

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Komboglyze 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Komboglyze 2,5 mg /1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Komboglyze 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi tabletti sisältää 2,5 mg saksagliptiinia (hydrokloridina) ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

Komboglyze 2,5 mg /1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi tabletti sisältää 2,5 mg saksagliptiinia (hydrokloridina) ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Komboglyze 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vaaleanruskeita tai ruskeita, kaksoiskupera, pyöreitä kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu "2.5/850" ja toiselle puolelle "4246" sinisellä musteella.

Komboglyze 2,5 mg /1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vaaleankellertäviä tai vaaleankeltaisia, kaksoiskupera, soikeita kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu "2.5/1000" ja toiselle puolelle "4247" sinisellä musteella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Komboglyze on tarkoitettu tyyppin 2 diabetesta sairastaville aikuisille ruokavaliohoidon ja liikunnan lisäksi parantamaan glukoositasapainoa:

- kun potilaan hoitotasapaino on riittämätön, vaikka käytetään suurinta siedettyä annosta pelkkää metformiinia
- yhdistelmänä muiden diabeteksen hoitoon käytettyjen lääkevalmisteiden kanssa (insuliini mukaan lukien) potilaille, joilla hoitotasapaino on riittämätön käytettäessä metformiinin ja näiden lääkevalmisteiden yhdistelmää (ks. kohdat 4,4, 4.5 ja 5.1 eri yhdistelmistä saatavilla olevat tiedot)
- potilaille, jotka käyttävät entuudestaan erillisiä saksagliptiini- ja metformiinitabletteja.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset, joiden munuaistoiminta on normaali (GFR \geq 90 ml/min)

Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön, vaikka käytössä on suurin siedetty annos pelkkää metformiinia

Jos potilaan hoitotasapaino on riittämätön pelkällä metformiinihoidolla, tämän lääkevalmisteannos sovitetaan niin, että saksagliptiinin kokonaisvuorokausiannos on 5 mg (2,5 mg kahdesti vuorokaudessa) ja metformiiniannos vastaa entuudestaan käytössä olevaa annosta.

Potilaat, jotka käyttävät erillisiä saksagliptiini- ja metformiinitabletteja

Jos potilas käyttää entuudestaan erillisiä saksagliptiini- ja metformiinitabletteja, molempien lääkeaineiden annokset pidetään ennallaan.

Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön metformiinin ja insuliinin yhdistelmähoidolla, tai potilaat, joiden diabetes on hoitotasapainossa insuliinin ja metformiinin sekä erillisten saksagliptiinitablettien yhdistelmähoidolla

Tämän lääkevalmisteen annoksesta potilas saa 2,5 mg saksagliptiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 5 mg) ja metformiiniannos vastaa entuudestaan käytössä olevaa annosta. Kun tätä lääkevalmistettä käytetään yhdessä insuliinin kanssa, insuliinin annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen hypoglykemian riskin alentamiseksi (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön sulfonyyliurean ja metformiinin yhdistelmähoidolla, tai potilaat, jotka siirtyvät erillisinä tabletteina otettujen saksagliptiinin, metformiinin ja sulfonyyliurean kolmoishoidosta

Tämän lääkevalmisteen annoksesta potilaan tulee saada 2,5 mg saksagliptiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 5 mg) ja metformiiniannoksen tulee vastata entuudestaan käytössä olevaa annosta. Kun tätä lääkevalmistettä käytetään yhdessä sulfonyyliurean kanssa, sulfonyyliurean annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen hypoglykemian riskin alentamiseksi (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmähoidolla, tai potilaat, jotka siirtyvät erillisinä tabletteina otettujen saksagliptiinin, metformiinin ja dapagliflotsiinin kolmoishoidosta

Tämän lääkevalmisteen annoksesta potilaan tulee saada 2,5 mg saksagliptiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 5 mg) ja metformiiniannoksen tulee vastata entuudestaan käytössä olevaa annosta.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosmuutoksia ei suositella, jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta (GFR 60-90 ml/min).

GFR-arvo on arvioitava ennen metformiinia sisältävien valmisteiden käytön aloittamista ja vähintään kerran vuodessa sen jälkeen. Jos munuaisten vajaatoiminnan etenemisriski on suurentunut tai kyseessä on iäkäs potilas, munuaistoiminta on arvioitava tiheämmin, esim. 3–6 kuukauden välein. Metformiinin enimmäisvuorokausiannos on hyvä jakaa 2–3 annokseen vuorokaudessa. Jos potilaan GFR-arvo on < 60 ml/min, maitohappoasidoosin riskiä mahdollisesti suurentavat riskitekijät (ks. kohta 4.4) on käytävä läpi ennen kuin Komboglyze-hoidon aloittamista harkitaan.

Mikäli Komboglyze-valmisteesta ei ole saatavilla asianmukaista vahvuutta, vaikuttavia aineita on käytettävä erillisinä valmisteina kiinteän yhdistelmävalmisteen sijasta.

Taulukko 1 Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille

GFR, ml/min	Metformiini	Saksagliptiini
60–89	Enimmäisvuorokausiannos on 3 000 mg. Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.	Kokonaisvuorokausiannoksen enintään 5 mg.
45–59	Enimmäisvuorokausiannos on 2 000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Kokonaisvuorokausiannos on enintään 5 mg.
30–44	Enimmäisvuorokausiannos on 1 000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Kokonaisvuorokausiannos on enintään 2,5 mg.
< 30	Metformiini on vasta-aiheinen.	Kokonaisvuorokausiannos on enintään 2,5 mg.

Maksan vajaatoiminta

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Iäkkäät potilaat (≥ 65 v)

Metformiini ja saksagliptiini erittyvät munuaisteitse, joten iäkkäiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta käytettäessä tätä lääkevalmistetta. Munuaistoimintaa on seurattava metformiiniin liittyvän maitohappoasidoosin riskin vuoksi etenkin iäkkäiltä potilailta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Komboglyze otetaan kahdesti vuorokaudessa aterioiden yhteydessä metformiinin käyttöön liittyvien ruoansulatuskanavan haittojen minimoimiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai anamneesissa minkä tahansa dipeptidyylipeptidaasi 4:n estäjän (DPP-4:n estäjän) aiheuttama vakava yliherkkyysreaktio kuten anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki tai angioedeema (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)
- Akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)
- Diabeettisen kooman esivaihe (prekooma)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2)
- Akuutti tila, joka saattaa vaikuttaa munuaistoimintaan, esim.:
 - nestehukka
 - vaikea infektio
 - sokki
- Akuutti tai krooninen sairaus, joka voi aiheuttaa kudoshypoksiaa, esim.:
 - sydämen vajaatoiminta tai hengitysvajaus
 - hiljattain sairastettu sydäninfarkti
 - sokki
- Maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5)
- Akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi (ks. kohta 4.5)
- Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Komboglyze-hoitoa ei tule käyttää tyypin 1 diabetesta tai diabeettista ketoasidoosia sairastavien hoitoon.

Akuutti haimatulehdus

DPP-4:n estäjien käyttöön on liittynyt akuutin haimatulehduksen riski. Potilaalle on kerrottava akuutin haimatulehduksen tyypillisistä oireista, kuten pitkittyneestä voimakkaasta vatsakivusta. Jos epäillään haimatulehdusta, tämän lääkevalmisteen käyttö on keskeytettävä. Jos akuutti haimatulehdusdiagnoosi varmistuu, hoitoa tällä lääkevalmisteella ei pidä aloittaa uudelleen. Varovaisuutta on noudatettava, kun hoidetaan potilaita, joilla on aiemmin ollut haimatulehdus.

Saksagliptiinin myyntiintulon jälkeen spontaaneissa haittavaikutusraporteissa on ilmoitettu akuuttia haimatulehdusta.

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen mutta vakava metabolinen komplikaatio, jota ilmenee useimmiten munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä tai kardiorespiratorisen sairauden tai sepsiksen yhteydessä. Munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä metformiinia kertyy elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä.

Nestehukan (vaikea ripuli tai oksentelu, kuume tai vähentynyt nesteen saanti) yhteydessä Komboglyzen käyttö on suositeltavaa, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

Jos potilas saa metformiinihoitoa, munuaistoimintaa potentiaalisesti heikentävien lääkevalmisteiden (kuten verenpainelääkkeiden, diureettien ja tulehduskipulääkkeiden) käyttö on aloitettava varoen. Muita maitohappoasidoosin riskitekijöitä ovat liiallinen alkoholinkäyttö, maksan vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkittynyt paasto ja kaikki tilat, joihin liittyy hypoksiaa, sekä maitohappoasidoosia potentiaalisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilaille ja/tai hoitajille on kerrottava maitohappoasidoosin riskistä. Maitohappoasidoosin tyypioireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskrampit, voimattomuus ja hypotermia. Tilan edetessä kehittyy kooma. Jos potilaalla epäillään näitä oireita, hänen on lopetettava Komboglyzen käyttö ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH (< 7,35), suurentunut plasman laktaattipitoisuus (> 5 mmol/l), suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhte.

Munuaistoiminta

Metformiini eliminoiduu munuaisten kautta, joten munuaisten toiminta on arvioitava:

- ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2)
- vähintään 2-4 kertaa vuodessa, jos munuaisten toiminta lähestyy GFR-arvojen perusteella keskivaikeaa vajaatoimintaa, ja iäkkäiltä potilailta.
- jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR-arvo on $\geq 30 - < 45$ ml/min) eikä potilaalla ole muuta sairautta, joka voisi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä, annos on 2,5 mg/1 000 mg tai 2,5 mg/850 mg kerran vuorokaudessa. Hoidon aloittamista tällaiselle potilaalle ei suositella. Hoitoa voidaan jatkaa, jos potilaalle kerrotaan hoidosta tarkasti ja häntä seurataan huolellisesti.
- metformiini on vasta-aiheinen potilailta, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja se on suositeltava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila (ks. kohta 4.3).

