

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 2,5 mg saxagliptin (som hydrochlorid) og 850 mg metforminhydrochlorid.

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 2,5 mg saxagliptin (som hydrochlorid) og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Lysebrune til brune, bikonvekse, runde filmovertrukne tabletter med "2.5/850" trykt på den ene side og "4246" trykt på den anden side med blå blæk.

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

Svagt gule til lysegule, bikonvekse, ovale filmovertrukne tabletter med "2.5/1000" trykt på den ene side og "4247" trykt på den anden side med blå blæk.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Komboglyze er indiceret til forbedring af den glykæmiske kontrol hos voksne med type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion:

- hos patienter med utilstrækkelig kontrol på deres maksimalt tålte dosis af metformin alene
- i kombination med anden medicin til diabetesbehandling, herunder insulin, til patienter med utilstrækkelig kontrol på metformin og denne anden medicin (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgængelig data over forskellige kombinationer)
- hos patienter, der allerede er i behandling med kombinationen af saxagliptin og metformin som separate tabletter.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

*Voksne med normal nyrefunktion (GFR  $\geq$ 90 ml/min)*

*Til patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret på maksimal tålt dosis af metformin-monoterapi*

Patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på metformin alene, skal have en dosis af dette lægemiddel svarende til den totale daglige dosis af saxagliptin 5 mg doseret som 2,5 mg to gange dagligt plus den dosis metformin, der tages allerede.

Til patienter, der skifter fra separate saxagliptin- og metformintabletter

Patienter, der skifter fra separate saxagliptin- og metformintabletter, skal have de doser af saxagliptin og metformin, der tages allerede.

Til patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med kombinationsbehandling med insulin og metformin, og til patienter, der er kontrolleret med tripelbehandling med insulin og metformin samt saxagliptin givet som separate tabletter

Dosen af dette lægemiddel skal gives som 2,5 mg saxagliptin to gange dagligt (samlet daglig dosis på 5 mg) og en dosis metformin, der svarer til den dosis, der allerede tages. Når dette lægemiddel gives i kombination med insulin, vil en lavere dosis insulin muligvis være påkrævet for at nedsætte risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Til patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med kombinationsbehandling med sulfonylurinstof og metformin, eller til patienter, der skifter fra tripelbehandling med saxagliptin, metformin og sulfonylurinstof givet som separate tabletter

Dosen af dette lægemiddel skal gives som 2,5 mg saxagliptin to gange dagligt (samlet daglig dosis på 5 mg) og en metformindosis, der svarer til den dosis, der allerede tages. Når dette lægemiddel gives i kombination med sulfonylurinstof, vil en lavere dosis sulfonylurinstof muligvis være påkrævet for at nedsætte risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Til patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med kombinationsbehandling med dapagliflozin og metformin, eller til patienter, der skifter fra tripelbehandling med saxagliptin, metformin og dapagliflozin givet som separate tabletter

Dosis af dette lægemiddel skal gives som 2,5 mg saxagliptin to gange dagligt (samlet daglig dosis på 5 mg) og en metformindosis, der svarer til den dosis, der allerede tages.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let nedsat nyrefunktion (GFR 60-89 ml/min).

GFR skal bestemmes, inden behandling med metforminholdige præparater iværksættes og derefter mindst én gang om året. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nyreinsufficiens og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned. Den maksimale daglige metformindosis skal helst fordeles på 2-3 doser. Faktorer, som kan øge risikoen for laktatacidose (se pkt. 4.4), skal gennemgås, inden påbegyndelse af metforminbehandling overvejes hos patienter med GFR <60 ml/min.

Hvis der ikke findes en passende styrke af Komboglyze, bør enkeltstofferne anvendes enkeltvist i stedet for fastdosis-kombinationen.

**Tabel 1 Dosering til patienter med nedsat nyrefunktion**

GFR ml/min	Metformin	Saxagliptin
60-89	Den maksimale daglige dosis er 3.000 mg Dosisreduktion kan overvejes i forbindelse med tiltagende nedsættelse af nyrefunktionen.	Maksimal total daglig dosis er 5 mg.
45-59	Den maksimale daglige dosis er 2.000 mg Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.	Maksimal total daglig dosis er 5 mg.

30-44	Den maksimale daglige dosis er 1.000 mg Startdosen er højst halvdelen af den maksimale dosis.	Maksimal total daglig dosis er 2,5 mg.
< 30	Metformin er kontraindiceret.	Maksimal total daglig dosis er 2,5 mg

#### *Nedsat leverfunktion*

Dette lægemiddel må ikke anvendes til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.5).

#### *Ældre (≥ 65 år)*

Da metformin og saxagliptin udskilles af nyrerne, skal dette lægemiddel anvendes med forsigtighed til ældre. Monitorering af nyrefunktionen er nødvendig for at forhindre metformin-associeret laktatacidose, specielt hos ældre (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af dette lægemiddel hos børn og unge fra fødsel til < 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Komboglyze skal gives to gange dagligt sammen med måltider for at reducere de gastrointestinale bivirkninger, der er forbundet med metformin.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller tidligere alvorlig overfølsomhedsreaktion, der omfattede anafylaktisk reaktion, anafylaktisk shock og/eller angioødem, over for en dipeptitylpeptidase-4-hæmmer (DPP-4-hæmmer) (se pkt. 4.4 og 4.8)
- Enhver type af akut metabolisk acidose (såsom laktatacidose, diabetisk ketoacidose)
- diabetisk prækoma
- Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2)
- Akutte tilstande med potentiale til at ændre nyrefunktionen såsom:
  - dehydrering
  - svær infektion
  - shock
- Akut eller kronisk sygdom som kan forårsage vævshypoksi såsom:
  - hjerte- eller respirationssvigt
  - nylig overstået myokardieinfarkt
  - shock
- Nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.5)
- Akut alkoholintoksikation, alkoholisme (se pkt. 4.5)
- Amning (se pkt. 4.6).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Generelt

Komboglyze må ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes eller til behandling af diabetisk ketoacidose.

#### Akut pankreatitis

Brug af DPP-4-hæmmere er blevet forbundet med en risiko for udvikling af akut pankreatitis.

Patienterne skal informeres om de karakteristiske symptomer på akut pankreatitis: vedvarende, svære abdominalsmerter. Dette lægemiddel skal seponeres, hvis der er mistanke om pancreatitis. Hvis akut

pancreatitis bliver bekræftet, må behandlingen med dette lægemiddel ikke genoptages. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med pankreatitis i anamnesen.

Der er rapporteret spontane bivirkninger i form af akut pankreatitis efter markedsføringen af saxagliptin.

#### Laktacidose

Laktacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, som oftest indtræder ved akut forværring af nyrefunktionen eller ved kardiopulmonal sygdom eller sepsis. Ved akut forværring af nyrefunktionen akkumuleres metformin, hvilket øger risikoen for laktacidose.

Patienterne skal informeres om, at i tilfælde af dehydrering (alvorlig diarré eller opkastning, feber eller nedsat væskeindtagelse) skal metforminbehandlingen afbrydes midlertidigt, og at det anbefales, at de kontakter en læge.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAID'er), bør opstartes med forsigtighed hos patienter i behandling med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose omfatter stort alkoholforbrug, leverinsufficiens, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Patienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er kendetegnet ved acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, muskelskramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Patienterne skal informeres om at stoppe med at tage metformin og øjeblikkeligt søge lægehjælp ved symptomer, der kan give mistanke om laktacidose. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet (< 7,35), forhøjet laktatniveau i blodet (> 5 mmol/l) samt øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio.

#### Nyrefunktion

Da metformin udskilles af nyrerne, skal nyrefunktionen bestemmes:

- Inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).
- Mindst 2 til 4 gange årligt ved nyrefunktion med GFR-niveau, der nærmer sig moderat nedsat nyrefunktion, og hos ældre patienter.
- Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, som har  $GFR \geq 30$  til  $<45$  ml/min, i fravær af andre tilstande, der kan øge risikoen for laktacidose, er dosis 2,5 mg/1000 mg eller 2,5 mg/850 mg én gang dagligt. Det frarådes at indlede behandling hos disse patienter. Behandling kan fortsættes hos velinformerede patienter under tæt monitorering.
- Metformin er kontraindiceret hos patienter med  $GFR < 30$  ml/min, og behandlingen skal afbrydes midlertidigt ved tilstedeværelse af tilstande, der påvirker nyrefunktionen (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion er asymptomatisk og hyppig hos ældre patienter. Der skal udvises særlig omhu i situationer, hvor nyrefunktionen kan blive nedsat, f.eks. ved påbegyndelse af antihypertensiv eller diuretisk behandling, eller ved start af behandling med et NSAID.

#### Kirurgi

Behandling med Komboglyze skal afbrydes på tidspunktet for kirurgi under generel, spinal eller epidural anæstesi og må tidligst genoptages 48 timer efter kirurgi eller genoptagelse af oral ernæring og under forudsætning af, at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil.

#### Administration af iodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, resulterende i akkumulation af metformin og en øget risiko for laktacidose. Behandling med Komboglyze skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for en billeddiagnostisk procedure og først genoptages efter mindst 48 timer, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil (se pkt. 4.2 og 4.5).

### Hudreaktioner

Ulcererende og nekrotiske hudlæsioner er blevet rapporteret på ekstremiteter på aber i ikke-kliniske toksikologistudier af saxagliptin (se pkt. 5.3). Der blev ikke set hudlæsioner med en forøget incidens i kliniske forsøg. Udslæt er blevet rapporteret postmarketing for gruppen af DPP4-hæmmere. Udslæt er også noteret som en bivirkning for saxagliptin (se pkt. 4.8). I overensstemmelse med rutinebehandling af diabetespatienter anbefales det derfor at monitorere for hudreaktioner, såsom blæredannelse, ulceration eller udslæt.

### Bulløs pemfigoid

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af bulløs pemfigoid, der krævede indlæggelse, ved brug af DPP4-hæmmer, inklusive saxagliptin. I de rapporterede tilfælde responderede patienterne typisk på topikal eller systemisk immunsuppressiv behandling og seponering af DPP4-hæmmeren. Hvis en patient udvikler blister eller erosioner, mens han/hun får saxagliptin, og der er mistanke om bulløs pemfigoid, skal dette lægemiddel seponeres, og det bør overvejes at henvise til en hudlæge med henblik på diagnose og passende behandling (se pkt. 4.8).

### Overfølsomhedsreaktioner

Da dette lægemiddel indeholder saxagliptin, må det ikke anvendes til patienter, som har haft en alvorlig overfølsomhedsreaktion over for en dipeptidylpeptidase-4-hæmmer (DPP4-hæmmer).

Fra perioden efter markedsføringen, inklusive i spontane rapporter og kliniske forsøg, er der indberettet følgende bivirkninger efter anvendelse af saxagliptin: alvorlige overfølsomhedsreaktioner, der omfattede anafylaktisk reaktion, anafylaktisk shock og/eller angioødem. Ved mistanke om en alvorlig overfølsomhedsreaktion over for saxagliptin skal patienten stoppe med dette lægemiddel og evalueres for andre mulige årsager til hændelsen, og der skal skiftes til anden antidiabetisk behandling (se pkt. 4.3 og 4.8).

### Ændring i klinisk status hos patienter med tidligere kontrolleret type 2-diabetes

Da dette lægemiddel indeholder metformin skal en patient med type 2-diabetes, der tidligere har været velkontrolleret på Komboglyze, og som udvikler laboratorieanomalier eller klinisk sygdom (især uklar og dårligt defineret sygdom) straks vurderes for tegn på ketoacidose eller laktatacidose. Vurderingen bør omfatte serumelektrolytter og ketoner, blodglucose og, hvis indiceret, blod-pH-, laktat-, pyruvat- og metforminniveau. Hvis der opstår acidose af den ene eller anden form skal dette lægemiddel standses omgående, og der skal påbegyndes andre relevante, korrigerende forholdsregler.

### Hjertesvigt

SAVOR-studiet viste en let øget forekomst af indlæggelser for hjertesvigt hos saxagliptin-behandlede patienter sammenlignet med placebo; en årsagssammenhæng er dog ikke fastslået (se pkt. 5.1). Forsigtighed tilrådes, hvis dette lægemiddel anvendes til patienter, som har kendte risikofaktorer for hospitalsindlæggelse for hjertesvigt, såsom hjertesvigt eller moderat til svært nedsat nyrefunktion, i anamnesen. Patienterne skal informeres om de karakteristiske symptomer på hjertesvigt og om straks at rapportere sådanne symptomer.

### Artralgi

Der er rapporteret om ledsmerter, som kan være svære, i postmarketingsrapporter for DPP4-hæmmere (se pkt. 4.8). Patienterne oplevede lindring af symptomerne efter seponering af lægemidlet, og nogle oplevede, at symptomerne vendte tilbage, når behandling med den samme eller en anden DPP4-hæmmer blev genoptaget. Symptomdebut efter start af behandling med lægemidlet kan ske hurtigt eller efter længere behandlingsperioder. Hvis en patient oplever svære ledsmerter, skal det vurderes individuelt, om behandling med lægemidlet bør fortsatte.

