister och 60x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

Bristol-Myers Squibb House

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge

Middlesex

UB8 1DH

Storbritannien

Tillverkare

Bristol-Myers Squibb Company

Contrada Fontana del Ceraso

IT-03012 Anagni (FR)

Italien

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM

S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM

S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO.
KGAA
Tel: + 49 89 121 42 0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB
PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 750 21 85

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z
O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND)
ABPuh/
Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB
PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>.

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

saxagliptin/metformin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Komboglyze är och vad det används för
2. Innan du tar Komboglyze
3. Hur du tar Komboglyze
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Komboglyze ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD KOMBOGLYZE ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Komboglyze innehåller två olika substanser som kallas

saxagliptin och
metformin.

Båda tillhör en grupp läkemedel som kallas perorala diabetesmedel.

Vad Komboglyze används för

Komboglyze används för behandling av en typ av diabetes som kallas ”typ 2-diabetes”.

Hur Komboglyze verkar

Saxagliptin och metformin verkar genom att tillsammans reglera ditt blodsocker. De ökar nivåerna av insulin efter en måltid. De sänker också den mängd socker som bildas i din kropp. Tillsammans med kost och motion hjälper detta till att sänka ditt blodsocker.

För att ha kontroll över din diabetes måste du fortfarande hålla diet och motionera, även när du tar detta läkemedel. Därför är det viktigt att du följer de råd om kost och motion som du får av din läkare eller sjuksköterska.

2. INNAN DU TAR KOMBOGLYZE

Ta inte Komboglyze

- om du är allergisk (överkänslig) mot saxagliptin, metformin eller mot något av övriga innehållsämnen i Komboglyze (anges i avsnitt 6).
- om du har haft en allvarlig allergisk reaktion (överkänslighetsreaktion) mot några andra liknande läkemedel som du tar för att kontrollera ditt blodsocker.
Symtom på en allvarlig allergisk reaktion kan omfatta:
 - utslag
 - upphöjda röda fläckar på huden (nässelfeber)

- svullnad av ansikte, läppar, tunga och strupe, vilket kan ge svårigheter att andas eller svälja.
- Om du får dessa symtom, sluta att ta Komboglyze och ring genast din läkare eller sjuksköterska.
- om du någon gång har haft diabeteskoma
- om du har ett tillstånd som kallas ”diabetisk ketoacidosis”, ett problem du kan få vid diabetes. Tecknen omfattar snabb viktnedgång, illamående eller kräkningar.
- om du har problem med dina njurar eller din lever
- om du nyligen har haft en hjärtinfarkt eller om du har hjärtsvikt eller allvarliga problem med blodcirkulationen eller andningssvårigheter som kan vara ett tecken på hjärtproblem
- om du har en allvarlig infektion eller är uttorkad (din kropp har förlorat mycket vätska)
- om du ammar (se även ”Graviditet och amning”)
- om du dricker stora mängder alkohol (antingen varje dag eller endast då och då) (se avsnitt ”Komboglyze med alkohol”)
- om du ska genomgå röntgen där du kommer att injiceras med ett färgämne. Du måste informera din läkare och sluta att ta Komboglyze när du ska röntgas och i ytterligare två eller flera dagar därefter, beroende på hur dina njurar fungerar.

Ta inte Komboglyze om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Komboglyze.

Var särskilt försiktig med Komboglyze

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar Komboglyze:

- om du har typ 1-diabetes (din kropp producerar inte något insulin). Komboglyze ska inte användas för behandling av detta tillstånd
- om du har haft allergiska reaktioner mot något annat läkemedel som du tar för att reglera mängden socker i blodet
- om du har ett tillstånd eller tar ett läkemedel som kan försämra kroppens försvar mot infektioner
- om du ska genomgå en operation under narkos. Du ska sluta med Komboglyze minst 48 timmar före planerad operation med allmän narkos och ska inte börja igen förrän tidigast 48 timmar efter; följ din läkares instruktioner innan du avbryter och på nytt börjar ta ditt läkemedel.

Om du har symtom på akut bukspottkörtelinflammation, såsom ihållande, svår buksmärta, ska du rådfråga din läkare.