Munuaistoiminnan heikkeneminen on iäkkäillä potilailta yleistä ja oireetonta. Erityinen varovaisuus on tarpeen tilanteissa, joissa munuaistoiminta saattaa huonontua, esim. verenpainelääkitystä, diureettihoitoa tai tulehduskipulääkitystä aloitettaessa.

Leikkaushoito

Komboglyze-hoito on suositeltava yleisanestesiassa tai spinaali- tai epiduraalianestesiassa tehtävän leikkauksen yhteydessä. Hoito voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta tai perorallisen ravitsemuksen aloittamisesta, mikäli munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi.

Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, joka johtaa metformiinin kumuloitumiseen ja maitohappoasidoosin riskin suurenemiseen. Komboglyze-hoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Ihomuutokset

Saksagliptiinin pre-kliinisissä toksisuustutkimuksissa on raportoitu apinoiden raajoissa esiintyneen haavaisia ja nekroottisia iholeesioita. (ks. kohta 5.3). Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu iholeesioiden ilmaantuvuuden kasvua. Myyntiintulon jälkeen dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) estäjien lääkeryhmän lääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen ihottumaa. Myös

saksagliptiinin haittatapahtumana on ilmoitettu ihottumaa (ks. kohta 4.8). Siksi ihomuutosten kuten rakkuloiden, haavaumien tai ihottuman seuranta suositellaan, kuten diabeetikkojen rutiinihoitoon kuuluu.

Rakkulainen pemfigoidi

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen DPP-4:n estäjiä, mukaan lukien saksagliptiinia, saaneilla potilailla on ilmoitettu sairaalahoitoa vaatinutta rakkulaista pemfigoidia. Ilmoitetuissa tapauksissa potilaat saivat tavallisesti vasteen paikalliseen tai systeemiseen immunosuppressiiviseen hoitoon ja DPP-4:n estäjän käytön lopettamiseen. Jos potilaalle kehittyy saksagliptiinin käytön aikana rakkuloita tai haavaumia ja hänellä epäillään rakkulaista pemfigoidia, tämän lääkevalmisteen käyttö on lopetettava ja on harkittava lähetettävä ihotautilääkärille diagnoosia ja asianmukaista hoitoa varten (ks. kohta 4.8).

Yliherkkyysoireet

Tämä lääkevalmiste sisältää saksagliptiinia, joten sitä ei saa käyttää, jos jokin DPP-4:n estäjä on aiheuttanut potilaalle vakavan yliherkkyysoireen.

Valmisteen myyntiintulon jälkeen spontaaneissa raporteissa ja kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu seuraavia saksagliptiinin käyttöön liittyneitä haittavaikutuksia: vakavat yliherkkyysoireet, kuten anafylaktiset reaktiot, anafylaktinen sokki ja angioedeema. Jos saksagliptiinin epäillään aiheuttaneen vakavan yliherkkyysoireen, hoito tällä lääkevalmisteella lopetetaan, tapahtuman muut mahdolliset syyt selvitetään ja aloitetaan jokin muu diabeteshoito (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Kliinisen tilan muutokset potilailla, joilla on aiemmin hyvässä hoitotasapainossa ollut tyypin 2 diabetes

Tämä lääkevalmiste sisältää metformiinia. Mikäli potilaalle, jonka tyypin 2 diabetes on aiemmin ollut hyvässä hoitotasapainossa Komboglyze-hoidon aikana, kehittyy laboratorioarvojen poikkeavuuksia tai kliininen sairaus (etenkin oireiltaan epäselvä sairaus, jonka diagnosointi on vaikeaa), on tutkimukset ketoasidoosin ja maitohappoasidoosin toteamiseksi aloitettava viipymättä. Tutkimuksiin on liitettävä seerumin elektrolyytti- ja ketoainearvot, verensokeri ja, mikäli aiheellista, veren pH ja laktaatti-, pyruvaatti- ja metformiinipitoisuuksien määritykset. Jos potilaalla todetaan jompikumpi asidoosimuoto, tämän lääkevalmisteen käyttö on lopetettava heti ja ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin tilanteen korjaamiseksi.

Sydämen vajaatoiminta

SAVOR-tutkimuksessa sairaalajaksojen lukumäärä sydämen vajaatoiminnan vuoksi suureni hieman saksagliptiinihoitoryhmässä lumelääkkeeseen verrattuna, vaikka syy-yhteyttä ei ole osoitettu (ks. kohta 5.1). Varovaisuutta on noudatettava, jos tätä lääkevalmistettä käytetään potilaille, joilla tiedetään olevan riskitekijöitä, jotka voivat johtaa sairaalahoitoon sydämen vajaatoiminnan vuoksi, kuten aiemmin todettu sydämen vajaatoiminta tai keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilaille on kerrottava sydämen vajaatoiminnan tyypillisistä oireista ja potilaita on kehoitettava ilmoittamaan näistä oireista välittömästi.

Nivelkipu

Nivelkipua, joka voi olla vaikea-asteista, on ilmoitettu myyntiluvan myöntämisen jälkeisissä DPP-4:n estäjiä koskevissa raporteissa (ks. kohta 4.8). Potilaiden oireet lievenivät lääkevalmisteen käytön keskeyttämisen jälkeen ja osalla potilaista oireet uusiutuivat, kun hoito aloitettiin uudelleen samalla tai muulla DPP-4:n estäjällä. Oireet voivat ilmaantua nopeasti lääkehoidon aloittamisen jälkeen tai vasta pitkän hoitajakson jälkeen. Jos potilaalla ilmenee vaikeaa nivelkipua, lääkehoidon keskeyttämistä on harkittava yksilöllisesti.

Immunosuppressoitujen potilaiden

Immunosuppressoitujen potilaita kuten potilaita, joille on tehty elinsiirto tai potilaita, joilla on todettu HIV:n aiheuttama immuunikato, ei ole tutkittu saksagliptiinin kliinisessä tutkimusohjelmassa. Täten saksagliptiinin teho- ja turvallisuusprofiilia tämän potilasryhmän hoidossa ei ole selvitetty.

Voimakkaiden CYP3A4:n indusioijien samanaikainen käyttö

CYP3A4:n indusioijien (esim. karbamatsepiini, deksametasoni, fenobarbitaali, fenytoiini ja rifampisiini) käyttö tämän lääkevalmisteen kanssa voi heikentää saksagliptiinin verensokeriarvoja alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen käyttö tunnetusti hypoglykemiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa

Insuliinin ja sulfonyyliurean tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa. Siksi saattaa olla tarpeen pienentää insuliinin tai sulfonyyliurean annosta hypoglykemian riskin alentamiseksi silloin, kun lääkettä käytetään samanaikaisesti Komboglyzen kanssa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Saksagliptiinin (2,5 mg kahdesti vuorokaudessa) ja metformiinin (1 000 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen toistuva anto tyyppin 2 diabetesta sairastaville potilaille ei muuttanut merkittävästi saksagliptiinin eikä metformiinin farmakokinetiikkaa.

Komboglyze-valmisteella ei ole tehty muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia. Saatavilla olevat tiedot molemmista vaikuttavista aineista kerrotaan alla.

Saksagliptiini

Seuraavassa kuvattavat kliiniset tiedot viittaavat siihen, että kliinisesti merkitsevien yhteisvaikutusten riski samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden kanssa on pieni.

Saksagliptiinin metabolia on ensisijaisesti CYP3A4/5-välitteinen. *In vitro* -tutkimuksissa saksagliptiini ja sen päämetaboliitti eivät estäneet CYP1A2-, 2A6-, 2B6-, 2C8-, 2C9-, 2C19-, 2D6-, 2E1- tai 3A4-toimintaa eivätkä myöskään indusoineet CYP1A2-, 2B6-, 2C9- eivätkä 3A4-toimintaa. Terveille henkilöille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa metformiini, glibenklamidi, pioglitasoni, digoksiini, simvastatiini, omepratsoli, antasidit ja famotidiini eivät vaikuttaneet oleellisesti saksagliptiinin eivätkä sen päämetaboliitin farmakokinetiikkaan. Lisäksi saksagliptiini ei merkittävästi muuttanut metformiinin, glibenklamidin, pioglitasonin, digoksiinin, simvastatiinin, yhdistelmäehkäisytabletin vaikuttavien aineiden (etinyyliestradioli ja norgestimaatti), diltiatseemin eikä ketokonatsolin farmakokinetiikkaa.

Saksagliptiinin anto samanaikaisesti diltiatseemin, keskivoimakkaan CYP3A4/5:n estäjän, kanssa suurensi saksagliptiinin C_{max} -arvoa 63 % ja sen AUC-arvoa 2,1-kertaiseksi ja vastaavat aktiivisen metaboliitin arvot pienenevät 44 % ja 34 %.

Saksagliptiinin anto samanaikaisesti ketokonatsolin, voimakkaan CYP3A4/5:n estäjän, kanssa suurensi saksagliptiinin C_{max} -arvoa 62 % ja AUC-arvon 2,5-kertaiseksi ja vastaavat aktiivisen metaboliitin arvot pienenevät 95 % ja 88 %.