### Patienter med nedsat immunforsvar

Patienter med nedsat immunforsvar, såsom patienter som har fået foretaget organtransplantation, eller patienter der har fået stillet diagnosen humant immundefektsyndrom, er ikke blevet undersøgt i det kliniske udviklingsprogram for saxagliptin. Effekt- og sikkerhedsprofilen for saxagliptin er derfor ikke fastslået hos disse patienter.

#### Anvendelse sammen med potente CYP3A4-inducere

Anvendelse af CYP3A4-inducere som carbamazepin, dexamethason, phenobarbital, phenytoin og rifampicin kan reducere saxagliptins glykæmisænkende virkning (se punkt 4.5).

#### Anvendelse sammen med anden medicin, der kan medføre hypoglykæmi

Insulin og sulfonylurinstoffer kan medføre hypoglykæmi. Derfor kan en lavere dosis insulin eller sulfonylurinstof være påkrævet for at nedsætte risikoen for hypoglykæmi, når insulin tages samtidig med Komboglyze.

#### Nedsat/mangel på vitamin B<sub>12</sub>

Metformin kan nedsætte vitamin B<sub>12</sub>-serumniveauet. Risikoen for lavt vitamin B<sub>12</sub>-niveau stiger med stigende metformindosis, behandlingsvarighed og/eller hos patienter med risikofaktorer, der vides at forårsage vitamin B<sub>12</sub>-mangel. I tilfælde af mistanke om vitamin B<sub>12</sub>-mangel (såsom anæmi eller neuropati), bør vitamin B<sub>12</sub>-serumniveauet overvåges. Regelmæssig overvågning af vitamin B<sub>12</sub> kan være nødvendig hos patienter med risikofaktorer for vitamin B<sub>12</sub>-mangel. Metforminbehandling bør fortsættes, så længe det tolereres og ikke er kontraindiceret, og passende korrigerende behandling for vitamin B<sub>12</sub>-mangel gives i overensstemmelse med gældende kliniske retningslinjer.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Co-administration af flere doser af saxagliptin (2,5 mg to gange dagligt) og metformin (1000 mg to gange dagligt) ændrede ikke farmakokinetikken af hverken saxagliptin eller metformin væsentligt hos patienter med type 2-diabetes.

Der er ikke udført interaktionsstudier af Komboglyze. De følgende redegørelser afspejler de oplysninger, der er tilgængelige for de enkelte aktive stoffer.

#### Saxagliptin

De kliniske data, der er beskrevet herunder, tyder på, at risikoen for klinisk betydelige interaktioner med co-administrerede lægemidler er lav.

Saxagliptins metabolisme medieres primært af cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). I *in vitro*-studier inhiberede saxagliptin og hovedmetabolitten hverken CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4 og inducerede ikke CYP1A2, 2B6, 2C9 eller 3A4. I studier udført på raske forsøgspersoner blev hverken saxagliptins eller dets hovedmetabolits farmakokinetik ændret væsentligt af metformin, glibenclamid, pioglitazon, digoxin, simvastatin, omeprazol, antacida eller famotidin. Desuden ændrede saxagliptin ikke farmakokinetikken for metformin, glibenclamid, pioglitazon, digoxin, simvastatin, de aktive bestanddele i et oralt antikonceptionskombinationspræparat (ethinylestradiol og norgestimant), diltiazem eller ketoconazol væsentligt.

Samtidig administration af saxagliptin og den moderate hæmmer af CYP3A4/5 diltiazem forøgede C<sub>max</sub> og AUC for saxagliptin med henholdsvis 63 % og 2,1 gang, og de tilsvarende værdier for den aktive metabolit blev reduceret med henholdsvis 44 % og 34 %.

Samtidig administration af saxagliptin og den potente hæmmer af CYP3A4/5 ketoconazol forøgede C<sub>max</sub> og AUC for saxagliptin med henholdsvis 62 % og 2,5 gange, og de tilsvarende værdier for den aktive metabolit blev reduceret med henholdsvis 95 % og 88 %.

Samtidig administration af saxagliptin og den potente CYP3A4/5-inducer rifampicin reducerede C<sub>max</sub> og AUC for saxagliptin med henholdsvis 53 % og 76 %. Eksponeringen for den aktive metabolit og hæmningen af plasma DPP4-aktiviteten over et dosisinterval blev ikke påvirket af rifampicin (se punkt 4.4).

Den samtidige administration af saxagliptin og CYP3A4/5-inducere, bortset fra rifampicin (såsom carbamazepin, dexamethason, phenobarbital og phenytoin) er ikke blevet undersøgt og kan muligvis

resultere i nedsat plasmakoncentration af saxagliptin og øget koncentration af dets hovedmetabolit. Glykæmisk kontrol skal vurderes omhyggeligt, når saxagliptin anvendes samtidig med en potent CYP3A4-inducer.

Virkningerne af rygning, diæt, urtemedicin og brug af alkohol på saxagliptins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt specifikt.

### Metformin

#### Kombinationer, der frarådes

Kationiske stoffer, som elimineres renalt ved tubulær sekretion (f.eks. cimetidin) kan interagere med metformin ved at konkurrere om fælles tubulære transportsystemer. Et studie udført med syv raske frivillige viste, at cimetidin administreret som 400 mg to gange dagligt øgede metformins systemiske eksponering (AUC) med 50 % og  $C_{max}$  med 81 %. Tæt monitorering af glykæmisk kontrol, dosisjustering inden for den anbefalede dosering og ændring af diabetesbehandlingen skal derfor overvejes ved administration sammen med kationiske lægemidler, som elimineres ved tubulær sekretion.

#### *Alkohol*

Alkoholintoksikation er forbundet med en øget risiko for laktacidose, især i tilfælde af faste, fejlnæring eller leverinsufficiens. Intoksikationen forårsages af den aktive substans metformin i Komboglyze (se punkt 4.4). Indtagelse af alkohol og lægemidler, der indeholder alkohol, skal undgås.

#### *Iodholdige kontrastmidler*

Den intravaskulære administration af iodinerede kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, hvilket medfører metforminophobning og øget risiko for laktacidose. Behandling med Komboglyze skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for billeddiagnostiske procedurer og først genoptages mindst 48 timer herefter, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Kombinationer, der kræver forsigtighed

Glukokortikoider (givet ad systemisk og lokal vej), beta-2-agonister og diuretika har egen hyperglykæmisk aktivitet. Patienten skal informeres, og der skal foretages hyppigere blodglucosemonitorering, især i begyndelsen af behandling med den slags lægemidler. Om nødvendigt skal dosen af det antihyperglykæmiske lægemiddel justeres under behandling med det andet lægemiddel og ved seponering af det.

Visse lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktacidose, f.eks. NSAID'er, herunder selektive cyklooxygenase (COX) II-hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, især loop-diuretika. Ved initiering eller brug af sådanne præparater i kombination med metformin skal nyrefunktionen monitoreres tæt.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Brug af Komboglyze eller saxagliptin er ikke blevet undersøgt hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet på høje doser af saxagliptin alene eller i kombination med metformin (se punkt 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. En begrænset datamængde tyder på, at brugen af metformin til gravide kvinder ikke er forbundet med en øget risiko for medfødte misdannelser. Dyreforsøg med metformin indikerer ingen skadelige virkninger for graviditeten, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Dette lægemiddel bør ikke anvendes under graviditeten. Hvis patienten er gravid eller ønsker at blive gravid, skal behandling med dette lægemiddel seponeres og ændres til insulinbehandling så hurtigt som muligt.

### Amning



Dyreforsøg har påvist udskillelse af både saxagliptin og/eller dets metabolit og metformin i modermælk. Det er ukendt, om saxagliptin udskilles i human mælk, men metformin udskilles i human mælk i små mængder. Dette lægemiddel må derfor ikke anvendes af kvinder, der ammer (se pkt. 4.3).

#### Fertilitet

Virksomheden af saxagliptin på fertilitet hos mennesker er ikke blevet undersøgt. Virkningerne på fertilitet er blevet observeret på han- og hunrotter på høje doser, der frembragte tydelige tegn på toksicitet (se pkt. 5.3). For metformin har dyreforsøg ikke påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Saxagliptin eller metformin påvirker kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ved bilkørsel og betjening af maskiner bør det dog tages i betragtning, at der er blevet rapporteret svimmelhed i studier med saxagliptin. Derudover skal patienterne advares om risikoen for hypoglykæmi, når Komboglyze anvendes i kombination med andre antidiabetika, der er kendt for at medføre hypoglykæmi (f.eks. insulin, sulfonylurinstoffer).

#### **4.8 Bivirkninger**

Der er ikke blevet udført terapeutiske kliniske forsøg med Komboglyze-tabletter, men der er blevet påvist bioækvivalens for Komboglyze sammen med co-administreret saxagliptin og metformin (se pkt. 5.2).

#### Saxagliptin

##### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Der blev randomiseret 4.148 patienter med type 2-diabetes, heraf blev 3.021 patienter behandlet med saxagliptin, til seks dobbeltblindede, kontrollerede kliniske sikkerheds- og effektstudier udført med henblik på at vurdere saxagliptins effekt på glykæmisk kontrol. I randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede kliniske studier (herunder erfaring under udvikling og efter markedsføring) er mere end 17.000 patienter med type 2-diabetes blevet behandlet med saxagliptin.

I en poolanalyse af 1.681 patienter med type 2-diabetes, randomiseret i fem dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske sikkerheds- og virkningsstudier med henblik på at evaluere saxagliptins effekt på glykæmisk kontrol, var den samlede bivirkningsincidens hos patienter behandlet med saxagliptin 5 mg (n=882) sammenlignelig med bivirkningsincidensen ved placebo. Seponering af behandlingen som følge af bivirkninger var højere hos patienter, som fik saxagliptin 5 mg, sammenlignet med placebo (3,3 % *versus* 1,8 %).

##### Bivirkninger i tabelform

Bivirkninger, der er blevet rapporteret hos  $\geq 5\%$  af patienterne, der blev behandlet med saxagliptin 5 mg, og hyppigere end hos patienter behandlet med placebo, eller som blev rapporteret hos  $\geq 2\%$  af patienterne, der blev behandlet med saxagliptin 5 mg og  $\geq 1\%$  hyppigere sammenlignet med placebo, er vist i tabel 2.

Bivirkningerne er opført efter systemorganklasse og absolut hyppighed. Hyppigheder defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $1/100$ ), sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) eller meget sjældent ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 2 Bivirkningshyppighed efter systemorganklasse**

Systemorganklasse Bivirkning	Bivirkningshyppighed efter behandlingsregime  Saxagliptin sammen med metformin <sup>1</sup>
---------------------------------	---

<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Øvre luftvejsinfektion	Almindelig
Urinvejsinfektion	Almindelig
Gastroenteritis	Almindelig
Sinuitis	Almindelig
Nasofaryngitis	Almindelig <sup>2</sup>
<b>Nervesystemet</b>	
Hovedpine	Almindelig
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Opkastning	Almindelig

<sup>1</sup>Omfatter saxagliptin som tillæg til metformin og initial kombination med metformin.

<sup>2</sup>Kun ved den initiale kombinationsbehandling.

#### *Erfaringer efter markedsføringen fra kliniske forsøg og spontane rapporter*

Tabel 3 viser en række andre bivirkninger, som er indberettet efter markedsføringen. Hyppigheden er baseret på erfaringer fra kliniske forsøg.

**Tabel 3 Hyppighed af bivirkninger opstillet efter systemorganklasse**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppighed af bivirkninger<sup>1</sup></b>
<b>Bivirkning</b>	
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Kvalme	Almindelig
Pankreatitis	Ikke almindelig
Forstoppelse	Ikke kendt
<b>Immunsystemet</b>	
Overfølsomhedsreaktioner <sup>2</sup> (se pkt. 4.3 og 4.4)	Ikke almindelige
Anafylaktiske reaktioner inklusive anafylaktisk shock (se pkt. 4.3 og 4.4)	Sjældne
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Angioødem (se pkt. 4.3 og 4.4)	Sjælden
Dermatitis	Ikke almindelig
Pruritus	Ikke almindelig
Udslæt <sup>2</sup>	Almindelig
Urticaria	Ikke almindelig
Bulløs pemfigoid	Ikke kendt

<sup>1</sup> Hyppighedsestimater er baseret på den poolede analyse af saxagliptin som monoterapi, tillæg til metformin og initial kombination med metformin, tillæg til sulfonylurinstoffer og som tillæg til thiazolidinedion i kliniske forsøg.

<sup>2</sup> Disse reaktioner blev også påvist i kliniske forsøg før godkendelse af lægemidlet, men opfylder ikke kriterierne i tabel 2.

#### *Resultater af SAVOR-studiet*

SAVOR-studiet omfattede 8.240 patienter, som blev behandlet med saxagliptin 5 mg eller 2,5 mg én gang dagligt, og 8.173 patienter på placebo. Den samlede bivirkningsfrekvens hos patienter, der blev behandlet med saxagliptin i dette studie, var sammenlignelig med den for placebo (henholdsvis 72,5 % versus 72,2 %).

Forekomsten af vurderede pancreatitishændelser var 0,3 % hos både saxagliptinbehandlede patienter og placebobehandlede patienter i *intent-to-treat*-populationen.