Diabeteshudskador är en vanlig komplikation vid diabetes. Hudutslag har setts vid behandling med saxagliptin och med vissa diabetesmedel i samma klass som saxagliptin. Följ de rekommendationer för hud- och fotvård som din läkare eller sjuksköterska gav dig.

Om något av ovanstående gäller dig, eller om du är inte är säker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Komboglyze.

Njurtester eller njurkontroller

Vid behandling med Komboglyze

- kommer din läkare att kontrollera hur dina njurar fungerar
- läkaren kommer att göra detta minst en gång per år.

Dina njurar kommer att kontrolleras oftare

- om du är äldre
- om dina njurar inte fungerar så bra som de borde (eller riskerar att försämrans).

Barn och ungdomar

Komboglyze rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 års ålder.

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och naturläkemedel.

Tala i synnerhet om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- läkemedel som innehåller alkohol
- cimetidin, ett läkemedel som används för behandling av magproblem
- ketokonazol, som används för behandling av svampinfektioner
- luftrörsvidgande (beta-2-agonister), som används för behandling av astma
- urindrivande tabletter ("diuretika"), som används för att öka mängden urin som du producerar
- diltiazem, som används mot högt blodtryck
- rifampicin, ett antibiotikum som används för behandling av infektioner såsom tuberkulos
- kortikosteroider, som används för behandling av inflammation vid sjukdomar såsom astma och ledinflammation
- karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin, som används för kontroll av krampanfall eller långvarig smärta.

Om något av ovanstående gäller dig, eller om du är inte är säker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Komboglyze.

Komboglyze med alkohol

Undvik alkohol när du tar Komboglyze, eftersom alkohol kan öka risken för mjölksyraacidosis (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").

Graviditet och amning

Ta inte Komboglyze om du är gravid eller kan bli gravid, eftersom det kan påverka barnet.

Ta inte Komboglyze om du ammar eller planerar att amma, eftersom metformin i små mängder passerar över till bröstmjök.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Saxagliptin och metformin kan ha en försumbar effekt på förmågan att köra bil och använda verktyg eller maskiner. Om du känner dig yr när du tar Komboglyze ska du inte köra bil eller använda några verktyg eller maskiner.

3. HUR DU TAR KOMBOGLYZE

Ta alltid Komboglyze enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

- Den mängd Komboglyze du kommer att ta varierar beroende på ditt tillstånd och de doser du för närvarande tar av metformin och/eller enskilda tabletter av saxagliptin och metformin. Din läkare kommer att tala om för dig exakt vilken dos av Komboglyze du ska ta.
- Vanlig dos är en tablett två gånger dagligen.

Hur du tar detta läkemedel

- Ta detta läkemedel genom munnen.
- Ta läkemedlet i samband med måltid för att minska risken för magbesvär.

Kost och motion

För att ha kontroll över din diabetes måste du fortfarande hålla diet och motionera, även när du tar detta läkemedel. Därför är det viktigt att du följer de råd om kost och motion som du får av din läkare

eller sjuksköterska. I synnerhet om du följer en diabetesdiet för viktkontroll ska du fortsätta med denna medan du tar Komboglyze.

Om du har tagit för stor mängd av Komboglyze

Om du tar för stor mängd av Komboglyze ska du omedelbart tala med läkare eller uppsöka sjukhus. Ta läkemedelsförpackningen med dig.

Om du har glömt att ta Komboglyze

- Om du har glömt att ta en dos av Komboglyze, ska du ta den så snart du kommer ihåg det. Om det däremot är tid för nästa dos, hoppar du över den missade dosen och tar nästa dos vid vanlig tid.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Komboglyze

Fortsätt att ta Komboglyze tills din läkare säger att du ska sluta. Detta är för att hålla ditt blodsocker under kontroll.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Komboglyze orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Metformin, en av substanserna i Komboglyze, kan orsaka en mycket sällsynt (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare) men allvarlig biverkning som kallas ”mjölksyraacidosis”. Detta är en ansamling av mjölksyra i blodet, vilket kan leda till döden. Mjölksyraacidosis är ett medicinskt akutillstånd och måste behandlas på sjukhus. Detta händer särskilt hos patienter vars njurar inte fungerar ordentligt.