Saksagliptiinin anto samanaikaisesti rifampisiinin, voimakkaan CYP3A4/5:n indusioijan, kanssa pienensi saksagliptiinin C_{max} -arvoa 53 % ja AUC-arvoa 76 %. Rifampisiinilla ei ollut vaikutusta aktiivisen metaboliitin altistukseen ja plasman DPP-4-aktiivisuuden estoon antovälin aikana (ks. kohta 4.4).

Samanaikaista saksagliptiinin ja CYP3A4/5:tä indusoivien aineiden antoa, muiden kuin rifampisiinin – kuten karbamatsepiinin, deksametasonin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin – kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö saattaa kuitenkin pienentää saksagliptiinin pitoisuutta ja suurentaa sen päämetaboliitin pitoisuutta plasmassa. Glukoositasapainoa tulee arvioida huolellisesti, jos saksagliptiinia käytetään samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4:n indusioijan kanssa.

Tupakoinnin, ruokavalion, rohdosvalmisteiden ja alkoholin vaikutuksia saksagliptiinin farmakokinetiikkaan ei ole erityisesti tutkittu.

Metformiini

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Kationisilla lääkkeillä, jotka eliminoituvat erittymällä munuaisten kautta tubulussekreetin välityksellä (esim. simetidiini) voi olla yhteisvaikutuksia metformiinin kanssa, sillä ne kilpailevat munuaistubuluksessa samoista kuljetusmekanismeista. Tutkimus, johon osallistui seitsemän tervettä vapaaehtoista, osoitti, että simetidiini (400 mg x 2) suurensi systeemistä metformiini-altistusta (AUC) 50 % ja maksimipitoisuutta (C_{max}) 81 %. Siksi glukoositasapainon tarkkaa seuranta, annosten muuttamista annostussuosituksen puitteissa ja diabeteshoitojen muuttamista on harkittava, jos potilas käyttää samanaikaisesti kationisia lääkevalmisteita, jotka eliminoituvat erittymällä munuaistiehyistä.

Alkoholi

Metformiinin, Komboglyzen toisen vaikuttavan aineen, vuoksi alkoholi-intoksikaatioon liittyvä suurentunut maitohappoasidoosin riski etenkin paaston, vahaaravitsemuksen tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohta 4.4). Alkoholin ja alkoholia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä tulee välttää.

Jodivarjoaineet

Jodivarjoaineiden anto verisuoneen saattaa johtaa varjoaineen aiheuttamaan nefropatiaan, joka saa aikaan metformiinin kertymistä elimistöön ja suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Komboglyze-hoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Varotoimia vaativat yhdistelmät

Glukokortikoideilla (sekä systeemisesti että paikallisesti käytettäessä), beeta-2-agonisteilla ja diureeteilla on luonnostaan verensokeriarvoja suurentava vaikutus. Potilaalle tulee ilmoittaa asiasta, ja verensokeriarvojen seuranta tulee tehostaa etenkin tällaisten lääkevalmisteiden käytön alkuvaiheissa. Diabeteslääkevalmisteen annosta tulee tarvittaessa muuttaa sekä toisen lääkevalmisteen käytön aikana että sen käytön lopettamisen yhteydessä.

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Tällaisia ovat esimerkiksi tulehduskipulääkkeet, myös selektiiviset syklo-oksigenaasi [COX] II:n estäjät, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, etenkin loop-diureetit. Munuaistoiminnan tarkka seuranta on tarpeen, jos tällaisia valmisteita otetaan käyttöön tai käytetään yhdessä metformiinin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Komboglyzen tai saksagliptiinin käyttöä ei ole tutkittu raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, kun suuria saksagliptiiniannoksia on käytetty yksin tai yhdessä metformiinin kanssa (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Vähäiset tiedot metformiinin käytöstä raskauden aikana viittaavat siihen, että hoitoon ei liity synnynnäisten epämuodostumien riskin suurenemista. Metformiinilla tehtyjen eläinkokeiden tulokset eivät viittaa siihen, että lääkeaineella olisi haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Tätä lääkevalmistettä ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos potilas toivoo raskautta tai tulee raskaaksi, hoito tällä lääkevalmisteella tulee keskeyttää ja siirtyä mahdollisimman pian insuliinihoitoon.

Imetys

Eläintutkimuksissa on todettu, että sekä saksagliptiini ja/tai sen metaboliitti että metformiini erittyvät maitoon. Ei tiedetä, erittyykö saksagliptiini ihmisen rintamaitoon. Metformiini erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Tätä lääkevalmistettä ei näin ollen saa käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Saksagliptiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Suurilla annoksilla, jotka aiheuttivat selvästi havaittavaa toksisuutta, todettiin uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen

kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Metformiinilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Saksagliptiinilla ja metformiinilla on erittäin vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Saksagliptiinitutkimuksissa on ilmoitettu huimausta, jonka mahdollisuus on otettava huomioon ajamisen tai koneiden käytön yhteydessä. Potilaita pitää myös varoittaa hypoglykemian riskistä, kun Komboglyzea käytetään yhdessä muiden sellaisten diabeteslääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa (esim. insuliini, sulfonyyliureat).

4.8 Haittavaikutukset

Komboglyze-tableteilla ei ole tehty kliinisiä hoitotutkimuksia, mutta niiden biologinen samanaikaisuus on osoitettu samanaikaisesti käytettyjen saksagliptiini- ja metformiivalmisteiden kanssa (ks. kohta 5.2).

Saksagliptiini

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kuuteen kaksoissokkoutettuun, kontrolloituun kliiniseen turvallisuus- ja tehoututkimukseen, joissa arvioitiin saksagliptiinin vaikutusta glukoositasapainoon, satunnaistettiin 4 148 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joista 3 021 sai saksagliptiinihoitoa. Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa, kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa (joihin sisältyi kokemuksia lääkkeen kehittämisen ajalta ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen) saksagliptiinia käytti yli 17 000 potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes.

1 681 potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes ja joista 882 käytti saksagliptiinia 5 mg:n annoksella, satunnaistettiin viiteen kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun kliiniseen turvallisuus- ja tehoututkimukseen, joissa arvioitiin saksagliptiinin vaikutuksia glukoositasapainoon. Näistä tutkimuksista yhdistettyjen tulosten analyysissä todettiin, että haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuus oli 5 mg saksagliptiiniannoksia käyttäneiden joukossa samaa luokkaa kuin lumeryhmässä. Hoidon lopettaminen haittatapahtumien vuoksi oli yleisempää 5 mg saksagliptiinia käyttäneiden joukossa kuin lumeryhmässä (3,3 % ja 1,8 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 esitetään ne haittavaikutukset, joita raportoitiin esiintyneen ≥ 5 %:lla saksagliptiinin 5 mg annoksella hoidetuista potilaista ja yleisemmin kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä. Taulukossa esitetään myös haittavaikutukset, joita raportoitiin esiintyneen ≥ 2 %:lla saksagliptiinin 5 mg annoksella hoidetuista potilaista ja ≥ 1 % useammin saksagliptiinilääkityksen kuin lumelääkityksen aikana.

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 2 Haittavaikutusten esiintymistiheys elinjärjestelmittäin

Elinjärjestelmä	Haittavaikutusten esiintymistiheys hoitotyypeittäin
Haittavaikutus	Saksagliptiini ja metformiini¹
Infektiot	
Ylähengitystieinfektio	Yleinen
Virtsatieinfektio	Yleinen
Gastroenteriitti	Yleinen
Sinuiitti	Yleinen

Nenänielutulehdus	Yleinen ²
Hermosto	
Päänsärky	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	
Oksentelu	Yleinen

¹Saksagliptiini metformiinin lisänä tai saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmän käyttö potilaan ensimmäisenä hoitona.

²Vain, kun saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmää käytettiin potilaan ensimmäisenä hoitona.

Myyntiintulon jälkeen saadut kliiniset tutkimustiedot ja spontaanit raportit

Taulukossa 3 luetellaan saksagliptiinin myyntiintulon jälkeen ilmoitetut muut haittavaikutukset. Esiintymistiheydet perustuvat kliinisten tutkimusten tietoihin.

Taulukko 3 Muiden haittavaikutusten esiintymistiheys elinjärjestelmäluokittain

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Haittavaikutusten esiintymistiheys¹
Ruoansulatuselimistö		
	Pahoinvointi	Yleinen
	Haimatulehdus	Melko harvinainen
	Ummetus	Tuntematon
Immuunijärjestelmä		
	Yliherkkyysoireet ² (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	Melko harvinainen
	Anafylaktiset reaktiot, myös anafylaktinen sokki (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudokset		
	Angioedeema (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	Harvinainen
	Ihotulehdus	Melko harvinainen
	Kutina	Melko harvinainen
	Ihottuma ²	Yleinen
	Nokkosihottuma	Melko harvinainen
	Rakkulainen pemfigoidi	Tuntematon

¹ Esiintymistiheyksien arviot perustuvat yhdistettyihin tietoihin kliinisistä tutkimuksista, joissa saksagliptiiniä käytettiin monoterapiana, metformiinihoidon lisänä, yhdessä metformiinin kanssa aloitushoitona, sulfonyyliurean lisänä tai tiatsolidiinidionin lisänä.

² Näitä reaktioita havaittiin myös ennen myyntiluvan myöntämistä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, mutta ne eivät täydy taulukon 2 kriteereitä.