Forekomsten af overfølsomhedsreaktioner var 1,1 % hos både saxagliptinbehandlede patienter og placebobehandlede patienter.

Den samlede forekomst af rapporteret hypoglykæmi (registreret i daglige patientdagbøger) var 17,1 % hos forsøgspersoner, der blev behandlet med saxagliptin, og 14,8 % hos patienter, der fik placebo. Procentdelen af forsøgspersoner med rapporterede episoder med svær hypoglykæmi (defineret som en episode, der krævede assistance fra en anden person) var højere i saxagliptin-gruppen end i placebogruppen (henholdsvis 2,1 % og 1,6 %). Den øgede risiko for total hypoglykæmi og svær hypoglykæmi observeret i saxagliptin-gruppen forekom primært hos forsøgspersoner, der blev behandlet med SU ved *baseline* og ikke hos forsøgspersoner på monoterapi med insulin eller metformin ved *baseline*. Den øgede risiko for total og svær hypoglykæmi blev primært observeret hos forsøgspersoner med HbA1c <7 % ved *baseline*.

Der blev rapporteret reducerede lymfocytter hos 0,5 % af de saxagliptinbehandlede patienter og hos 0,4 % af de placebobehandlede patienter.

Indlæggelse for hjertesvigt opstod hos en større andel i saxagliptin-gruppen (3,5%) sammenlignet med placebo-gruppen (2,8%) med normal statistisk signifikans i placebos favør [HR = 1,27; 95% CI 1,07; 1,51]; p = 0,007]. Se også pkt. 5.1.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkninger, som af forsøgsansvarlig er blevet vurderet til at være muligt relateret til lægemidlet, og som er rapporteret i mindst 2 patienter yderligere behandlet med saxagliptin 5 mg sammenlignet med kontrolgruppen, er beskrevet nedenfor opdelt efter behandlingsregime.

Som monoterapi: Svimmelhed (almindelig) og træthed (almindelig).

Som tillæg til metformin: Dyspepsi (almindelig) og myalgi (almindelig).

Som initial kombination med metformin: Gastritis (almindelig), artralgi\* (ikke almindelig), myalgi (ikke almindelig) og erektil dysfunktion (ikke almindelig).

Som tillægsbehandling til metformin og sulfonylurinstof: Svimmelhed (almindelig), træthed (almindelig) og flatulens (almindelig).

\* Artralgi er også rapporteret under postmarketing-overvågning (se pkt. 4.4).

#### Hypoglykæmi

Hypoglykæmi-bivirkninger blev baseret på alle rapporter om hypoglykæmi. Der blev ikke krævet en samtidig glucosemåling. Incidensen af rapporteret hypoglykæmi for saxagliptin 5 mg *versus* placebo givet som tillægsbehandling til metformin var 5,8 % *versus* 5 %. Incidensen af rapporteret hypoglykæmi var 3,4 % hos behandlingsnaive patienter, der fik saxagliptin 5 mg plus metformin, og 4,0 % hos patienter der kun fik metformin. Når det blev givet som tillægsbehandling til insulin (med eller uden metformin), var den samlede forekomst af rapporteret hypoglykæmi 18,4 % for saxagliptin 5 mg og 19,9 % for placebo.

Som tillægsbehandling til metformin sammen med sulfonylurinstof var den samlede forekomst af rapporteret hypoglykæmi 10,1 % for saxagliptin 5 mg og 6,3 % for placebo.

#### Undersøgelser

På tværs af kliniske studier var incidensen af bivirkninger målt på laboratorieværdier ens hos patienter behandlet med saxagliptin 5 mg sammenlignet med patienter behandlet med placebo. Der sås et lille fald i absolut lymfocytter. I forhold til *baseline* sås der et absolut middel-lymfocytter på ca. 2.200 celler/ $\mu$ l og et gennemsnitligt fald på ca. 100 celler/ $\mu$ l i forhold til placebo i den placebokontrollerede fælles analyse. Det gennemsnitlige absolutte lymfocytter forblev stabilt ved daglig dosering op til 102 ugers varighed. Faldet i lymfocytter var ikke forbundet med klinisk relevante bivirkninger. Den kliniske betydning af dette fald i lymfocytter i forhold til placebo kendes ikke.

## Metformin

### Kliniske forsøgsdata og postmarketing-data

Tabel 4 præsenterer bivirkninger efter systemorganklasse og efter hyppighedskategori. Hyppighedskategorierne er baseret på information fra det produktresumé for metformin, der er tilgængeligt i Den Europæiske Union.

**Tabel 4 Bivirkningshyppigheden for metformin bestemt ud fra kliniske forsøgsdata og postmarketing-data**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppighed</b>
<b>Bivirkning</b>	
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Nedsat vitamin B <sub>12</sub> /mangel på vitamin B <sub>12</sub>	Almindelig
Laktatacidose	Meget sjælden
<b>Nervesystemet</b>	
Metalsmag	Almindelig
<b>Mave-tarm-systemet</b>	
Gastrointestinale symptomer <sup>1</sup>	Meget almindelige
<b>Lever og galdeveje</b>	
Leverfunktionsforstyrrelser, hepatitis	Meget sjældne
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Urticaria, erytem, pruritus	Meget sjældne

<sup>1</sup> Gastrointestinale symptomer såsom kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter og appetitløshed forekommer hyppigst under påbegyndelse af behandlingen og svinder i de fleste tilfælde spontant.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen data til rådighed med hensyn til overdosering af Komboglyze.

### Saxagliptin

Det er blevet vist, at saxagliptin er veltålt uden klinisk betydende effekt på QTc-intervallet eller hjertefrekvensen på orale doser op til 400 mg dagligt i 2 uger (80 gange den anbefalede dosis). I tilfælde af en overdosis skal der indledes relevant støttebehandling svarende til patientens kliniske status. Saxagliptin og hovedmetabolitten kan fjernes ved hæmodialyse (23 % af dosen i løbet af 4 timer).

### Metformin

Høj overdosering af metforminhydrochlorid eller anden samtidig risiko ved metforminhydrochlorid kan føre til laktatacidose. Laktatacidose er en medicinsk nødsituation og skal behandles på hospitalet. Stor overdosis eller samtidige metformin-risici kan medføre laktatacidose. Den mest effektive metode til fjernelse af laktat og metformin er hæmodialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika. Kombination af orale blodglucosesænkende midler, ATC-kode: A10BD10

### Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Komboglyze kombinerer to antihyperglykæmiske lægemidler med komplementære virkningsmekanismer for at forbedre glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-diabetes: Saxagliptin, en dipeptidylpeptidase-4-hæmmer (DPP-4-hæmmer) og metforminhydrochlorid, et medlem af biguanid-gruppen.

### Saxagliptin

Saxagliptin er en højpotent ( $K_i$ : 1,3 nM), selektiv, reversibel, kompetitiv DPP-4-hæmmer. Hos patienter med type 2-diabetes resulterede administration af saxagliptin i hæmning af DPP-4-enzymaktivitet i en periode på 24 timer. Efter en oral glucosebelastning resulterede denne DPP-4-hæmning i en stigning på 2-3 gange af cirkulerende niveauer af aktive inkretinhormoner, herunder glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) og glucoseafhængigt insulinotrop polypeptid (GIP), et fald i glukagonkoncentrationer og forøget glucoseafhængig beta-celle-responsivitet, hvilket medførte højere koncentrationer af insulin og C-peptid. Stigningen i insulin fra beta-celler i pancreas og faldet i glukagon fra alfa-celler i pancreas blev sat i forbindelse med lavere koncentrationer af faste-glucose og reduceret glucoseudsving efter en oral glucosebelastning eller et måltid. Saxagliptin forbedrer glykæmisk kontrol ved at reducere fastende og postprandiale glucosekoncentrationer hos patienter med type 2-diabetes.

### Metformin

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmisk effekt, som sænker såvel basal som postprandial plasma-glucose. Det stimulerer ikke insulinsekretionen og giver derfor ikke hypoglykæmi.

Metformin kan virke via tre mekanismer:

- ved reduktion af hepatisk glucoseproduktion ved hæmning af glukoneogenese og glykogenolyse i musklerne
- ved i beskedent omfang at forøge insulinfølsomheden, forbedre den perifere glucoseoptagelse og -udnyttelse
- ved at forsinke den intestinale glucoseabsorption.

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved at indvirke på glycogensyntase. Metformin forøger transportkapaciteten hos specifikke typer af membranglucosetransportører (GLUT-1 og GLUT-4).

Hos mennesker har metformin uafhængigt af dets virkning på glykæmi gunstige virkninger på lipidmetabolismen. Dette er påvist på terapeutiske doser i kontrollerede mellemlange og lange kliniske studier: Metformin reducerer niveauerne af totalt kolesterol, LDL-C og triglycerider.

### Klinisk virkning og sikkerhed

I randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede kliniske studier (herunder erfaring under udvikling og efter markedsføring) er mere end 17.000 patienter med type 2-diabetes blevet behandlet med saxagliptin.

### Saxagliptin kombineret med metformin til glykæmisk kontrol

Co-administration af saxagliptin og metformin er blevet undersøgt hos patienter med type 2-diabetes, som var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin alene, og hos behandlingsnaive patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret på diæt og motion alene. Behandling med saxagliptin 5 mg en gang dagligt giver signifikant relevante og statistisk signifikante forbedringer i hæmoglobin A1c (HbA1c), faste-plasma-glucose (FPG) og postprandial glucose (PPG) sammenlignet med placebo kombineret med metformin (initial- eller tillægsbehandling). Der blev set reduktioner i A1c på tværs af undergrupper, herunder køn, alder, race og *baseline*-BMI. Reduktionen i legemsvægt i behandlingsgrupperne, der fik saxagliptin kombineret med metformin, var lig reduktionen i grupperne, der kun fik metformin. Saxagliptin plus metformin blev ikke sat i forbindelse med signifikante ændringer i forhold til *baseline* i faste-serum-lipider sammenlignet med metformin alene.

### *Saxagliptin-tillæg til metforminbehandling*

Der er blevet udført et placebokontrolleret studie med tillæg til metformin af 24 ugers varighed for at vurdere effekt og sikkerhed af saxagliptin kombineret med metformin til patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol (HbA1c 7-10 %) på metformin alene. Saxagliptin (n=186) gav signifikante forbedringer i HbA1c, FPG og PPG sammenlignet med placebo (n=175). Forbedringerne i HbA1c, PPG og FPG efter behandling med saxagliptin 5 mg plus metformin holdt sig frem til uge 102. Ændringen i HbA1c for saxagliptin 5 mg plus metformin (n=31) sammenlignet med placebo plus metformin (n=15) var -0,8 % ved uge 102.

### *Saxagliptin to gange dagligt som tillæg til metforminbehandling*

Der er blevet udført et placebokontrolleret studie med tillæg til metformin af 12 ugers varighed for at vurdere effekt og sikkerhed af saxagliptin 2,5 mg to gange dagligt kombineret med metformin til patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol (HbA1c 7-10 %) på metformin alene. Efter 12 uger havde saxagliptingruppen (n=74) en større middelreduktion af HbA1c i forhold til *baseline* end placebogruppen (n=86) (henholdsvis -0,6 % vs. -0,2 %, en forskel på -0,34 % for en middel-*baseline*-HbA1c på 7,9 % for saxagliptingruppen og 8,0 % for placebogruppen) og en større FPG-reduktion på (-13,73 mg/dl over for -4,22 mg/dl, men uden statistisk signifikans (p=0,12, 95 % CI [-21,68; 2,66]).

### *Saxagliptin som tillæg til metformin sammenlignet med sulfonylurinstoffer som tillæg til metformin*

Der er blevet udført et 52 ugers studie for at vurdere effekt og sikkerhed af saxagliptin 5 mg kombineret med metformin (428 patienter) sammenlignet med sulfonylurinstoffer (glipizid, 5 mg titreret efter behov til 20 mg, gennemsnitlig dosis på 15 mg) kombineret med metformin (430 patienter) til 858 patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol (HbA1c 6,5-10 %) på metformin alene. Den gennemsnitlige metformindosis var ca. 1900 mg i hver behandlingsgruppe. Efter 52 uger havde saxagliptin- og glipizidgrupperne ens middelreduktioner i HbA1c i forhold til *baseline* i pr. protokol-analysen (henholdsvis -0,7 % vs. -0,8 %, middel-*baseline*-HbA1c på 7,5 % for begge grupper). *Intent to treat*-analysen viste overensstemmende resultater. Reduktionen i FPG var lidt mindre i saxagliptingruppen, og der var flere ophør (3,5 % vs. 1,2 %) forårsaget af manglende effekt på basis af FPG-kriterier i løbet af studiets første 24 uger. Saxagliptin resulterede desuden i en signifikant lavere andel af patienter med hypoglykæmi, 3 % (19 hændelser hos 13 forsøgspersoner) vs. 36,3 % (750 hændelser hos 156 patienter) for glipizid. Patienter behandlet med saxagliptin udviste en signifikant reduktion i legemsvægt i forhold til *baseline* sammenlignet med en vægtøgning hos patienter, der fik glipizid (-1,1 vs. +1,1 kg).