Sluta att ta Komboglyze och uppsök genast läkare om du märker något av följande tecken på ”mjölksyraacidosis”:

- fryser eller känner obehag
- mår mycket illa eller kräks eller har magsmärter
- viktminskning som du inte kan förklara
- muskelkramper
- snabb andning.

Andra biverkningar av Komboglyze är:

Vanliga (förekommer hos 1 till 10 av 100 användare)

- huvudvärk
- muskelsmärta (myalgi)
- illamående eller matsmältningsbesvär (dyspepsi)
- infektion i de strukturer som leder urinen (urinvägsinfektion)
- infektion i de övre luftvägarna
- inflammerad näsa eller svalg som vid förkylning eller halsont
- inflammerad magsäck (gastrit) eller tarm, ibland orsakad av en infektion (gastroenterit)
- infektion i bihålorna, ibland med en känsla av smärta och tryck bakom kinder och ögon (sinusit).

Mindre vanliga (förekommer hos 1 till 10 av 1 000 användare)

- ledsmärta (artralgi)
- svårigheter att få och behålla en erektion (erektil dysfunktion).

Biverkningar som setts vid intag av enbart saxagliptin:

Vanliga

- yrsel
- trötthet (utmattning).

Vissa patienter har haft en liten minskning i antalet av en typ av vita blodkroppar (lymfocyter), vilket visar sig i ett blodprov. Några patienter har dessutom rapporterat utslag och hudreaktioner (överkänslighet) när de tagit saxagliptin.

Vid användning efter godkännandet av saxagliptin har ytterligare biverkningar rapporterats som omfattar allvarliga allergiska reaktioner (anafylaxi), samt svullnad av ansikte, läppar, tunga och strupe, vilket kan ge svårigheter att andas eller svälja. Om du får en allergisk reaktion, sluta att ta Komboglyze och ring genast din läkare eller sjuksköterska. Din läkare kan ordinera ett läkemedel för behandling av din allergiska reaktion och ett annat läkemedel för din diabetes.

Fall av bukspottkörtelinflammation (pankreatit) har rapporterats (frekvens mindre vanliga). Pankreatit kan vara ett allvarligt, potentiellt livshotande medicinskt tillstånd. Ring din läkare om du får svår och ihållande magsmärta, med eller utan kräkningar, eftersom du kan ha pankreatit.

Biverkningar som setts vid intag av enbart metformin:

Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 användare)

- illamående, kräkningar
- diarré eller magsmärtor
- aptitlöshet.

Vanliga

- en metallisk smak i munnen.

Mycket sällsynta

- minskade B₁₂-nivåer
- leverproblem (hepatit)
- hudrodnad (utslag) eller klåda.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR KOMBOGLYZE SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blister och kartong efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Använd inte Komboglyze om förpackningen är skadad eller visar tecken på manipulering.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är saxagliptin och metforminhydroklorid. Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg saxagliptin (som hydroklorid) och 1 000 mg metforminhydroklorid.

Övriga innehållsämnen är

Tablettkärna: povidon K30, magnesiumstearat.

Filmdragering: polyvinylalkohol, makrogol 3350, titandioxid (E171), talk (E553b), gul järnoxid (E172).

Märckbläck: schellack, indigokarmin-aluminiumlack (E132).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter ("tabletter") är blekgula till ljusgula och ovala märkta med "2,5/1 000" på ena sidan och med "4247" på den andra sidan med blått bläck.
- Komboglyze finns i blister av aluminiumfolie. Förpackningsstorlekarna är 28, 56, 60, 112 och 196 filmdragerade tabletter i operforerade blister och 60x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

Bristol-Myers Squibb House

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge

Middlesex

UB8 1DH

Storbritannien

Tillverkare

Bristol-Myers Squibb Company

Contrada Fontana del Ceraso

IT-03012 Anagni (FR)

Italien

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM

S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM

S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO.
KGAA
Tel: + 49 89 121 42 0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB
PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 750 21 85

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z
O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND)
ABPuh/
Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB
PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>.