SAVOR-tutkimuksen tulokset

SAVOR-tutkimukseen osallistui 8 240 potilasta, jotka käyttivät saksagliptiinia 5 mg:n tai 2,5 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa, ja 8 173 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus potilailla, jotka käyttivät saksagliptiinia, oli tässä tutkimuksessa yhtä suuri (72,5 %) kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (72,2 %).

Vahvistettujen haimatulehdustapausten ilmaantuvuus oli 0,3 % sekä saksagliptiini- että lumeryhmissä lähtöryhmien mukaisella (ITT) potilasjoukolla.

Yliherkkyysoireiden ilmaantuvuus oli 1,1 % sekä saksagliptiini- että lumeryhmien potilailla.

Ilmoitettujen hypoglykemiatapausten (jotka kirjattiin päivittäin potilaspäiväkirjoihin) kokonaisilmaantuvuus oli 17,1 % saksagliptiinia käyttäneillä potilailla ja 14,8 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla ilmoitettiin merkittäviä hoidon aikaisia hypoglykemiatapahtumia (määriteltiin tapahtumana, joka edellytti toisen henkilön apua), oli saksagliptiiniiryhmässä suurempi (2,1 %) kuin lumeryhmässä (1,6 %). Saksagliptiiniiryhmässä havaittiin kaikkien hypoglykemiatapahtumien ja merkittävien hypoglykemiatapahtumien lisääntynyt riski pääasiassa sulfonyyliureaa lähtötilanteessa saaneilla tutkittavilla, mutta ei tutkittavilla, jotka

saivat lähtötilanteessa insuliinia tai metformiinia monoterapiana. Kaikkien ja merkittävien hypoglykemia tapahtumien riskin todettiin lisääntyneen pääasiassa tutkittavilla, joiden A_{1c}-arvo oli lähtötilanteessa < 7 %.

0,5 %:lla saksagliptiiniryhmän potilaista ja 0,4 %:lla lumeryhmän potilaista ilmoitettiin lymfosyyttimäärän vähenemistä.

Sydämen vajaatoiminnasta johtuvia sairaalajaksoja oli enemmän saksagliptiiniryhmässä (3,5 %) kuin lumelääkeryhmässä (2,8 %) ja tilastollinen merkitsevyys suosi lumelääkettä [riskisuhde = 1,27; 95 %:n luottamusväli 1,07, 1,51); p = 0,007]. Ks. myös kohta 5.1.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavassa kuvataan hoitotyypeittäin haittatapahtumat, joita tutkijat pitivät ainakin mahdollisesti lääkkeeseen liittyvinä ja joita ilmoitettiin esiintyneen 5 mg saksagliptiiniryhmässä vähintään kahdella potilaalla enemmän kuin lumeryhmässä.

Monoterapiana: huimaus (yleinen) ja uupumus (yleinen).

Metformiinin lisänä: dyspepsia (yleinen) ja lihaskipu (yleinen).

Käyttö yhdessä metformiinin kanssa potilaan ensimmäisenä hoitona: gastriitti (yleinen), nivelkipu* (melko harvinainen), lihaskipu (melko harvinainen) ja erektiohäiriöt (melko harvinainen).

Metformiinin ja sulfonyyliurean yhdistelmän lisänä: heitehuimaus (yleinen), uupumus (yleinen) ja ilmavaivat (yleinen).

* Nivelkipua on ilmoitettu myös myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa (ks. kohta 4.4).

Hypoglykemia

Hypoglykemiahaittojen tiedot perustuvat kaikkiin ilmoitettuun hypoglykemia tapauksiin. Glukoosi-arvojen mittausta tapahtuman yhteydessä ei vaadittu. 5 mg saksagliptiiniryhmässä hypoglykemia-ilmoitusten ilmaantuvuus oli 5,8 % ja lumeryhmässä 5 %, kun molempia käytettiin metformiinihoidon lisänä. Hypoglykemia ilmoitusten ilmaantuvuus oli 3,4 % aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat 5 mg saksagliptiinia ja metformiinia, ja 4,0 % potilailla, jotka saivat pelkkää metformiinia. Kun saksagliptiinia käytettiin insuliinihoidon lisänä (joko yhdessä metformiinin kanssa tai ilman), ilmoitettujen hypoglykemioiden kokonaisilmaantuvuus oli saksagliptiiniryhmässä (5 mg) 18,4 % ja lumeryhmässä 19,9 %.

Kun saksagliptiinia käytettiin metformiini- ja sulfonyyliureahoidon lisänä, ilmoitettujen hypoglykemioiden kokonaisilmaantuvuus oli saksagliptiiniryhmässä (5 mg) 10,1 % ja lumeryhmässä 6,3 %.

Tutkimukset

Kliinisissä tutkimuksissa laboratorioarvoista havaittujen haittatapahtumien ilmaantuvuus oli samaa luokkaa sekä 5 mg saksagliptiinia saaneissa että lumeryhmässä. Lymfosyytien absoluuttisen määrän pientä vähenemistä havaittiin. Kun lähtötason absoluuttisen lymfosyyttimäärän keskiarvo oli noin 2 200 solua/mikrolitra, lumekontrolloidussa yhdistetyssä analyysissä havaittiin keskimäärin noin 100 solun/mikrolitra suuruinen aleneminen lumelääkkeeseen verrattuna. Absoluuttisen lymfosyyttimäärän keskiarvo pysyi stabiilina, kun tutkimuslääkettä annettiin päivittäin korkeintaan 102 viikon ajan. Lymfosyyttimäärän vähenemiseen ei liittynyt kliinisesti merkitseviä haittavaikutuksia. Lymfosyyttimäärän vähenemisen kliinistä merkitystä lumelääkkeeseen verrattuna ei tunneta.

Metformiini

Kliinisten tutkimusten tiedot ja valmisteen myyntiintulon jälkeen saadut tiedot

Taulukossa 4 esitetään haittavaikutukset elinryhmittäin ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuna. Esiintymistiheysluokat perustuvat metformiinin valmisteyhteenvetoon Euroopan unionin alueella.

Taulukko 4 Metformiiniin liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys kliinisten tutkimusten ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisten tietojen perusteella

Elinjärjestelmä Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Maitohappoasidoosi	Hyvin harvinainen
B ₁₂ -vitamiinin puutos ¹	Hyvin harvinainen
Hermosto	
Metallin maku	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	
Ruoansulatuskanavan oireet ²	Hyvin yleinen
Maksa ja sappi	
Maksan toimintahäiriöt, hepatiitti	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	
Nokkosihottuma, punoitus, kutina	Hyvin harvinainen

¹ Pitkäaikaiseen metformiinihoitoon on liittynyt B₁₂-vitamiinin imeytymisen heikkeneminen, joka voi hyvin harvoin johtaa kliinisesti merkittävään B₁₂-vitamiinipuutokseen (esim. megaloplastinen anemia).

² Ruoansulatuskanavan oireita kuten pahoinvointia, oksentelua, ripulia, vatsakipua ja ruokahaluttomuutta esiintyy tiheimmin hoidon alussa, ja ne menevät useimmiten ohi itsestään.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Komboglyzen yliannostuksesta ei ole tietoja.

Saksagliptiini

Saksagliptiiniin on todettu olevan hyvin siedetty, eikä sillä ole ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta QT_c-aikaan eikä syketiheyteen, kun sitä on käytetty suun kautta otettuna jopa 400 mg vuorokausiannoksina 2 viikon ajan (80 kertaa suositusannos). Yliannostustapauksessa aloitetaan asianmukainen elintoimintoja tukeva hoito potilaan kliinisen tilan mukaan. Saksagliptiini ja sen päämetaboliitti voidaan poistaa hemodialyysin avulla (23 % annoksesta 4 tunnissa).

Metformiini

Metformiinin suuri yliannos tai muut samanaikaiset riskitekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin. Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa. Laktaatin ja metformiinin poistaminen elimistöstä onnistuu tehokkaimmin hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, Oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A10BD10.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Komboglyze on yhdistelmävalmiste, joka sisältää kahta diabeteslääkettä. Niiden vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan, mikä edistää tyypin 2 diabeetikon glukoositasapainon paranemista. Nämä lääkkeet ovat saksagliptiini, joka on dipeptidyylipeptidaasi-4:n eli DPP4:n estäjä, ja metformiinihydrokloridi, joka kuuluu biguanidien lääkeriippymään.

Saksagliptiini

Saksagliptiini on hyvin voimakas (K_i : 1,3 nM), selektiivinen, reversiibeli, kilpaileva DPP4:n estäjä. Saksagliptiinin anto tyypin 2 diabeetikoille johti DPP4-entsyymitoiminnan estymiseen 24 tunnin ajaksi. Peroraalisen glukoosirasituksen jälkeen tämä DPP4:n esto suurensi veren aktiivisten inkretiinihormonien (mm. glukagonin kaltainen peptidi 1 eli GLP-1 ja glukoosiriippuvainen insulintrooppinen polypeptidi, GIP) pitoisuuksia 2-3-kertaisiksi, pienensi glukagonipitoisuuksia ja voimisti beetasolujen vastetta glukoosiin, jolloin insuliini- ja C-peptidipitoisuudet suurensivat. Haiman beetasolujen insuliinierityksen lisääntyminen ja haiman alfasolujen glukagonierityksen väheneminen johtivat paastoglukoosipitoisuuksien alenemiseen ja glukoosiarvojen vähäisempään nousuun peroraalisen glukoosirasituksen tai aterian jälkeen. Saksagliptiini parantaa glukoositasapainoa pienentämällä tyypin 2 diabetesta sairastavien paastoglukoosiarvoja ja aterianjälkeisiä glukoosipitoisuuksia.