### *Saxagliptin som tillæg til metformin sammenlignet med sitagliptin som tillæg til metformin*

Der blev udført et 18 ugers forsøg for at vurdere effekt og sikkerhed af saxagliptin 5 mg kombineret med metformin (403 patienter) sammenlignet med sitagliptin 100 mg kombineret med metformin (398 patienter) hos 801 patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin alene. Efter 18 uger var saxagliptin ikke væsentligt ringere (non-inferior) end sitagliptin mht. middelreduktion i HbA1c i forhold til *baseline* i såvel pr. protokol-analysen som det fulde analysesæt. Reduktionerne i forhold til *baseline* i HbA1c for henholdsvis saxagliptin og sitagliptin i den primære pr. protokol-analyse var -0,5 % (middel og median) og -0,6 % (middel og median). I det konfirmative fulde analysesæt var middelreduktionerne henholdsvis -0,4 % og -0,6 % for saxagliptin og sitagliptin, hvor de mediane reduktioner var -0,5 % for begge grupper.

### *Saxagliptin kombineret med metformin som initialbehandling*

Der blev udført et 24 ugers studie for at vurdere effekt og sikkerhed af saxagliptin 5 mg kombineret med metformin som initial kombinationsbehandling til *behandlingsnaive* patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol (HbA1c 8-12 %). Initialbehandling med kombinationen af saxagliptin 5 mg plus metformin (n=306) gav signifikante forbedringer i HbA1c, FPG og PPG sammenlignet med enten saxagliptin (n=317) eller metformin (n=313) alene som initialbehandling. Der blev set reduktioner i HbA1c fra *baseline* til uge 24 i alle vurderede undergrupper defineret ud fra *baseline*-HbA1c, og der sås størst reduktioner hos patienter med en *baseline*-HbA1c  $\geq 10$  % (se tabel 5). Forbedringerne i HbA1c, PPG og FPG efter initialbehandling med saxagliptin 5 mg plus metformin holdt sig frem til uge 76. Ændringen i HbA1c for saxagliptin 5 mg plus metformin (n=177) sammenlignet med metformin plus placebo (n=147) var -0,5 % ved uge 76.

### *Saxagliptin som tillæg til behandling med insulin (med eller uden metformin)*

I alt 455 patienter med type 2-diabetes deltog i et 24-ugers randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie til evaluering af saxagliptins sikkerhed og virkning i kombination med en stabil dosis insulin (gennemsnitlig *baseline*-værdi: 54,2 enheder) hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol ( $HbA1c \geq 7,5\%$  og  $\leq 11\%$ ) på insulin alene (n=141) eller på insulin i kombination med en stabil dosis metformin (n=314). Saxagliptin 5 mg som tillæg til insulin med eller uden metformin medførte signifikante forbedringer i HbA1c og PPG efter 24 uger sammenlignet med placebo som tillæg til insulin med eller uden metformin. Tilsvarende reduktion i HbA1c *versus* placebo blev opnået hos patienter, der fik saxagliptin 5 mg som tillæg til insulin uanset brug af metformin (-0,4 % for begge subgrupper). Forbedringen i HbA1c fra *baseline* blev opretholdt i gruppen, der fik saxagliptin som tillæg til insulin, sammenlignet med gruppen, der fik placebo som tillæg til insulin med eller uden metformin frem til uge 52. Ændringen i HbA1c i saxagliptingruppen (n=244) sammenlignet med placebo (n=124) var -0,4 % i uge 52.

### *Saxagliptin som tillæg til behandling med metformin og sulfonylurinstof*

I alt 257 patienter med type 2-diabetes deltog i et 24-ugers randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie til evaluering af saxagliptins sikkerhed og virkning (5 mg én gang dagligt) i kombination med metformin og sulfonylurinstof hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol ( $HbA1c \geq 7\%$  og  $\leq 10\%$ ). Saxagliptin (n=127) medførte signifikante forbedringer i HbA1c og PPG sammenlignet med placebo (n=128). Ændringen i HbA1c i saxagliptingruppen sammenlignet med placebo var -0,7 % i uge 24.

### *Saxagliptin som tillæg til behandling med dapagliflozin og metformin*

Et 24-ugers randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie udført hos patienter med type 2-diabetes mellitus sammenlignede saxagliptin 5 mg med placebo som tillæg til behandling hos personer med HbA1c 7-10,5 % behandlet med dapagliflozin (en SGLT2-hæmmer) og metformin. Patienter, der gennemførte den indledende 24-ugers undersøgelsesperiode, var kvalificerede til at komme ind i et kontrolleret 28 ugers langtids-forlængelses-studie (52 uger).

Personer behandlet med saxagliptin i tillæg til behandling med dapagliflozin og metformin (n = 153) opnåede statistisk signifikant (p-værdi <0,0001) større reduktioner i HbA1c *versus* gruppen med placebo i tillæg til dapagliflozin og metformin (n = 162) efter 24 uger (se tabel 5). Virkningen på HbA1c observeret i uge 24 blev opretholdt i uge 52. Sikkerhedsprofilen af saxagliptin i tillæg til dapagliflozin og metformin i den langsigtede behandlingsperiode var i overensstemmelse med det, der blev observeret i 24 ugers behandlingsperioden i dette studie og i studiet, hvor saxagliptin og dapagliflozin blev givet til patienterne samtidig i tillæg til behandling med metformin (beskrevet nedenfor).

### *Andel af patienter, der opnåede HbA1c <7 %*

Andelen af patienter, der opnåede HbA1c <7 % i uge 24, var højere i gruppen, der blev behandlet med saxagliptin 5 mg plus dapagliflozin plus metformin 35,3 % (95 % CI [28,2, 42,4]) sammenlignet med placebo plus dapagliflozin plus metformin gruppen 23,1% (95% CI [16,9, 29,3]). Effekten i HbA1c observeret i uge 24 blev opretholdt i uge 52.

**Tabel 5**    **Vigtigste effektresultater i placebokontrollerede studier med kombinationsbehandling med saxagliptin og metformin**

	Middel-HbA1c ved <i>baseline</i> (%)	Middelændring <sup>1</sup> fra <i>baseline</i> -HbA1c (%)	Placebo-korrigeret middelændring i HbA1c (%) (95 % CI)
<b>Studier med metformin givet som tillægs-/initial kombinationsbehandling</b>			

<b>24 uger</b>			
Saxa 5 mg dagligt som tillæg til metformin; Studie CV181014 (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) <sup>2</sup>
Saxa 5 mg dagligt som initialkombination med metformin; Studie CV181039 <sup>3</sup> :			
Samlet population (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) <sup>4</sup>
Baseline HbA1c ≥ 10 % strata (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) <sup>5</sup>
<b>12 uger</b>			
Saxa 2,5 mg to gange dagligt som tillæg til metformin; Studie CV181080 (n=74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6; -0,1) <sup>6</sup>
<b>Studier med yderligere tillægs-/kombinationsbehandlinger</b>			
<b>Tillægsbehandling til insulin (+/- metformin)</b>			
Saxa 5 mg dagligt, studie CV181057:			
Samlet population (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) <sup>2</sup>
<b>24 uger</b>			
Saxa 5 mg dagligt som tillæg til metformin plus sulfonylurinstof; Studie D1680L00006 (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9; -0,5) <sup>2</sup>
Saxa 5 mg daglig som tillæg til metformin og dapagliflozin studie CV181168 (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5; -0,2) <sup>7</sup>

n=Randomiserede patienter

<sup>1</sup> Korrigeret middelværdi fra baseline korrigeret for baseline-værdi (ANCOVA).

<sup>2</sup> p<0,0001 sammenlignet med placebo.

<sup>3</sup> Metformin blev optitreret fra 500 til 2000 mg dagligt, alt efter hvordan det blev tålt.

<sup>4</sup> Middel-HbA1c-ændring er forskellen mellem grupperne saxagliptin 5 mg + metformin og metformin alene (p<0,0001).

<sup>5</sup> Middel-HbA1c-ændring er forskellen mellem grupperne saxagliptin 5 mg + metformin og metformin alene.

<sup>6</sup> p-værdi = 0,0063 (mellem-gruppe-sammenligninger, der er signifikante ved  $\alpha = 0,05$ ).

<sup>7</sup> Den gennemsnitlige HbA1c-ændring er forskellen mellem saxagliptin + dapagliflozin + metformin og dapagliflozin + metformin grupperne (p< 0,0001).

### Saxagliptin og dapagliflozin som tillæg til metforminbehandling

I alt 534 voksne patienter med type 2-diabetes mellitus og utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin alene (HbA1c 8 % - 12 %) deltog i det 24 ugers randomiserede, dobbeltblindede, aktiv komparator-kontrollerede studie for at sammenligne kombinationen af saxagliptin og dapagliflozin som tillæg til metformin *versus* saxagliptin eller dapagliflozin som tillæg til metformin. Patienterne blev randomiseret til en af tre dobbeltblindede behandlingsgrupper til at modtage saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg i tillæg til metformin, saxagliptin 5 mg og placebo i tillæg til metformin eller dapagliflozin 10 mg og placebo i tillæg til metformin.

Saxagliptin- og dapagliflozin-gruppen opnåede signifikant større reduktion i HbA1c *versus* både saxagliptin-gruppen og dapagliflozin-gruppen efter 24 uger (se tabel 6).

**Tabel 6 HbA1c i uge 24 i aktiv kontrolleret studie med sammenligning af kombinationen af saxagliptin og dapagliflozin sammen med metformin med enten saxagliptin eller dapagliflozin i tillæg til metformin**

Effektparameter	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 <sup>2</sup>	Saxagliptin 5 mg + metformin N=176 <sup>2</sup>	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 <sup>2</sup>
HbA1c (%) i uge 24 <sup>1</sup>			



Baseline (gennemsnit)	8,93	9,03	8,87
Ændring fra baseline (justeret gennemsnit <sup>3</sup> ) (95 % konfidensinterval [CI])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Forskel fra saxagliptin + metformin (justeret gennemsnit <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81; -0,37)	-	-
Forskel fra dapagliflozin + metformin (justeret gennemsnit <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48; -0,05)	-	-

<sup>1</sup> LRM = Longitudinal repeated measures (ved hjælp af værdier før behandling).

<sup>2</sup> Randomiserede og behandlede patienter med *baseline* efficacy måling og mindst én efficacy måling efter *baseline*.

<sup>3</sup> Mindste kvadraters metode justeret for *baseline* værdier.

<sup>4</sup> p-værdi < 0,0001.

<sup>5</sup> p-værdi=0,0166.

#### Andel af patienter, der opnåede HbA1c < 7 %

I kombinationsgruppen med saxagliptin og dapagliflozin opnåede 41,4 % (95 % CI [34,5, 48,2]) af patienterne HbA1c-niveauer, der var lavere end 7 %, sammenlignet med 18,3 % (95 % CI [13,0, 23,5]) af patienterne i saxagliptingruppen og 22,2 % (95 % CI [16,1, 28,3]) af patienterne i dapagliflozingruppen.

#### SAVOR-studiet: Saxagliptin vurdering af vaskulære resultater registreret hos patienter med diabetes mellitus – trombolyse ved myokardieinfarkt

SAVOR var et studie af kardiovaskulære resultater hos 16.492 patienter med HbA1c  $\geq 6,5$  % og  $< 12$  % (12.959 med diagnosticeret kardiovaskulær sygdom og 3.533 kun med multiple risikofaktorer), som blev randomiseret til saxagliptin (n=8.280) eller placebo (n=8.212) som tillæg til regional standardbehandling af HbA1c og kardiovaskulære risikofaktorer. Studiepopulationen omfattede patienter  $\geq 65$  år (n=8.561) og  $\geq 75$  år (n=2.330) med normal eller let nedsat nyrefunktion (n=13.916), moderat (n=2.240) eller svært (n=336) nedsat nyrefunktion.

De primære endepunkter for sikkerhed (non-inferioritet) og virkning (superioritet) var et sammensat endepunkt bestående af tiden til første forekomst af en af følgende svære kardiovaskulære bivirkninger (MACE): kardiovaskulær død, ikke dødeligt myokardieinfarkt eller ikke dødelig iskæmisk apopleksi.

Efter en gennemsnitlig opfølgning på 2 år opfyldte studiet sit primære endepunkt for sikkerhed, idet det påviste, at saxagliptin ikke øger den kardiovaskulære risiko hos patienter med type 2-diabetes sammenlignet med placebo, når det føjes til eksisterende baggrundsbehandling.

Der blev ikke observeret nogen fordel for MACE eller total mortalitet.

**Tabel 7: Primære og sekundære kliniske endepunkter efter behandlingsgruppe i SAVOR-studiet\***

Endepunkt	Saxagliptin (N=8.280)		Placebo (N=8.212)		Hazard ratio (95 % CI) <sup>†</sup>
	Forsøgspersoner med episoder n (%)	Hyppegheden af episoder pr. 100 patientår	Forsøgspersoner med episoder n (%)	Hyppegheden af episoder pr. 100 patientår	

Primært sammensat endepunkt: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89-1,12) <sup>‡,§, #</sup>
Sekundært sammensat endepunkt: MACE plus	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94-1,11) <sup>¶</sup>
Total mortalitet	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96-1,27) <sup>¶</sup>

\* *Intent-to-treat*-population

† Hazard ratio justeret for *baseline* nyrefunktionskategori og *baseline* risikokategori for kardiovaskulær død.