Metformiini

Metformiini on biguanidien ryhmään kuuluva lääke, joka alentaa kohonneita verensokeripitoisuuksia. Sen vaikutus kohdistuu sekä basaaliin että aterianjälkeisiin plasman glukoosipitoisuuksiin. Se ei stimuloi insuliinieritystä eikä siten aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiinilla on kolme mahdollista vaikutusmekanismia:

- maksan glukoosituotanto vähenee, kun glukoneogeneesi ja glykogenolyysi estyvät;
- lihasten insuliiniherkkyys paranee jossain määrin, mikä tehostaa glukoosin solunottoa ja käyttöä perifeerisissä kudoksissa;
- glukoosin imeytyminen suolesta vähenee.

Metformiini stimuloi solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasientsyymiin. Metformiini parantaa solukalvon tiettyjen glukoosinkuljettajaproteiinien kuljetuskapasiteettia (GLUT-1 ja GLUT-4).

Metformiinilla on suotuisa vaikutus ihmisen lipidiaineenvaihduntaan. Vaikutus ei riipu sen glukoosi-arvoihin kohdistuvasta vaikutuksesta. Tämä on todettu hoitoannoksilla kontrolloiduissa keskipitkissä ja pitkissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa metformiini on alentanut kokonaiskolesterolin, LDL-kolesterolin ja triglyseridien pitoisuuksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa, kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa (joihin sisältyi kokemuksia lääkkeen kehittämisen ajalta ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen) saksagliptiinia käytti yli 17 000 potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes.

Saksagliptiini yhdessä metformiinin kanssa glukoositasapainon hallintaan

Saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoitoa on arvioitu tyypin 2 diabeetikoilla, joiden hoitotasapaino on riittämätön pelkkää metformiinihoitoa käytettäessä, sekä aiemmin hoitamattomilla potilailla, joiden glukoositasapaino ei ole korjautunut pelkällä ruokavaliohoitolla ja liikunnalla. Saksagliptiinihoito (5 mg kerran vuorokaudessa) paransi kliinisesti ja tilastollisesti merkittävästi HbA_{1c} -arvoja, paastoglukoosiarvoja ja aterianjälkeisiä glukoosiarvoja verrattuna lumehoitoon, yhdessä metformiinin kanssa (joko potilaan ensimmäisenä hoitona tai metformiinin lisänä) käytettynä. HbA_{1c} -arvo aleni kaikissa alaryhmissä, kun ryhmittelyperusteena olivat sukupuoli, ikä, etninen tausta ja lähtötilanteen painoindeksi. Painon lasku oli saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoitoa käyttäneissä ryhmissä samaa luokkaa kuin pelkkää metformiinia saaneilla. Saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoito ei muuttanut merkittävästi seerumin paastolipidiarvoja verrattuna lähtötilanteeseen, kun sitä verrattiin pelkkään metformiinihoitoon.

Saksagliptiini metformiinihoidon lisänä

Saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin lumekontrolloidussa, 24 viikon pituisessa tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, joiden glukoositasapaino oli riittämätön (HbA_{1c} 7-10 %) pelkällä metformiinihoidolla. Saksagliptiini (n = 186) paransi merkittävästi HbA_{1c}-arvoja, plasman paastoglukoosiarvoja ja aterianjälkeisiä glukoosiarvoja verrattuna lumehoitoon (n = 175). Saksagliptiinin (5 mg) ja metformiinin yhdistelmällä saavutettu HbA_{1c}-, paastoglukoosi- ja aterianjälkeisten glukoosiarvojen paraneminen säilyi viikolle 102 asti. Lumelääkkeen ja metformiinin (n = 15) yhdistelmähoitoryhmään verrattuna HbA_{1c}-arvon muutos saksagliptiini 5 mg:n ja metformiinin (n = 31) yhdistelmähoitoryhmässä oli -0,8 % viikolla 102.

Kahdesti vuorokaudessa otettu saksagliptiini metformiinihoidon lisänä

Saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin lumekontrolloidussa, 12 viikon pituisessa tutkimuksessa, jossa saksagliptiinia (2,5 mg kahdesti vuorokaudessa) ja lumetta annettiin metformiinin lisänä potilaille, joiden glukoositasapaino oli riittämätön (HbA_{1c} 7-10 %) pelkällä metformiinihoidolla. 12 viikon kuluttua HbA_{1c}-arvojen keskimääräinen aleneminen lähtötilanteeseen nähden oli saksagliptiiniryhmässä (n = 74) suurempaa kuin lumeryhmässä (n = 86) (HbA_{1c} aleni 0,6 % saksagliptiiniryhmässä ja 0,2 % lumeryhmässä eron ollessa -0,34 %, kun lähtötilanteen HbA_{1c}-keskiarvot olivat vastaavasti 7,9 % ja 8,0 %). Paastoglukoosiarvot pienenevät enemmän (-13,73 mg/dl vs -4,22 mg/dl), mutta eivät tilastollisesti merkittävästi (p = 0,12, 95 % lv [-21,68; 2,66]).

Saksagliptiinin käyttö metformiinin lisänä verrattuna sulfonyyliurean käyttöön metformiinin lisänä

52 viikon pituisessa tutkimuksessa 5 mg saksagliptiiniannoksen ja metformiinin yhdistelmän (428 potilasta) tehoa ja turvallisuutta verrattiin sulfonyyliurean (glipitsidi, 5 mg titrattuna tarpeen mukaan 20 mg annokseen, keskimääräinen annos 15 mg) käyttöön yhdessä metformiinin kanssa (430 potilasta). Tutkimukseen osallistui yhteensä 858 potilasta, joiden hoitotasapaino oli riittämätön (HbA_{1c} 6,5-10 %) pelkkää metformiinihoitoa käytettäessä. Metformiinin annoskeskiarvo oli kummassakin hoitoryhmässä noin 1900 mg. 52 viikon kuluttua HbA_{1c}-arvojen keskimääräinen aleneminen lähtötilanteeseen nähden oli samaa luokkaa sekä saksagliptiini- että glipitsidiryhmissä (tutkimussuunnitelman mukainen [per-protocol] analyysi, HbA_{1c}-lähtötaso molemmissa ryhmissä 7,5 %, muutos saksagliptiiniryhmässä 0,7 % ja glipitsidiryhmässä -0,8 %). Lähtöryhmien mukaisessa analyysissä (intention-to-treat, ITT) saatiin johdonmukaiset tulokset. Plasman paastoglukoosiarvot pienenevät hiukan vähemmän saksagliptiiniryhmässä, ja suurempi osuus saksagliptiiniryhmän potilaista keskeytti hoidon riittämättömän paastoglukoosiarvojen muutoksen vuoksi ensimmäisten 24 viikon aikana (3,5 % saksagliptiini- ja 1,2 % glipitsidiryhmässä). Saksagliptiinin käyttöön liittyi myös merkittävästi harvemmin hypoglykemiaa, jonka ilmaantuvuus oli saksagliptiiniryhmässä 3 % (19 tapahtumaa 13 henkilöllä) ja glipitsidiryhmässä 36,3 % (750 tapahtumaa 156 henkilöllä). Saksagliptiiniryhmässä potilaiden paino laski merkittävästi lähtötilanteeseen nähden, kun taas glipitsidiryhmän potilaiden paino nousi (muutos -1,1 kg ja +1,1 kg).

Saksagliptiinin käyttö metformiinin lisänä verrattuna sitagliptiinin käyttöön metformiinin lisänä

18 viikon pituisessa tutkimuksessa 5 mg saksagliptiiniannoksen ja metformiinin yhdistelmän (403 potilasta) tehoa ja turvallisuutta verrattiin sitagliptiinin (100 mg) käyttöön yhdessä metformiinin kanssa (398 potilasta). Tutkimukseen osallistui 801 potilasta, joiden hoitotasapaino oli riittämätön pelkkää metformiinihoitoa käytettäessä. 18 viikon kuluttua saksagliptiinilla saavutettiin vähintään yhtä hyvät tulokset kuin sitagliptiinilla, kun tarkastelukohteena oli HbA_{1c}-arvojen keskialenema lähtötilanteesta tutkimussuunnitelman mukaisessa populaatiossa ja koko analyysipopulaatiossa. Ensimmäisessä tutkimussuunnitelman mukaisessa analyysissä saksagliptiini alensi HbA_{1c}-arvoja -0,5 % (keskiarvo ja mediaani) ja sitagliptiini taas -0,6 % (keskiarvo ja mediaani) verrattuna lähtötilanteeseen. Koko analyysipopulaation konfirmatorisessa analyysissä todettiin, että aleneman keskiarvo oli saksagliptiiniryhmässä -0,4 % ja sitagliptiiniryhmässä -0,6 % (alenenan mediaani molemmissa ryhmissä -0,5 %).

Saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmä ensimmäisenä hoitona

24 viikon pituisessa tutkimuksessa arvioitiin hoidon tehoa ja turvallisuutta, kun saksagliptiinin (5 mg) ja metformiinin yhdistelmää käytettiin ensimmäisenä hoitona aiemmin hoitamattomille potilaille, joiden hoitotasapaino oli riittämätön (HbA_{1c} 8-12 %). Saksagliptiinin (5 mg) ja metformiinin

yhdistelmän käyttö ensimmäisenä hoitona (n = 306) paransi HbA_{1c}-, paastoglukoosi- ja aterianjälkeisiä glukoosiarvoja merkitsevästi verrattuna joko pelkän saksagliptiinin (n = 317) tai pelkän metformiinin (n = 313) käyttöön ensimmäisenä hoitona. Viikolla 24 todettiin, että HbA_{1c}-arvot alenivat lähtötilanteesta kaikissa arvioituissa alaryhmissä, kun ryhmittelyperusteena oli lähtötilanteen HbA_{1c}-arvo. Alenema oli suurin, kun lähtötilanteen HbA_{1c} oli $\geq 10\%$ (ks. taulukko 5). Saksagliptiinin (5 mg) ja metformiinin yhdistelmän käyttö ensimmäisenä hoitona paransi HbA_{1c}-, paastoglukoosi- ja aterianjälkeisiä glukoosiarvoja viikolle 76 asti. Saksagliptiinin (5 mg) ja metformiinin yhdistelmä (n = 177) alensi HbA_{1c}-arvoja 0,5 % verrattuna metformiinin ja lumeen yhdistelmään (n = 147) viikolla 76.

Saksagliptiini insuliinihoidon lisänä (joko yhdessä metformiinin kanssa tai ilman)

24 viikon pituiseen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen osallistui yhteensä 455 tyypin 2 diabeetikkoa. Tutkimuksessa arvioitiin saksagliptiinin tehoa ja turvallisuutta, kun sitä käytettiin yhdessä stabiilin insuliiniannoksen (lähtötilanteessa keskimäärin 54,2 yks.) kanssa potilailla, joiden glukoositasapaino oli riittämätön (HbA_{1c} $\geq 7,5\%$ ja $\leq 11\%$). Tutkimushenkilöt käyttivät joko pelkkää insuliinia (n = 141) tai insuliinin ja stabiiliannoksisen metformiinin yhdistelmää (n = 314). Saksagliptiinin (5 mg) lisääminen insuliinihoitoon, joko yhdistettynä metformiinin tai ilman, paransi merkitsevästi HbA_{1c}-arvoa ja aterianjälkeisiä glukoosiarvoja viikon 24 kohdalla, kun yhdistelmää verrattiin tilanteeseen, jossa insuliinin lisänä, joko yhdistettynä metformiiniin tai ilman, käytettiin lumelääkettä. 5 mg:n saksagliptiiniannoksen lisääminen insuliinihoitoon paransi HbA_{1c}-arvoja saman verran suhteessa lumelääkkeeseen riippumatta siitä, käyttivätkö tutkimushenkilöt myös metformiinia (-0,4 % molemmissa alaryhmissä). Saksagliptiinin käyttö insuliinihoidon lisänä joko yhdistettynä metformiiniin tai ilman ylläpiti HbA_{1c}-arvon paranemista lähtötilanteeseen nähden vielä viikolla 52, kun hoitoa verrattiin lumeen käyttöön insuliinihoidon lisänä joko yhdistettynä metformiiniin tai ilman. Viikolla 52 saksagliptiini-ryhmän (n = 244) HbA_{1c}-muutos oli -0,4 % verrattuna lumeryhmään (n = 124).

Saksagliptiini metformiini- ja sulfonyyliureahoidon lisänä

Yhteensä 257 tyypin 2 diabetespotilasta osallistui 24 viikon pituiseen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen, jossa arvioitiin saksagliptiinin (5 mg kerran vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä metformiinin ja sulfonyyliurean yhdistelmään potilailla, joiden glukoositasapaino ei ollut riittävä (HbA_{1c} $\geq 7\%$ ja $\leq 10\%$). Lumelääkkeeseen (n = 128) verrattuna saksagliptiini (n = 127) paransi merkittävästi HbA_{1c}:tä ja aterianjälkeistä glukoosia. HbA_{1c}-arvon muutos saksagliptiinihoitoryhmässä oli -0,7 % viikolla 24 verrattuna lumelääkehoitoryhmään.

Saksagliptiini dapagliflotsiini- ja metformiiniyhdistelmähoidon lisänä

Tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla tehdyssä 24 viikon pituisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin lisähoitona annettua saksagliptiinin 5 mg:n annosta lumelääkkeeseen tutkimushenkilöillä, joiden HbA_{1c} oli 7-10,5 % ja jotka olivat saaneet dapagliflotsiinia (SGLT2:n estäjä) ja metformiinia. Potilaat, jotka jatkoivat tutkimuksessa ensimmäisen 24 viikon pituisen jakson loppuun, saivat siirtyä tutkimuksen kontrolloituun 28 viikon pituiseen pitkän aikavälin jatkovaiheeseen (52 viikkoa).

Saksagliptiinia dapagliflotsiinin ja metformiinin lisänä (n = 153) saaneilla tutkimushenkilöillä HbA_{1c} oli pienentynyt 24 viikon kohdalla tilastollisesti merkitsevästi (p-arvo < 0,0001) enemmän kuin ryhmässä, jossa annettiin lumelääkettä dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmän lisänä (n = 162) (ks. taulukko 5). Viikolla 24 todettu vaikutus HbA_{1c}-arvoon oli säilynyt viikolla 52. Dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmähoidon lisänä annetun saksagliptiinin turvallisuusprofiili oli pitkäkestoisella hoitojaksolla samanlainen kuin 24 viikon pituisella hoitojaksolla tässä tutkimuksessa ja tutkimuksessa, jossa saksagliptiinia ja dapagliflotsiinia annettiin samanaikaisesti lisähoitona potilaille, jotka saivat metformiinia (kuvattu jäljempänä).

HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneiden potilaiden osuus

HbA_{1c}-arvon < 7 % viikolla 24 saavuttaneiden osuus oli suurempi ryhmässä, jossa potilaat saivat yhdistelmähoitoa saksagliptiinin 5 mg:n annoksella, dapagliflotsiinilla ja metformiinilla (35,3 %,

95 %:n luottamusväli 28,2, 42,4), kuin ryhmässä, jossa potilaat saivat lumelääkkeen, dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää (23,1 %, 95 %:n luottamusväli 16,9, 29,3). Viikolla 24 havaittu vaikutus HbA_{1c}-arvoon oli säilynyt viikolla 52.

Taulukko 5 Keskeiset tehosta kertovat tulokset lumekontrolloiduissa saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoitotutkimuksissa

	Lähtötilanteen HbA _{1c} -keski-arvo (%)	Lähtötilanteen HbA _{1c} -arvon keskimuutos ¹ (%)	HbA _{1c} -arvon keskimuutos korjattuna lumeen suhteen (%) (95 % luottamusväli)
Tutkimukset, joissa saksagliptiinia käytettiin metformiinin lisänä tai aloitushoitona yhdessä metformiinin kanssa			
24 viikkoa			
Saksagliptiini 5 mg/vrk metformiinin lisänä; Tutkimus CV181014 (n = 186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ²
Saksagliptiini 5 mg/vrk ensiyhdistelmänä metformiinin kanssa; Tutkimus CV181039 ³			
Koko populaatio (n = 306)			
Ryhmä, jossa lähtötilanteen HbA _{1c} ≥ 10 % (n = 107)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁴
	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) ⁵
12 viikkoa			
Saksagliptiini 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa metformiinin lisänä; Tutkimus CV181080 (n = 74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6, -0,1) ⁶
Tutkimukset, joissa saksagliptiinia käytettiin lisänä tai yhdessä muiden hoitojen kanssa			
Insuliinin lisänä (+/- metformiini)			
Saksagliptiini 5 mg/vrk, Tutkimus CV181057:			
Koko populaatio (n = 300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) ²
24 viikkoa			
Saksagliptiini 5 mg/vrk metformiinin ja sulfonyyliurean yhdistelmän lisänä; Tutkimus D1680L00006 (n = 257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9, -0,5) ²
Saksagliptiini 5 mg/vrk metformiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmän lisänä; Tutkimus CV181168 (n = 315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5, -0,2) ⁷

n = satunnaistetut potilaat

¹ Lähtötilanteen arvojen suhteen korjattu keskimuutos lähtötilanteesta (ANCOVA).

² p < 0,0001 verrattuna lumeeseen.

³ Metformiinin vuorokausiannos titrattiin 500 mg:sta 2 000 mg:aan siedettävyyden mukaan.

⁴ HbA_{1c}-arvon keskimuutos on saksagliptiinin (5 mg) ja metformiinin yhdistelmäryhmän ja pelkän metformiiniiryhmän välinen ero (p < 0,0001).

⁵ HbA_{1c}-arvon keskimuutos on saksagliptiinin (5 mg) ja metformiinin yhdistelmäryhmän ja pelkän metformiiniiryhmän välinen ero.

⁶ p-arvo = 0,0063 (ryhmien välisessä vertailussa merkitsevä, kun α = 0,05)

⁷ HbA_{1c}-arvon keskimuutos on saksagliptiinin (5 mg), dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmäryhmän ja dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmäryhmän välinen ero (p < 0,0001).

Saksagliptiini ja dapagliflotsiini metformiinihoidon lisänä

Yhteensä 534 aikuista potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes ja joiden glukoositasapaino oli riittämätön pelkällä metformiinilla (HbA_{1c} 8-12 %), osallistui 24 pituiseen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloituun tutkimukseen, jossa verrattiin samanaikaisesti annettua metformiinin lisänä annettua saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmää metformiinin lisänä annettuun saksagliptiiniin tai dapagliflotsiiniin. Potilaat satunnaistettiin yhteen kolmesta kaksoissokkoutetusta hoitoryhmästä saamaan saksagliptiinia 5 mg ja dapagliflotsiinia 10 mg

metformiinin lisänä, saksagliptiinia 5 mg ja lumelääkettä metformiinin lisänä tai dapagliflotsiinia 10 mg ja lumelääkettä metformiinin lisänä.