‡ p-værdi <0,001 for non-inferioritet (baseret på HR < 1,3) sammenlignet med placebo.

§ p-værdi = 0,99 for superioritet (baseret på HR < 1,0) sammenlignet med placebo.

# Episoder akkumuleret konsekvent over tid og hyppigheden af episoder for saxagliptin og placebo adskilte sig ikke bemærkelsesværdigt over tid.

¶ Signifikans ikke undersøgt.

En komponent i det sekundære sammensatte endepunkt, hospitalsindlæggelse for hjertesvigt, forekom hyppigere i saxagliptingruppen (3,5 %) sammenlignet med placebogruppen (2,8 %), med nominal statistisk signifikans til fordel for placebo [HR = 1,27; (95 % CI 1,07-1,51); p = 0,007]. Klinisk relevante faktorer, der er prædiktive for en øget relativ risiko ved saxagliptinbehandling, kunne ikke med sikkerhed identificeres. Forsøgspersoner med højere risiko for hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt, uanset tildeling af behandling, kunne identificeres ved kendte risikofaktorer for hjertesvigt, såsom *baseline*-anamnese med hjertesvigt eller nedsat nyrefunktion. Forsøgspersoner på saxagliptin, som havde hjertesvigt eller nedsat nyrefunktion i anamnesen ved *baseline*, havde imidlertid ikke en øget risiko i forhold til placebo for de primære eller sekundære sammensatte endepunkter eller total mortalitet.

Et andet sekundært endepunkt, total mortalitet, forekom i en frekvens på 5,1 % i saxagliptingruppen og 4,6 % i placebogruppen (se tabel 7). Kardiovaskulær død var ligeligt fordelt i behandlingsgrupperne. Der var en numerisk forskel i ikke-kardiovaskulær død med flere hændelser på saxagliptin (1,8 %) end på placebo (1,4 %) [HR=1,27; (95 % CI 1,00, 1,62); P=0,051].

A1C var lavere for saxagliptin sammenlignet med placebo i en eksplorativ analyse.

### Metformin

Det prospektive randomiserede studie (UKPDS) har fastslået fordelene ved intensiv blodglucosekontrol ved type 2-diabetes på langt sigt. Analyse af resultaterne for overvægtige patienter behandlet med metformin når diæt alene ikke var tilstrækkeligt viste:

- En signifikant reduktion af den absolutte risiko for enhver diabetesrelateret komplikation i metformingruppen (29,8 hændelser/1.000 patientår) *versus* diæt alene (43,3 hændelser/1.000 patientår), p=0,0023, og *versus* den kombinerede gruppe af sulfonylurinstoffer og insulin-monoterapigruppen (40,1 hændelser/1.000 patientår), p=0,0034
- En signifikant reduktion af den absolutte risiko for en diabetesrelateret mortalitet: metformin 7,5 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 12,7 hændelser/1.000 patientår, p=0,017
- En signifikant reduktion af den absolutte risiko for samlet mortalitet: metformin 13,5 hændelser/1.000 patientår *versus* diæt alene 20,6 hændelser/1.000 patientår, (p=0,011), og *versus* den kombinerede gruppe af sulfonylurinstoffer og insulin-monoterapigruppen 18,9 hændelser/1.000 patientår (p=0,021)
- En signifikant reduktion af den absolutte risiko for myokardieinfarkt: metformin 11 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 18 hændelser/1.000 patientår, (p=0,01).

### Eldre

I SAVOR-studiets undergrupper af patienter over 65 og over 75 år var virkning og sikkerhed i overensstemmelse med den samlede studiepopulation.

GENERATION var et 52-ugers studie af glykæmisk kontrol hos 720 ældre patienter, hvor den gennemsnitlige alder var 72,6 år; 433 forsøgspersoner (60,1 %) var <75 år, og 287 forsøgspersoner (39,9 %) var ≥75 år. Det primære endepunkt var andelen af patienter, der opnåede HbA1c <7 % uden bekræftet eller alvorlig hypoglykæmi. Der forekom ikke at være nogen forskel i procentdelen af respondenter: 37,9 % i saxagliptingruppen og 38,2 % i glimepiridgruppen nåede det primære endepunkt. En lavere andel af patienter i saxagliptingruppen (44,7 %) sammenlignet med glimepiridgruppen (54,7 %) nåede et HbA1c-mål på 7,0 %. En lavere andel af patienter i saxagliptingruppen (1,1 %) sammenlignet med glimepiridgruppen (15,3 %) havde en bekræftet eller alvorlig hypoglykæmisk episode.

### Pædiatrisk population

Det europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Komboglyze i alle undergrupper af den pædiatriske population med type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Resultaterne af bioækvivalensstudier af raske forsøgspersoner viste, at Komboglyze-kombinationstabletter er bioækvivalente med co-administration af tilsvarende doser af saxagliptin og metforminhydrochlorid som individuelle tabletter.

De følgende redegørelser afspejler de farmakokinetiske egenskaber hos de individuelle aktive indholdsstoffer i Komboglyze.

### Saxagliptin

Saxagliptins og hovedmetabolittens farmakokinetik var ens hos raske forsøgspersoner og patienter med type 2-diabetes.

### Absorption

Saxagliptin blev hurtigt absorberet efter oral administration i fastende tilstand, og maksimale plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) af saxagliptin og hovedmetabolitten blev nået inden for henholdsvis 2 og 4 timer ( $T_{max}$ ).  $C_{max}$ - og AUC-værdierne for saxagliptin og hovedmetabolitten steg proportionalt med forøgelsen af saxagliptin-dosen, og denne dosis-proportionalitet blev set ved doser op til 400 mg. Efter en enkelt dosis på 5 mg af saxagliptin til raske forsøgspersoner var middelplasma-AUC-værdierne for saxagliptin og hovedmetabolitten henholdsvis 78 ng·t/ml og 214 ng·t/ml. De tilsvarende plasma- $C_{max}$ -værdier var henholdsvis 24 ng/ml og 47 ng/ml. De intrapersonelle variationskoefficienter for saxagliptins  $C_{max}$  og AUC var mindre end 12 %.

Saxagliptins hæmningen af plasma-DPP-4-aktivitet i mindst 24 timer efter oral administration af saxagliptin skyldes høj potens, høj affinitet og udstrakt binding til det aktive sted.

### Interaktion med fødevarer

Føde har relativt beskeden effekt på saxagliptins farmakokinetik hos raske forsøgspersoner. Administration sammen med fødevarer (et fedtholdigt måltid) medførte ikke nogen ændring i saxagliptins  $C_{max}$  og en 27 % forøgelse af AUC sammenlignet med fastende tilstand. Saxagliptins tid til at nå  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) blev sammen med fødevarer forøget med ca. 0,5 time sammenlignet med fastende tilstand. Disse ændringer blev ikke anset for at være af klinisk betydning.

### Fordeling

*In vitro*-proteinbinding af saxagliptin og hovedmetabolitten i humant serum er ubetydelig. Ændringer i proteinniveauer i blodet ved forskellige sygdomstilstande (f.eks. nedsat leverfunktion) forventes derfor ikke at ændre det saxagliptin, der er til rådighed.

### Biotransformation

Saxagliptins biotransformation medieres primært af cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Saxagliptins hovedmetabolit er også en selektiv, reversibel, kompetitiv DPP-4-hæmmer, der er halvt så potent som saxagliptin.

#### Elimination

Middelværdierne for terminal plasma-halveringstid ( $t_{1/2}$ ) for saxagliptin og hovedmetabolitten er henholdsvis 2,5 timer og 3,1 time, og den gennemsnitlige  $t_{1/2}$ -værdi for plasma-DPP-4-hæmning var 26,9 timer. Saxagliptin elimineres både ad renal og hepatisk vej. Efter en enkelt 50 mg dosis af  $^{14}\text{C}$ -saxagliptin, blev 24 %, 36 % og 75 % af dosen udskilt i urinen som henholdsvis saxagliptin, hovedmetabolitten og total radioaktivitet. Saxagliptins gennemsnitlige renale clearance ( $\sim 230$  ml/min) var større end den gennemsnitlige beregnede glomerulære filtrationsrate ( $\sim 120$  ml/min), hvilket tyder på en vis aktiv renal udskillelse. For hovedmetabolitten var de renale clearance-værdier sammenlignelige med beregnet glomerulær filtrationsrate. I alt 22 % af den administrerede radioaktivitet blev genfundet i fæces, hvilket repræsenterer den fraktion af saxagliptindosen, der er blevet udskilt med galde og/eller uabsorberet lægemiddel fra mave-tarm-kanalen.

#### Linearitet/non-linearitet

Saxagliptins og hovedmetabolittens  $C_{\max}$  og AUC blev forøget proportionalt med saxagliptin-dosen. Der blev ikke set væsentlig ophobning af hverken saxagliptin eller hovedmetabolitten på noget dosisniveau ved gentagen dosering en gang dagligt. Der sås ingen dosis- og tidsafhængighed ved clearance af saxagliptin og hovedmetabolitten i løbet af en 14 dages dosering en gang dagligt med saxagliptin i doser fra 2,5 mg til 400 mg.

#### Særlige populationer

##### *Nyreinsufficiens*

Der blev udført et åbent, enkeltdosis-studie for at vurdere farmakokinetik af en oral dosis på 10 mg af saxagliptin til forsøgspersoner med varierende grader af kronisk nyreinsufficiens sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Studiet omfattede patienter med nedsat nyreinsufficiens, der blev klassificeret på baggrund af kreatininclearance som mild (ca.  $\text{GFR} \geq 45$  til  $<90$  ml/min), moderat (ca.  $\text{GFR} \geq 30$  til  $<45$  ml/min) eller svær (ca.  $\text{GFR} <30$  ml/min) nyreinsufficiens. Eksponeringerne for saxagliptin var henholdsvis 1,2, 1,4 og 2,1 gange højere, og eksponeringerne for BMS-510849 var henholdsvis 1,7, 2,9 og 4,5 gange højere end de eksponeringer, der sås hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

##### *Nedsat leverfunktion*

Hos forsøgspersoner med mild (Child-Pugh klasse A), moderat (Child-Pugh klasse B) eller svær (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion var eksponeringerne for saxagliptin henholdsvis 1,1, 1,4 og 1,8 gange højere, og eksponeringerne for BMS-510849 var henholdsvis 22 %, 7 % og 33 % lavere end de eksponeringer, der sås hos raske forsøgspersoner.

##### *Ældre ( $\geq 65$ år)*

Ældre patienter (65-80 år) havde omkring 60 % højere saxagliptin-AUC end unge patienter (18-40 år). Dette anses ikke for klinisk betydende, hvorfor der ikke anbefales dosisjustering for dette lægemiddel udelukkende på baggrund af alder.

#### Metformin

##### Absorption

Efter en oral dosis af metformin nås  $t_{\max}$  på 2,5 t. Absolut biotilgængelighed af en 500 mg metformintablet er ca. 50-60 % hos raske forsøgspersoner. Efter en oral dosis var den ikke-absorberede fraktion, der blev genfundet i fæces, 20-30 %.

Efter oral administration er metforminabsorptionen mættelig og ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for metforminabsorption er ikke lineær. Med de almindelige metformindoser og doseringsmåder nås steady state-plasmakoncentrationer inden for 24-48 t, og de er i reglen mindre end 1  $\mu\text{g/ml}$ . I kontrollerede kliniske forsøg oversteg de maksimale metformin-plasmaniveauer ( $C_{\max}$ ) ikke 4  $\mu\text{g/ml}$ , selv ved maksimumdoser.

### Interaktion med fødevarer

Fødevarer nedsætter omfanget af metforminabsorption og forsinket den let. Efter administration af en dosis på 850 mg sås en 40 % lavere maksimal plasmakoncentration, en 25 % reduktion i AUC og en 35 min forlængelse af tiden indtil maksimal plasmakoncentration. Den kliniske relevans af denne reduktion er ikke kendt.

### Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeler sig til erythrocytter. Den maksimale koncentration i blod er lavere end den maksimale koncentration i plasma og viser sig på omtrent samme tid. Sandsynligvis repræsenterer de røde blodlegemer et sekundært fordelingskompartiment. Middel- $V_d$  lå mellem 63-276 l.

### Biotransformation

Metformin udskilles uomdannet i urinen. Der er ikke identificeret metabolitter hos mennesker.

### Elimination

Renal clearance af metformin ligger  $> 400$  ml/min, hvilket viser, at metformin elimineres ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Efter en oral dosis er den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid ca. 6,5 t. Når nyrefunktionen er nedsat, reduceres renal clearance proportionalt med kreatinin, og eliminationshalveringstiden forlænges således, hvilket resulterer i forhøjede niveauer af metformin i plasma.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

### Co-administration af saxagliptin og metformin

Der er blevet udført et 3-måneders studie på hunde og embryo-føtale udviklingsstudier på rotter og kaniner med kombinationen af saxagliptin og metformin.