Viikon 24 kohdalla HbA_{1c} oli pienentynyt saksagliptiinia ja dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä merkittävästi enemmän kuin saksagliptiiniryhmässä tai dapagliflotsiiniryhmässä (ks. taulukko 6).

Taulukko 6 HbA_{1c} viikolla 24 aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa verrattiin metformiinin lisänä samanaikaisesti annettua saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmää joko metformiinin lisänä annettuun saksagliptiiniin tai dapagliflotsiiniin

Tehoa kuvaava muuttuja	Saksagliptiini 5 mg + dapagliflotsiini 10 mg + metformiini N = 179 ²	Saksagliptiini 5 mg + metformiini N = 176 ²	Dapagliflotsiini 10 mg + metformiini N = 179 ²
HbA_{1c} (%) viikolla 24¹			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,93	9,03	8,87
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo ³) (95 %:n luottamusväli)	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Ero saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmään nähden (korjattu keskiarvo ³) (95 %:n luottamusväli)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Ero dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmään nähden (korjattu keskiarvo ³) (95 %:n luottamusväli)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹ LRM = Toistetut pitkäaikaismittaukset (käyttämällä ennen hätälääkityksen käyttöä saatuja arvoja).

² Satunnaistetut ja hoidetut potilaat, joilta saatiin tehoa kuvaava mittaustulos lähtötilanteessa ja ainakin yksi tehoa kuvaava mittaustulos lähtötilanteen jälkeen.

³ Pienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon.

⁴ p-arvo < 0,0001.

⁵ p-arvo = 0,0166.

HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneiden potilaiden osuus

Saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä alle 7 %:n HbA_{1c}-arvon saavuttaneiden potilaiden osuus oli 41,4 % (95 %:n luottamusväli 34,5, 48,2), kun taas saksagliptiiniryhmässä vastaava osuus oli 18,3 % (95 %:n luottamusväli 13,0, 23,5) ja dapagliflotsiiniryhmässä 22,2 % (95 %:n luottamusväli 16,1, 28,3).

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

SAVOR-tutkimuksessa arvioitiin kardiovaskulaarisia hoitotuloksia 16 492 potilaalla, joiden HbA_{1c} oli ≥ 6,5 % ja < 12 % (12 959 tutkittavalla oli todettu sydän- ja verisuonitauti; 3 533 tutkittavalla oli ainoastaan useita riskitekijöitä). Potilaat satunnaistettiin saksagliptiiniryhmään (n = 8 280) tai lumeryhmään (n = 8 212) HbA_{1c}:hen ja sydän- ja verisuonitautiin liittyvien riskitekijöiden tavanomaisten paikallisten hoitokäytäntöjen lisäksi. Tutkimuspopulaatioon kuuluivat ≥ 65-vuotiaat (n = 8 561) ja ≥ 75-vuotiaat (n = 2 330) ja tutkittavilla oli normaalisti toimivat munuaiset tai lievä munuaisten vajaatoiminta (n = 13 916) tai keskivaikea (n = 2 240) tai vaikea (n = 336) munuaisten vajaatoiminta.

Ensisijainen turvallisuutta (vertailukelpoisuutta) ja tehoa (paremmuutta) mittaava päätemuuttuja oli yhdistetty päätemuuttuja, jonka muodosti aika ensimmäiseen MACE-tapahtumaan (merkittävä

kardiovaskulaarinen haattatapahtuma, major adverse CV event). Näitä tapahtumia olivat: sydän- ja verisuonitautikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti ja kuolemaan johtamaton iskeeminen aivohalvaus.

Keskimäärin kahden vuoden seurannan jälkeen tutkimus saavutti ensisijaisen turvallisuutta mittaavan päätemuuttujansa osoittamalla, että käytössä olevaan taustahoitoon lisätty saksagliptiini ei lisännyt sydän- ja verisuonitaudin riskiä tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna.

Hyötyä ei havaittu MACE-tapahtumien tai kaikki kuolemansyyt käsittävän kuolleisuuden suhteen.

Taulukko 7 SAVOR-tutkimuksen ensisijaiset ja toissijaiset kliiniset päätemuuttajat hoitoryhmittäin*

Päätemuuttuja	Saksagliptiini (n = 8 280)		Lumelääke (n = 8 212)		Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) [†]
	Tutkittavia, joilla ilmeni tapahtumia n (%)	Tapahtumien määrä 100 potilasvuotta kohti	Tutkittavia, joilla ilmeni tapahtumia n (%)	Tapahtumien määrä 100 potilasvuotta kohti	
Ensisijainen yhdistetty päätemuuttuja: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) ^{‡,§,#}
Toissijainen yhdistetty päätemuuttuja: MACE+	1 059 (12,8)	6,72	1 034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) [¶]
Kaikki kuolemansyyt käsittävä kuolleisuus	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) [¶]

* Lähtöryhmien mukainen (ITT) potilasjoukko

† Lähtötilanteen munuaistoimintaluokituksen ja lähtötilanteen sydän- ja verisuonitautikuoleman riskiluokituksen suhteen korjattu riskisuhde.

‡ p-arvo < 0,001 vertailukelpoisuudelle (perustuu riskisuhteeseen < 1,3) lumelääkkeeseen verrattuna.

§ p-arvo = 0,99 paremmuudelle (perustuu riskisuhteeseen < 1,0) lumelääkkeeseen verrattuna.

Jatkuvasti ajan myötä kumuloituneet tapahtumat ja saksagliptiini- ja lumeryhmän tapahtumien määrät eivät sanottavasti poikenneet toisistaan ajan myötä.

¶ Merkitsevyyttä ei tutkittu.

Toissijaisen yhdistetyn päätemuuttujan yhtä osaa, sairaalahoitoa sydämen vajaatoiminnan takia, ilmeni enemmän saksagliptiiniiryhmässä (3,5 %) lumeryhmään (2,8 %) verrattuna. Näennäinen tilastollinen merkitsevyys (ilman korjausta useiden päätemuuttujien tutkimisen suhteen) suosi lumelääkettä [riskisuhde = 1,27 (95 %:n luottamusväli 1,07, 1,51); p = 0,007]. Kliinisesti merkittäviä lisääntynyttä suhteellista riskiä ennustavia tekijöitä saksagliptiinihoidon yhteydessä ei voitu varmuudella tunnistaa. Tutkittavat, joilla oli suurentunut riski joutua sairaalahoitoon sydämen vajaatoiminnan vuoksi määrätystä hoidosta riippumatta, voitiin tunnistaa sydämen vajaatoiminnan tunnettujen riskitekijöiden avulla, kuten lähtötilanteessa todetun sydämen vajaatoiminnan tai heikentyneen munuaisten toiminnan perusteella. Saksagliptiinia saaneilla tutkittavilla, joilla lähtötilanteessa tiedettiin olevan sydämen vajaatoiminta tai heikentynyt munuaisten toiminta, ei kuitenkaan ollut lumelääkkeeseen verrattuna lisääntynyttä riskiä ensisijaisten tai toissijaisten yhdistettyjen päätemuuttujien tai kaikki kuolemansyyt käsittävän kuolleisuuden suhteen.

Toista toissijaista päätemuuttujaa, kaikki kuolemansyyt käsittävää kuolleisuutta, ilmeni saksagliptiiniiryhmässä 5,1 %:lla tutkittavista ja lumelääkeryhmässä 4,6 %:lla tutkittavista (ks. taulukko 7). Sydän- ja verisuonitautikuolemia oli molemmissa hoitoryhmissä saman verran. Muiden kuin sydän- ja verisuonitaudista johtuvien kuolemien lukumäärässä oli ero hoitoryhmien välillä ja näitä tapahtumia oli enemmän saksagliptiiniiryhmässä (1,8 %) lumelääkeryhmään (1,4 %) verrattuna [riskisuhde = 1,27 (95 %:n luottamusväli 1,07, 1,62); p = 0,051].

A_{1c}-arvo oli eksploratiivisessa analyysissä saksagliptiiniryhmässä pienempi kuin lumeryhmässä.

Metformiini

Tiukan glukoosikontrollin pitkäaikaiset edut tyyppin 2 diabeteksen hoidossa on vahvistettu prospektiivisessa, satunnaistetussa UKPDS-tutkimuksessa. Kun ylipainoisia potilaita hoidettiin metformiinilla pelkän ruokavalioidon epäonnistuttua, analyysissä todettiin seuraavaa:

- minkä tahansa diabeteskomplikaation absoluuttinen riski oli metformiiniryhmässä merkitsevästi pienempi (29,8 tapahtumaa/1 000 potilasvuotta) kuin pelkkää ruokavalioidoa käytettäessä (43,3 tapahtumaa/1 000 potilasvuotta), $p = 0,0023$, ja merkitsevästi pienempi kuin pelkkää sulfonyyliureaa tai pelkkää insuliinia käyttäneissä ryhmissä yhteensä (40,1 tapahtumaa/1 000 potilasvuotta), $p = 0,0034$;
- diabetekseen liittyvän kuolleisuuden absoluuttinen riski pieneni merkitsevästi (metformiini: 7,5 tapahtumaa/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio: 12,7 tapahtumaa/1 000 potilasvuotta, $p = 0,017$);
- kokonaiskuolleisuuden absoluuttinen riski oli metformiiniryhmässä merkitsevästi pienempi (13,5 tapahtumaa/1 000 potilasvuotta) kuin pelkkää ruokavalioidoa käytettäessä (20,6 tapahtumaa/1 000 potilasvuotta), $p = 0,011$, ja merkitsevästi pienempi kuin pelkkää sulfonyyliureaa tai pelkkää insuliinia käyttäneissä ryhmissä yhteensä (18,9 tapahtumaa/1 000 potilasvuotta), $p = 0,021$;
- sydäninfarktin absoluuttinen riski pieneni merkitsevästi (metformiini: 11 tapahtumaa/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio: 18 tapahtumaa/1 000 potilasvuotta, $p = 0,01$).