Co-administration af saxagliptin og metformin til drægtige rotter og kaniner i organdannelsesperioden var hverken embryoletal eller teratogen hos nogen af arterne, når de blev testet med doser, der giver systemiske eksponeringer (AUC) på op til henholdsvis 100 og 10 gange de maksimalt anbefalede humane doser (RHD: 5 mg saxagliptin og 2000 mg metformin) til rotter, og 249 og 1,1 gange RHD'erne til kaniner. Hos rotter var mindre udviklingstoksicitet begrænset til en forøget incidens af forsinket ossifikation ("bølgeribben"). Associeret maternel toksicitet var begrænset til væggtab på 5-6 % i løbet af gestationsdagene 13 til 18 og relaterede reduktioner i maternel fødeindtagelse. Hos kaniner blev co-administration tålt dårligt af mange moderdyr, hvilket resulterede i død, moribund tilstand eller abort. Blandt overlevende moderdyr med vurderbare kuld var maternel toksicitet dog begrænset til marginale reduktioner i kropsvægt i løbet af gestationsdagene 21 til 29, og associeret udviklingstoksicitet i disse kuld var begrænset til fald i føtal kropsvægt på 7 % og en lav incidens af forsinket ossifikation af det føtale tungeben.

Der blev udført et 3-måneders studie af hunde med kombinationen af saxagliptin og metformin. Der sås ingen kombinationstoksicitet ved AUC-eksponeringer på 68 og 1,5 gange RHD'er for henholdsvis saxagliptin og metformin.

Der er ikke udført dyrestudier med kombinationen af produkterne i Komboglyze for at vurdere karcinogenese, mutagenese eller nedsat fertilitet. De følgende data er baseret på fundene i studierne med saxagliptin og metformin enkeltvist.

### Saxagliptin

Hos cynomolgusaber gav saxagliptin reversible hudlæsioner (skorper, ulcerationer og nekrose) på yderpunkter (hale, fingre, scrotum og/eller næsen) på doser  $\geq 3$  mg/kg/dag. Niveaue for ingen effekt (NOEL) er for læsionerne 1 og 2 gange den humane eksponering for henholdsvis saxagliptin og hovedmetabolitten på den anbefalede humane dosis (RHD) på 5 mg/dag.

Den kliniske relevans af hudlæsionerne er ikke kendt, men kliniske hudlæsioner svarende til dem set hos aber er ikke set i kliniske forsøg med saxagliptin til mennesker.

Immunrelaterede fund af minimal, ikke-progredierende lymfoid hyperplasi i milten, lymfeknuder og knoglemarv uden alvorlige sequelae er blevet rapporteret hos alle testede arter ved eksponeringer begyndende ved 7 gange RHD.

Saxagliptin gav gastrointestinal toksicitet hos hunde, herunder blodig/slimet fæces, og enteropati ved højere doser med NOEL 4 og 2 gange den humane eksponering for henholdsvis saxagliptin og hovedmetabolitten ved RHD.

Saxagliptin var ikke genotoksisk ved et konventionelt batteri af genotoksicitetsstudier *in vitro* og *in vivo*. Der sås intet karcinogent potentiale ved toårs-karcinogenicitetsassays med mus og rotter.

Virkninger på fertilitet blev set på han- og hunrotter på høje doser, der frembragte tydelige tegn på toksicitet. Saxagliptin var ikke teratogent på nogen doser, der blev vurderet på rotter eller kaniner. På høje doser til rotter forårsagede saxagliptin nedsat ossifikation (en udviklingsforsinkelse) af det føtale pelvis og nedsat føtal kropsvægt (ved forekomst af maternel toksicitet) med et NOEL 303 og 30 gange den humane eksponering for henholdsvis saxagliptin og hovedmetabolitten ved RHD. Hos kaniner var virkningerne af saxagliptin begrænset til mindre skeletvariationer, der kun sås ved maternelt toksiske doser (NOEL 158 og 224 gange den humane eksponering for henholdsvis saxagliptin og hovedmetabolitten ved RHD). Ved et præ- og postnatalt udviklingsstudie af rotter forårsagede saxagliptin nedsat ungevægt ved maternelt toksiske doser med NOEL 488 og 45 gange den humane eksponering for henholdsvis saxagliptin og hovedmetabolitten ved RHD. Virkningen på kropsvægten hos afkom blev bemærket indtil dag 92 og 120 postnatalt hos henholdsvis hunner og hanner.

#### Metformin

Prækliniske data for metformin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletter

Povidon K30

Magnesiumstearat

#### Filmovertræk

##### Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylalkohol

Macrogol 3350

Titandioxid (E171)

Talkum (E553b)

Jernoxid, rødt (E172)

Jernoxid, gult (E172)

##### Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylalkohol

Macrogol 3350

Titandioxid (E171)

Talkum (E553b)

Jernoxid, gult (E172)

Blæk  
Shellac  
Indigotin I, indigocarmin (E132)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Alu/Alublisterkort.

Pakningsstørrelser på 14, 28, 56 og 60 filmovertrukne tabletter i uperforerede blisterpakninger.  
Multipakninger med 112 (2 pakker a 56) og 196 (7 pakker a 28) filmovertrukne tabletter i uperforerede blisterpakninger.  
60x1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltdosisblisterpakninger.  
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

### Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/11/731/001 28 filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/002 56 filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/003 60 filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/004 112 (2 pakker a 56) filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/005 196 (7 pakker a 28) filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/006 60x1 filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/013 14 filmovertrukne tabletter

### Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/11/731/007 28 filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/008 56 filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/009 60 filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/010 112 (2 pakker a 56) filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/011 196 (7 pakker a 28) filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/012 60x1 filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/014 14 filmovertrukne tabletter

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. november 2011

Dato for seneste fornyelse: 15. juli 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om Komboglyze findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Sverige

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
saxagliptin/metforminhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 2,5 mg saxagliptin (som hydrochlorid) og 850 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter  
60 filmovertrukne tabletter  
Flerstykspakning: 112 (2 pakninger a 56) filmovertrukne tabletter  
Flerstykspakning: 196 (7 pakninger a 28) filmovertrukne tabletter  
60x1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/731/001 28 filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/002 56 filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/003 60 filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/004 112 (2 pakker a 56) filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/005 196 (7 pakker a 28) filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/006 60x1 filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/013 14 filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
saxagliptin/metforminhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 2,5 mg saxagliptin (som hydrochlorid) og 850 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmovertrukne tabletter. Del af flerstykspakning, kan ikke sælges separat.  
28 filmovertrukne tabletter. Del af flerstykspakning, kan ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)****13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERKORT (PERFOREREDE/UPERFOREREDE)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg tabletter  
saxagliptin/metformin-HCl

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter  
saxagliptin/metforminhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 2,5 mg saxagliptin (som hydrochlorid) og 1000 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter  
60 filmovertrukne tabletter  
Flerstykspakning: 112 (2 pakninger a 56) filmovertrukne tabletter  
Flerstykspakning: 196 (7 pakninger a 28) filmovertrukne tabletter  
60x1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/731/007 28 filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/008 56 filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/009 60 filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/010 112 (2 pakker a 56) filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/011 196 (7 pakker a 28) filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/012 60x1 filmovertrukne tabletter  
EU/1/11/731/014 14 filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter  
saxagliptin/metforminhydrochlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 2,5 mg saxagliptin (som hydrochlorid) og 1000 mg metforminhydrochlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmovertrukne tabletter. Del af flerstykspakning, kan ikke sælges separat.  
28 filmovertrukne tabletter. Del af flerstykspakning, kan ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERKORT (PERFOREREDE/UPERFOREREDE)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg tabletter  
saxagliptin/metformin-HCl

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter saxagliptin/metforminhydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Komboglyze
3. Sådan skal du tage Komboglyze
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Dette lægemiddel indeholder to forskellige stoffer, der hedder:

saxagliptin, som tilhører en gruppe lægemidler, der hedder DPP-4-hæmmere (dipeptidyl-peptidase-4-hæmmere) og metformin, som tilhører en gruppe lægemidler, der hedder biguanider.

Begge tilhører en gruppe medicin kaldet orale antidiabetika.

#### Hvad Komboglyze bruges til

Dette lægemiddel bruges til behandling af en type diabetes kaldet "type 2-diabetes".

#### Sådan virker Komboglyze

Saxagliptin og metformin arbejder sammen for at kontrollere dit blodsukker. De forhøjer insulinniveauet efter et måltid. De sænker desuden mængden af sukker, der fremstilles af din krop. Sammen med diæt og motion hjælper det med at sænke dit blodsukker. Dette lægemiddel kan anvendes alene eller sammen med anden medicin mod diabetes, herunder insulin.

For at kontrollere din diabetes har du stadig brug for at holde diæt og at motionere, selv om du tager denne medicin. Det er derfor vigtigt at blive ved med at følge din læges eller sygeplejerskes råd om diæt og motion.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Komboglyze

##### Tag ikke Komboglyze

- Hvis du er allergisk over for saxagliptin, metformin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Komboglyze (angivet i punkt 6).
- Hvis du har haft en alvorlig allergisk reaktion (overfølsomhed) over for lignende medicin, som du skal tage for at kontrollere blodsukkeret.



Symptomerne på en alvorlig allergisk reaktion kan omfatte:

- Udslæt.
- Hævede røde pletter på huden (nældefeber).
- Hævelser i ansigt, læber, tunge eller hals, der kan give besvær med at trække vejret eller synke.

Stop med at tage dette lægemiddel, hvis du får disse symptomer, og kontakt straks din læge eller sygeplejersken.

- Hvis du nogensinde har haft diabetisk koma.
- Hvis du har dårligt kontrolleret diabetes, der eksempelvis er ledsaget af alvorlig hyperglykæmi (højt blodsukker), kvalme, opkastning, diarré, hurtigt vægttab, laktatacidose (se "Risiko for laktatacidose" nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand, hvor såkaldte ketonstoffer ophobes i blodet, hvilket kan føre til diabetisk prækoma. Symptomerne omfatter mavesmerter, hurtigt og dyb vejrtrækning og søvnighed, og din ånde kan få en usædvanlig frugtartig lugt.
- Hvis du har alvorligt nedsat nyrefunktion eller problemer med din lever.
- Hvis du for nylig har haft et hjerteanfald, eller hvis du har hjertesvigt eller alvorlige problemer med kredsløbet eller åndedrætsbesvær, som kunne være et tegn på hjerteproblemer.
- Hvis du har en svær infektion eller er dehydreret (har mistet en masse vand fra kroppen).
- Hvis du ammer (se også "Graviditet og amning").
- Hvis du drikker en stor mængde alkohol (enten hver dag eller kun fra tid til anden) (se punktet "Komboglyze sammen med alkohol").

Tag ikke dette lægemiddel, hvis noget af det ovenstående gælder for dig. Hvis du ikke er sikker, skal du tale med din læge eller apoteket, før du tager dette lægemiddel.

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

### **Risiko for laktatacidose**

Komboglyze kan forårsage en meget sjælden, men meget alvorlig bivirkning, som kaldes laktatacidose, især hvis dine nyrer ikke fungerer korrekt. Risikoen for at udvikle laktatacidose er også forhøjet ved dårligt kontrolleret diabetes, alvorlige infektioner, længerevarende faste eller alkoholindtagelse, dehydrering (væskemangel - se yderligere oplysninger nedenfor), leverproblemer og enhver tilstand med nedsat iltforsyning til en legemsdel (såsom akut alvorlig hjertesygdom). Kontakt lægen for at få yderligere vejledning, hvis noget af ovennævnte gælder for dig.

**Stop med at tage Komboglyze i en kort periode, hvis du har en tilstand, som kan være forbundet med dehydrering** (betydeligt tab af kropsvæsker), såsom alvorlig opkastning, diarré, feber, udsættelse for varme eller indtagelse af mindre væske end normalt. Kontakt lægen for at få yderligere rådgivning.

**Stop med at tage Komboglyze og kontakt omgående læge eller nærmeste hospital, hvis du får et eller flere af nedenstående symptomer på laktatacidose**, da denne tilstand kan føre til koma.

Symptomerne på laktatacidose omfatter:

- opkastning
- mavesmerter
- muskelkramper
- almen utilpashed med udpræget træthed
- vejrtrækningsbesvær
- nedsat kropstemperatur og langsommere puls.

Laktatacidose er en alvorlig tilstand, der skal behandles på et hospital.

Kontakt lægen eller apoteket, før du tager Komboglyze

- hvis du har type 1-diabetes (din krop producerer ikke insulin). Dette lægemiddel bør ikke anvendes til behandling af denne sygdom.
- hvis du har eller har haft en sygdom i bugspytkirtlen.
- hvis du tager enten insulin eller et sulfonylurinstof (medicin mod diabetes) sammen med dette lægemiddel. Din læge vil muligvis nedsætte din dosis af insulin eller sulfonylurinstof for at undgå, at du får for lavt blodsukker.

- hvis du har haft allergiske reaktioner over for andre lægemidler, som du tager for at kontrollere mængden af sukker i blodet.
- hvis du har et problem med, eller tager et lægemiddel, som kan sænke kroppens forsvar mod infektioner.
- hvis du nogensinde har haft hjertesvigt, eller hvis du har risikofaktorer for at udvikle hjertesvigt, såsom problemer med nyrerne. Lægen vil fortælle dig om tegn og symptomer på hjertesvigt. Kontakt straks lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du oplever nogen af disse symptomer. Symptomerne kan omfatte, men er ikke begrænset til, tiltagende kortåndethed, hurtig vægtstigning og hævede fødder (ødem).

Hvis du skal have en større operation, skal du stoppe med at tage Komboglyze under indgrebet og i nogen tid herefter. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Komboglyze, og hvornår du kan genoptage den igen.

Diabetiske hudlæsioner er en almindelig komplikation til diabetes. Der er set udslæt i forbindelse med saxagliptin og visse antidiabetiske lægemidler i samme gruppe som saxagliptin. Følg de anbefalinger for hud- og fodpleje, som du har fået af din læge eller sygeplejerske. Kontakt din læge, hvis du får blærer på huden, da det kan være et tegn på en tilstand, der kaldes pemfigoid. Din læge kan bede dig om at stoppe behandlingen med Komboglyze.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, eller hvis du er usikker, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

### **Nyretest eller -kontrol**

Under behandlingen med dette lægemiddel vil lægen kontrollere din nyrefunktion mindst en gang om året eller hyppigere, hvis du er ældre, og/eller hvis din nyrefunktion bliver dårligere.

### **Børn og unge**

Komboglyze anbefales ikke til børn og unge under 18 år. Det vides ikke, om denne medicin er sikker og effektiv hos børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Komboglyze**

Hvis du skal have sprøjtet et kontrastmiddel, som indeholder jod, ind i dit blod, for eksempel i forbindelse med en røntgenundersøgelse eller scanning, skal du stoppe med at tage Komboglyze forud for eller på tidspunktet for injektionen. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Komboglyze, og hvornår du kan genoptage den igen.

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Du skal eventuelt have kontrollere dit blodsukker eller din nyrefunktion hyppigere, eller lægen kan ændre din dosis af Komboglyze. Det er især vigtigt, at du nævner følgende:

- cimetidin, medicin til behandling af mavelidelser.
- ketoconazol, der bruges til behandling af svampeinfektioner.
- bronkodilatorer (beta-2-agonister), der bruges til behandling af astma.
- Diltiazem, der bruges mod forhøjet blodtryk.
- rifampicin - et antibiotikum, der bruges til behandling af infektioner som tuberkulose.
- binyrebarkhormoner (kortikosteroider), der bruges til behandling af inflammation ved sygdomme såsom astma og gigt (arthritis).
- carbamazepin, phenobarbital eller phenytoin, der bruges til at kontrollere epilepsianfald (kramper) eller langvarige smerter.
- vanddrivende lægemidler (diuretika).
- lægemidler mod smerter og betændelseslignende tilstande (NSAID'er og COX-2-hæmmere, såsom ibuprofen og celecoxib).
- visse lægemidler, der nedsætter blodtrykket (ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister).

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, eller hvis du er usikker, skal du tale med din læge eller apoteket, før du tager dette lægemiddel.

### **Brug af Komboglyze sammen med alkohol**

Du skal undgå at indtage store mængder alkohol, mens du er i behandling med Komboglyze, da det kan øge risikoen for laktacidose (se afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

### **Graviditet og amning**

Tag ikke dette lægemiddel, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Det skyldes, at det kan påvirke barnet.

Tag ikke dette lægemiddel, hvis du ammer eller planlægger at amme. Det skyldes, at metformin går over i modermælken i små mængder.

Spørg din læge eller apoteket til råds, inden du tager nogen form for medicin.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Saxagliptin og metformin påvirker kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Lavt blodsukker (hypoglykæmi) kan påvirke evnen til at færdes sikkert i trafikken og betjene maskiner og arbejde med sikkert fodfæste, og der er risiko for, at du får for lavt blodsukker, hvis du tager denne medicin sammen med medicin, der er kendt for at medføre lavt blodsukker, som for eksempel insulin og sulfonylurinstoffer.

## **3. Sådan skal du tage Komboglyze**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvis din læge ordinerer dette lægemiddel sammen med et sulfonylurinstof eller insulin, skal du huske at tage insulinen efter lægens anvisning for at opnå den bedst mulige behandling.

### **Så meget skal du tage**

- Den mængde af dette lægemiddel, som du skal tage, afhænger af din tilstand og af de doser metformin og/eller saxagliptin og metformin som separate tabletter, som du får aktuelt. Din læge vil give dig klar besked om den rette dosis af dette lægemiddel.
- Den anbefalede dosis er én tablet to gange dagligt.

Hvis du har nedsat nyrefunktion, vil lægen eventuelt ordinere en lavere dosis.

### **Indtagelse af medicinen**

- Tag denne medicin gennem munden.
- Tag den sammen med et måltid for at sænke risikoen for at få mavebesvær.

### **Diæt og motion**

For at kontrollere din diabetes har du stadig brug for at holde diæt og motionere, selv om du tager denne medicin. Det er derfor vigtigt at blive ved med at følge din læges eller sygeplejerskes råd om diæt og motion. Hvis du følger en vægtkontroldiæt for diabetikere, er det særlig vigtigt, at du fortsætter med denne, mens du tager dette lægemiddel.

### **Hvis du har taget for meget Komboglyze**

Hvis du har taget flere Komboglyze-tabletter, end du skulle, skal du tale med en læge eller straks tage til et hospital. Tag medicinpakningen med.

### **Hvis du har glemt at tage Komboglyze**

- Hvis du glemmer at tage en dosis af dette lægemiddel, skal du tage den så snart, du kommer i tanker om det. Hvis det er tid til næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste dosis til sædvanlig tid.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### **Hvis du holder op med at tage Komboglyze**

Fortsæt med at tage dette lægemiddel, indtil lægen siger, at du skal stoppe. Medicinen er med til at holde dit blodsukker under kontrol.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### **Stop med at tage dette lægemiddel og kontakt omgående din læge, hvis du bemærker en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:**

- **Laktatacidose**, Komboglyze kan forårsage en meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer), men meget alvorlig bivirkning, der kaldes laktatacidose (se afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Hvis dette sker for dig, skal du **omgående stoppe med at tage Komboglyze og kontakte læge eller nærmeste hospital**, da laktatacidose kan føre til koma.
- **Kraftige og vedvarende mavesmerter**, der eventuelt stråler ud til ryggen, samt kvalme og opkastning, da det kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis).

Kontakt lægen, hvis du får følgende bivirkning:

- svære ledsmerter

#### **Andre bivirkninger til Komboglyze omfatter:**

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- muskelsmerter (myalgi)
- være for kvalmet eller have fordøjelsesbesvær (dyspepsi)
- urinvejsinfektion
- infektion i de øvre luftveje
- betændelsestilstand i næse eller svælg som ved en forkølelse eller ondt i halsen
- betændelsestilstand i mavesæk (gastritis) eller tarm, undertiden forårsaget af en infektion (gastroenteritis)
- infektion i bihulerne, undertiden med smertefornemmelse eller fornemmelse af at være stoppet bag ved kinderne og øjnene (sinusitis)
- luft i tarmene
- svimmelhed
- træthed (udmattethed).

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- ledsmerter (artralgi)
- besvær med at få eller at opretholde erektion (erektil dysfunktion).

#### **Bivirkninger, der er set ved indtagelse af saxagliptin alene:**

Almindelige

- svimmelhed
- træthed (udmattethed).

#### **Bivirkninger, der er set ved indtagelse af saxagliptin alene eller i kombination:**

Ikke kendt (kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data):

- obstipation

- blærer i huden (bulløs pemfigoid).

Nogle patienter har fået en lille reduktion i antallet af én type hvide blodlegemer (lymfocytter) påvist i en blodprøve ved anvendelse af saxagliptin alene eller sammen med andre lægemidler. Desuden har nogle patienter rapporteret udslæt og hudreaktioner (overfølsomhed), mens de tog saxagliptin.

Efter brug af godkendte præparater med saxagliptin er der indberettet flere bivirkninger, som omfatter alvorlige allergiske reaktioner (anafylaksi), og hævelser i ansigt, læber, tunge og hals, som kan give besvær med at trække vejret eller synke. Stop med at tage dette lægemiddel, hvis du får disse symptomer, og kontakt straks lægen. Lægen kan give dig medicin for den allergiske reaktion og en anden medicin til behandling af diabetes.

### **Bivirkninger, der er set ved indtagelse af metformin alene:**

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- kvalme, opkastning
- diarré eller mavesmerter
- appetitløshed.

Almindelige

- en metallisk smag i munden.
- nedsat eller lavt B<sub>12</sub>-vitamin-niveau i blodet (symptomer kan omfatte ekstrem træthed (udmattelse), en øm og rød tunge (glossitis), en følelse af prikken og stikken (paræstesi) eller bleg eller gul hud). Din læge kan tage nogle prøver for at finde ud af årsagen til dine symptomer, da nogle af disse også kan være forårsaget af diabetes eller kan skyldes andre ikke-relaterede helbredsproblemer.

Meget sjældne

- leverproblemer (hepatitis)
- hudrødme (udslæt) eller kløe.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget eller viser tegn på, at nogen har forsøgt at åbne den.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Komboglyze indeholder**

Aktive stoffer: Saxagliptin og metforminhydrochlorid. Hver Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmovertrukket tablet indeholder 2,5 mg saxagliptin som hydrochlorid og 850 mg metforminhydrochlorid.

Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer):

- Tabletkerne: Povidon K30, magnesiumstearat.
- Filmovertræk: Polyvinylalkohol, macrogol 3350, titandioxid (E171), talkum (E553b), jernoxid, rødt (E172), jernoxid, gult (E172).
- Blæk: Shellac, indigotin (indigocarmin) aluminium lake (E132).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

- Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter ("tabletter") er lysebrune til brune, runde tabletter med "2,5/850" trykt på den ene side og "4246" trykt på den anden side med blå blæk.
- Komboglyze fås i blisterkort af aluminiumsfolie. Pakningsstørrelserne er 14, 28, 56 og 60 filmovertrukne tabletter i uperforerede blisterkort, flerstykspakninger med 112 (2 pakker a 56) og 196 (7 pakker a 28) filmovertrukne tabletter i uperforerede blisterkort og 60x1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkelt-dosisblisterkort.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### **Fremstiller**

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Sverige

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om Komboglyze på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter saxagliptin/metforminhydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Komboglyze
3. Sådan skal du tage Komboglyze
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Dette lægemiddel indeholder to forskellige stoffer, der hedder:

saxagliptin, som tilhører en gruppe lægemidler, der hedder DPP-4-hæmmere (dipeptidyl-peptidase-4-hæmmere) og metformin, som tilhører en gruppe lægemidler, der hedder biguanider.

Begge tilhører en gruppe medicin kaldet orale antidiabetika.

#### Hvad Komboglyze bruges til

Dette lægemiddel bruges til behandling af en type diabetes kaldet "type 2-diabetes".

#### Sådan virker Komboglyze

Saxagliptin og metformin arbejder sammen for at kontrollere dit blodsukker. De forhøjer insuliniveauet efter et måltid. De sænker desuden mængden af sukker, der fremstilles af din krop. Sammen med diæt og motion hjælper det med at sænke dit blodsukker. Dette lægemiddel kan anvendes alene eller sammen med anden medicin mod diabetes, herunder insulin.

For at kontrollere din diabetes har du stadig brug for at holde diæt og at motionere, selv om du tager denne medicin. Det er derfor vigtigt at blive ved med at følge din læges eller sygeplejerskes råd om diæt og motion.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Komboglyze

##### Tag ikke Komboglyze

- Hvis du er allergisk over for saxagliptin, metformin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Komboglyze (angivet i punkt 6).
- Hvis du har haft en alvorlig allergisk reaktion (overfølsomhed) over for lignende medicin, som du skal tage for at kontrollere blodsukkeret.



Symptomerne på en alvorlig allergisk reaktion kan omfatte:

- Udslæt.
- Hævede røde pletter på huden (nældefeber).
- Hævelser i ansigt, læber, tunge eller hals, der kan give besvær med at trække vejret eller synke.

Stop med at tage dette lægemiddel, hvis du får disse symptomer, og kontakt straks din læge eller sygeplejersken.

- Hvis du nogensinde har haft diabetisk koma.
- Hvis du har dårligt kontrolleret diabetes, der eksempelvis er ledsaget af alvorlig hyperglykæmi (højt blodsukker), kvalme, opkastning, diarré, hurtigt vægttab, laktatacidose (se "Risiko for laktatacidose" nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand, hvor såkaldte ketonstoffer ophobes i blodet, hvilket kan føre til diabetisk prækoma. Symptomerne omfatter mavesmerter, hurtigt og dyb vejrtrækning og søvnighed, og din ånde kan få en usædvanlig frugtartig lugt.
- Hvis du har alvorligt nedsat nyrefunktion eller problemer med din lever.
- Hvis du for nylig har haft et hjerteanfald, eller hvis du har hjertesvigt eller alvorlige problemer med kredsløbet eller åndedrætsbesvær, som kunne være et tegn på hjerteproblemer.
- Hvis du har en svær infektion eller er dehydreret (har mistet en masse vand fra kroppen).
- Hvis du ammer (se også "Graviditet og amning").
- Hvis du drikker en stor mængde alkohol (enten hver dag eller kun fra tid til anden) (se punktet "Komboglyze sammen med alkohol").

Tag ikke dette lægemiddel, hvis noget af det ovenstående gælder for dig. Hvis du ikke er sikker, skal du tale med din læge eller apoteket, før du tager dette lægemiddel.

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

### **Risiko for laktatacidose**

Komboglyze kan forårsage en meget sjælden, men meget alvorlig bivirkning, som kaldes laktatacidose, især hvis dine nyrer ikke fungerer korrekt. Risikoen for at udvikle laktatacidose er også forhøjet ved dårligt kontrolleret diabetes, alvorlige infektioner, længerevarende faste eller alkoholindtagelse, dehydrering (væskemangel - se yderligere oplysninger nedenfor), leverproblemer og enhver tilstand med nedsat iltforsyning til en legemsdel (såsom akut alvorlig hjertesygdom). Kontakt lægen for at få yderligere vejledning, hvis noget af ovennævnte gælder for dig.

**Stop med at tage Komboglyze i en kort periode, hvis du har en tilstand, som kan være forbundet med dehydrering** (betydeligt tab af kropsvæsker), såsom alvorlig opkastning, diarré, feber, udsættelse for varme eller indtagelse af mindre væske end normalt. Kontakt lægen for at få yderligere rådgivning.

**Stop med at tage Komboglyze og kontakt omgående læge eller nærmeste hospital, hvis du får et eller flere af nedenstående symptomer på laktatacidose**, da denne tilstand kan føre til koma.

Symptomerne på laktatacidose omfatter:

- opkastning
- mavesmerter
- muskelkramper
- almen utilpashed med udpræget træthed
- vejrtrækningsbesvær
- nedsat kropstemperatur og langsommere puls

Laktatacidose er en alvorlig tilstand, der skal behandles på et hospital.

Kontakt lægen eller apoteket, før du tager Komboglyze

- hvis du har type 1-diabetes (din krop producerer ikke insulin). Dette lægemiddel bør ikke anvendes til behandling af denne sygdom.
- hvis du har eller har haft en sygdom i bugspytkirtlen.
- hvis du tager enten insulin eller et sulfonylurinstof (medicin mod diabetes) sammen med dette lægemiddel. Din læge vil muligvis nedsætte din dosis af insulin eller sulfonylurinstof for at undgå, at du får for lavt blodsukker.

- hvis du har haft allergiske reaktioner over for andre lægemidler, som du tager for at kontrollere mængden af sukker i blodet.
- hvis du har et problem med, eller tager et lægemiddel, som kan sænke kroppens forsvar mod infektioner.
- hvis du nogensinde har haft hjertesvigt, eller hvis du har risikofaktorer for at udvikle hjertesvigt, såsom problemer med nyrerne. Lægen vil fortælle dig om tegn og symptomer på hjertesvigt. Kontakt straks lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du oplever nogen af disse symptomer. Symptomerne kan omfatte, men er ikke begrænset til, tiltagende kortåndethed, hurtig vægtstigning og hævede fødder (ødem).

Hvis du skal have en større operation, skal du stoppe med at tage Komboglyze under indgrebet og i nogen tid herefter. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Komboglyze, og hvornår du kan genoptage den igen.

Diabetiske hudlæsioner er en almindelig komplikation til diabetes. Der er set udslæt i forbindelse med saxagliptin og visse antidiabetiske lægemidler i samme gruppe som saxagliptin. Følg de anbefalinger for hud- og fodpleje, som du har fået af din læge eller sygeplejerske. Kontakt din læge, hvis du får blærer på huden, da det kan være et tegn på en tilstand, der kaldes pemfigoid. Din læge kan bede dig om at stoppe behandlingen med Komboglyze.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, eller hvis du er usikker, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

### **Nyretest eller -kontrol**

Under behandlingen med dette lægemiddel vil lægen kontrollere din nyrefunktion mindst en gang om året eller hyppigere, hvis du er ældre, og/eller hvis din nyrefunktion bliver dårligere.

### **Børn og unge**

Komboglyze anbefales ikke til børn og unge under 18 år. Det vides ikke, om denne medicin er sikker og effektiv hos børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Komboglyze**

Hvis du skal have sprøjtet et kontrastmiddel, som indeholder jod, ind i dit blod, for eksempel i forbindelse med en røntgenundersøgelse eller scanning, skal du stoppe med at tage Komboglyze forud for eller på tidspunktet for injektionen. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Komboglyze, og hvornår du kan genoptage den igen.

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Du skal eventuelt have kontrollere dit blodsukker eller din nyrefunktion hyppigere, eller lægen kan ændre din dosis af Komboglyze. Det er især vigtigt, at du nævner følgende:

- cimetidin, medicin til behandling af mavelidelser.
- ketoconazol, der bruges til behandling af svampeinfektioner.
- bronkodilatorer (beta-2-agonister), der bruges til behandling af astma.
- diltiazem, der bruges mod forhøjet blodtryk.
- rifampicin - et antibiotikum, der bruges til behandling af infektioner som tuberkulose.
- binyrebarkhormoner (kortikosteroider), der bruges til behandling af inflammation ved sygdomme såsom astma og gigt (arthritis).
- carbamazepin, phenobarbital eller phenytoin, der bruges til at kontrollere epilepsianfald (kramper) eller langvarige smerter.
- vanddrivende lægemidler (diuretika).
- lægemidler mod smerter og betændelseslignende tilstande (NSAID'er og COX-2-hæmmere, såsom ibuprofen og celecoxib).
- visse lægemidler, der nedsætter blodtrykket (ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister).

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, eller hvis du er usikker, skal du tale med din læge eller apoteket, før du tager dette lægemiddel.

### **Brug af Komboglyze sammen med alkohol**

Du skal undgå at indtage store mængder alkohol, mens du er i behandling med Komboglyze, da det kan øge risikoen for laktacidose (se afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

### **Graviditet og amning**

Tag ikke dette lægemiddel, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Det skyldes, at det kan påvirke barnet.

Tag ikke dette lægemiddel, hvis du ammer eller planlægger at amme. Det skyldes, at metformin går over i modermælken i små mængder.

Spørg din læge eller apoteket til råds, inden du tager nogen form for medicin.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Saxagliptin og metformin påvirker kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Lavt blodsukker (hypoglykæmi) kan påvirke evnen til at færdes sikkert i trafikken og betjene maskiner og arbejde med sikkert fodfæste, og der er risiko for, at du får for lavt blodsukker, hvis du tager denne medicin sammen med medicin, der er kendt for at medføre lavt blodsukker, som for eksempel insulin og sulfonylurinstoffer.

## **3. Sådan skal du tage Komboglyze**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvis din læge ordinerer dette lægemiddel sammen med et sulfonylurinstof eller insulin, skal du huske at tage insulinen efter lægens anvisning for at opnå den bedst mulige behandling.

### **Så meget skal du tage**

- Den mængde af dette lægemiddel, som du skal tage, afhænger af din tilstand og af de doser metformin og/eller saxagliptin og metformin som separate tabletter, som du får aktuelt. Din læge vil give dig klar besked om den rette dosis af dette lægemiddel.
- Den anbefalede dosis er én tablet to gange dagligt.

Hvis du har nedsat nyrefunktion, vil lægen eventuelt ordinere en lavere dosis.

### **Indtagelse af medicinen**

- Tag denne medicin gennem munden.
- Tag den sammen med et måltid for at sænke risikoen for at få mavebesvær.

### **Diæt og motion**

For at kontrollere din diabetes har du stadig brug for at holde diæt og motionere, selv om du tager denne medicin. Det er derfor vigtigt at blive ved med at følge din læges eller sygeplejerskes råd om diæt og motion. Hvis du følger en vægtkontroldiæt for diabetikere, er det særlig vigtigt, at du fortsætter med denne, mens du tager dette lægemiddel.

### **Hvis du har taget for meget Komboglyze**

Hvis du har taget flere Komboglyze-tabletter, end du skulle, skal du tale med en læge eller straks tage til et hospital. Tag medicinpakningen med.

### **Hvis du har glemt at tage Komboglyze**

- Hvis du glemmer at tage en dosis af dette lægemiddel, skal du tage den så snart, du kommer i tanker om det. Hvis det er tid til næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste dosis til sædvanlig tid.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### **Hvis du holder op med at tage Komboglyze**

Fortsæt med at tage dette lægemiddel, indtil lægen siger, at du skal stoppe. Medicinen er med til at holde dit blodsukker under kontrol.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### **Stop med at tage dette lægemiddel og kontakt omgående din læge, hvis du bemærker en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:**

- **Laktatacidose**, Komboglyze kan forårsage en meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer), men meget alvorlig bivirkning, der kaldes laktatacidose (se afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Hvis dette sker for dig, skal du **omgående stoppe med at tage Komboglyze og kontakte læge eller nærmeste hospital**, da laktatacidose kan føre til koma.
- **Kraftige og vedvarende mavesmerter**, der eventuelt stråler ud til ryggen, samt kvalme og opkastning, da det kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis).

Kontakt lægen, hvis du får følgende bivirkning:

- svære ledsmerter.

#### **Andre bivirkninger til Komboglyze omfatter:**

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- muskelsmerter (myalgi)
- være for kvalmet eller have fordøjelsesbesvær (dyspepsi)
- urinvejsinfektion
- infektion i de øvre luftveje
- betændelsestilstand i næse eller svælg som ved en forkølelse eller ondt i halsen
- betændelsestilstand i mavesæk (gastritis) eller tarm, undertiden forårsaget af en infektion (gastroenteritis)
- infektion i bihulerne, undertiden med smertefornemmelse eller fornemmelse af at være stoppet bag ved kinderne og øjnene (sinuitis)
- luft i tarmene
- svimmelhed
- træthed (udmattethed).

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- ledsmerter (artralgi)
- besvær med at få eller at opretholde erektion (erektil dysfunktion).

#### **Bivirkninger, der er set ved indtagelse af saxagliptin alene:**

Almindelige

- svimmelhed
- træthed (udmattethed).

#### **Bivirkninger, der er set ved indtagelse af saxagliptin alene eller i kombination:**

Ikke kendt (kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data):

- obstipation

- blærer i huden (bulløs pemfigoid).

Nogle patienter har fået en lille reduktion i antallet af én type hvide blodlegemer (lymfocytter) påvist i en blodprøve ved anvendelse af saxagliptin alene eller sammen med andre lægemidler. Desuden har nogle patienter rapporteret udslæt og hudreaktioner (overfølsomhed), mens de tog saxagliptin.

Efter brug af godkendte præparater med saxagliptin er der indberettet flere bivirkninger, som omfatter alvorlige allergiske reaktioner (anafylaksi), og hævelser i ansigt, læber, tunge og hals, som kan give besvær med at trække vejret eller synke. Stop med at tage dette lægemiddel, hvis du får disse symptomer, og kontakt straks lægen. Lægen kan give dig medicin for den allergiske reaktion og en anden medicin til behandling af diabetes.

### **Bivirkninger, der er set ved indtagelse af metformin alene:**

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- kvalme, opkastning
- diarré eller mavesmerter
- appetitløshed.

Almindelige

- en metallisk smag i munden.
- nedsat eller lavt B<sub>12</sub>-vitamin-niveau i blodet (symptomer kan omfatte ekstrem træthed (udmattelse), en øm og rød tunge (glossitis), en følelse af prikken og stikken (paræstesi) eller bleg eller gul hud). Din læge kan tage nogle prøver for at finde ud af årsagen til dine symptomer, da nogle af disse også kan være forårsaget af diabetes eller kan skyldes andre ikke-relaterede helbredsproblemer.

Meget sjældne

- leverproblemer (hepatitis)
- hudrødme (udslæt) eller kløe.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget eller viser tegn på, at nogen har forsøgt at åbne den.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Komboglyze indeholder**

Aktive stoffer: Saxagliptin og metforminhydrochlorid. Hver Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmovertrukket tablet indeholder 2,5 mg saxagliptin som hydrochlorid og 1000 mg metforminhydrochlorid.

Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer):

- Tabletkerne: Povidon K30, magnesiumstearat.
- Filmovertræk: Polyvinylalkohol, macrogol 3350, titandioxid (E171), talkum (E553b), jernoxid, gult (E172).
- Blæk: Shellac, indigotin (indigocarmin) aluminium lake (E132).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

- Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmovertrukne tabletter ("tabletter") er svagt gule til lysegule, ovale tabletter med "2,5/1000" trykt på den ene side og "4247" trykt på den anden side med blå blæk.
- Komboglyze fås i blisterkort af aluminiumsfolie. Pakningsstørrelserne er 14, 28, 56 og 60 filmovertrukne tabletter i uperforerede blisterkort, flerstykspakninger med 112 (2 pakker a 56) og 196 (7 pakker a 28) filmovertrukne tabletter i uperforerede blisterkort og 60x1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkelt-dosisblisterkort.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### **Fremstiller**

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Sverige

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om Komboglyze på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>