Läkkäät potilaat

SAVOR-tutkimuksen yli 65-vuotiaiden ja yli 75-vuotiaiden alaryhmissä turvallisuus ja teho olivat yhdenmukaiset koko tutkimuspopulaation kanssa.

GENERATION oli 52 viikon pituinen glukoositasapainoa arvioiva tutkimus, johon osallistui 720 iäkästä potilasta, joiden keski-ikä oli 72,6 vuotta. 433 tutkittavaa (60,1 %) oli alle 75-vuotiaita ja 287 tutkittavaa (39,9 %) oli ≥ 75 -vuotiaita. Ensisijaisena päätemuuttuja oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat alle 7 %:n HbA_{1c}-arvon ja joilla ei ollut varmistettua tai vaikeaa hypoglykemiaa. Vasteen saaneiden prosentuaalisissa määrissä ei näyttänyt olevan eroa: 37,9 % saksagliptiiniryhmän tutkittavista ja 38,2 % glimepiridiryhmän tutkittavista saavutti ensisijaisen päätemuuttujan. HbA_{1c}:n 7,0 %:n tavoitearvon saavutti glimepiridiryhmään (54,7 %) verrattuna pienempi osa saksagliptiiniryhmän potilaista (44,7 %). Varmistettu tai vaikea hypoglykeeminen tapahtuma todettiin glimepiridiryhmään (15,3 %) verrattuna pienemmällä osalla saksagliptiiniryhmän potilaista (1,1 %).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Komboglyze-valmisteen käytöstä tyyppin 2 diabeteksen hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Terveille henkilöille tehdyissä bioekvivalenssitutkimuksissa todettiin, että Komboglyze-yhdistelmä-tabletit ovat biologisesti samantarvoisia verrattuna vastaavien saksagliptiini- ja metformiinihydrokloridiannosten käyttöön yhtä aikaa erillisinä tabletteina.

Komboglyzen kummankin vaikuttavan aineen farmakokinetiikasta kerrotaan alla.

Saksagliptiini

Saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin farmakokinetiikka oli samankaltainen sekä terveiden henkilöiden että tyyppin 2 diabeetikoiden elimistössä.

Imeytyminen

Tyhjään mahaan nielty saksagliptiini imeytyy nopeasti, ja saksagliptiinin maksimipitoisuudet plasmassa (C_{max}) saavutetaan 2 tunnissa ja sen päämetaboliitin vastaavat pitoisuudet 4 tunnissa (t_{max}). Saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin C_{max} - ja AUC-arvot suurenevät vakiosuhteessa saksagliptiiniannokseen, ja annos-pitoisuussuhde pysyi samana vielä enintään 400 mg annoksilla. Kun terveet henkilöt ottivat 5 mg kerta-annoksen saksagliptiinia suun kautta, saksagliptiinin AUC-keskiarvo plasmassa oli 78 ng·h/ml ja sen päämetaboliitin taas 214 ng·h/ml. Vastaavat plasman C_{max} -arvot olivat 24 ng/ml ja 47 ng/ml. Saksagliptiinin C_{max} - ja AUC-arvojen vaihtelukertoimet olivat kunkin henkilön kohdalla alle 12 %.

Suun kautta otettu saksagliptiini esti plasman DPP4-aktiivisuutta vähintään 24 tunnin ajan annon jälkeen, sillä sen teho on voimakas, affiniteetti suuri ja sitoutuminen entsyymiin aktiiviseen kohtaan pitkäkestoista.

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Ruoalla on suhteellisen vähäinen vaikutus saksagliptiinin farmakokinetiikkaan terveissä henkilöissä. Ruokailu (runsasrasvainen ateria) ei muuttanut saksagliptiinin C_{max} -arvoja, ja AUC-arvo suureni 27 % verrattuna tilanteeseen, jossa lääke otettiin tyhjään mahaan. Ruokailu pidensi saksagliptiinin C_{max} -arvojen saavuttamiseen kuluvaa aikaa (t_{max}) noin 0,5 tuntia verrattuna lääkkeen ottamiseen tyhjään mahaan. Muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävinä.

Jakautuminen

Saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin sitoutuminen ihmisen seerumin proteiineihin *in vitro* on hyvin vähäistä. Näin ollen veren proteiinipitoisuuksien muutokset eri sairauksien yhteydessä (esim. munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä) eivät todennäköisesti vaikuta saksagliptiinin jakautumiseen.

Biotransformaatio

Saksagliptiinin biotransformaatio tapahtuu lähinnä CYP3A4/5-välitteisesti. Myös saksagliptiinin päämetaboliitti on selektiivinen, reversiibeli, kilpaileva DPP4:n estäjä, jonka teho on puolet saksagliptiinin tehosta.

Eliminaatio

Plasman saksagliptiinipitoisuuden terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on keskimäärin 2,5 h ja sen päämetaboliitin vastaava aika keskimäärin 3,1 h. Plasman DPP4-aktiivisuuden estymisen $t_{1/2}$ -keskiarvo on 26,9 h. Saksagliptiini eliminoituu sekä munuaisten että maksan kautta. Kun kerta-annoksena annettiin 50 mg ^{14}C -leimattua saksagliptiinia, 24 % annoksesta erittyi virtsaan kanta-aineena ja 36 % päämetaboliittina. 75 % kokonaisradioaktiivisuudesta erittyi virtsaan. Saksagliptiinin munuaispuhdistuman keskiarvo (~ 230 ml/min) ylitti arvioitua GFR-nopeuden (~ 120 ml/min), mikä viittaa siihen, että lääke erittyy jossain määrin aktiivisesti munuaisten kautta. Päämetaboliitin munuaispuhdistuma oli verrattavissa arvioitua GFR-nopeuteen. Yhteensä 22 % annetusta radioaktiivisuudesta erittyi ulosteisiin. Tämä määrä koostuu sappeen erittyneestä saksagliptiiniannoksesta ja/tai ruoansulatuskanavaan imeytymättömänä jääneestä lääkemäärästä.

Lineaarisuus

Saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin C_{max} - ja AUC-arvot suurenevät vakiosuhteessa saksagliptiiniannokseen. Sen paremmin saksagliptiinin kuin sen päämetaboliitinkaan ei havaittu kertyvän elimistöön, kun valmistetta otettiin kerran vuorokaudessa eri annoksina. Saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin puhdistuma ei riippunut annoksesta eikä ajankohdasta, kun saksagliptiinia otettiin 14 päivän ajan kerran vuorokaudessa 2,5-400 mg:n annoksina.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

10 mg peroraalisten saksagliptiiniannosten farmakokinetiikkaa arvioitiin avoimessa kerta-annostutkimuksessa, jossa eriasteista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita verrattiin henkilöihin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Tutkittavien munuaisten vajaatoiminta luokiteltiin kreatiniinipuhdistuman mukaan seuraavasti: lievä vajaatoiminta (GFR-arvo on noin

≥ 45 - < 90 ml/min), keskivaikea vajaatoiminta (GFR-arvo on noin ≥ 30 - < 45 ml/min) tai vaikea vajaatoiminta (GFR-arvo on noin < 30 ml/min). Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien saksagliptiinialtistus oli 1,2-kertainen, keskivaikeaa sairastavien 1,4-kertainen ja vaikeaa sairastavien 2,1-kertainen. BMS-510849-altistukset olivat 1,7-, 2,9- ja 4,5-kertaiset verrattuna henkilöihin, joiden munuaistoiminta oli normaali.

Maksan vajaatoiminta

Lievää (Child–Pugh-luokka A) maksan vajaatoimintaa sairastavien saksagliptiinialtistus oli 1,1-kertainen, keskivaikeaa (Child–Pugh B) sairastavien 1,4-kertainen ja vaikeaa (Child–Pugh C) sairastavien 1,8-kertainen, ja BMS-510849-altistukset olivat 22 %, 7 % ja 33 % pienemmät kuin terveistä henkilöistä mitatut.

Iäkkäät (≥ 65 v)

Iäkkäistä potilaista (65–80 vuotta) mitattu saksagliptiinin AUC oli noin 60 % suurempi kuin nuorista (18–40 vuotta) mitattu. Tätä ei pidetä kliinisesti merkitseväenä, joten tämän lääkevalmisteen annoksen muuttaminen pelkästään iän vuoksi ei ole suositeltavaa.

Metformiini

Imeytyminen

Kun metformiini otetaan suun kautta, t_{\max} -aika on 2,5 tuntia. 500 mg metformiinitablettien absoluuttinen biologinen hyötyosuus on terveissä henkilöissä noin 50–60 %. 20–30 % suun kautta otetusta annoksesta erittyi imeytymättömänä ulosteeseen.

Niellyn metformiinin imeytyminen on saturoituvaa ja epätäydellistä. Metformiinin imeytymisen farmakokinetiikka on todennäköisesti epälineaarinen. Kun metformiinia käytetään tavanomaisina annoksina ja ajankohtina, plasman vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 24–48 tunnissa ja ne ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kliinisissä vertailututkimuksissa metformiinin maksimipitoisuudet plasmassa (C_{\max}) olivat maksimiannoksillakin enintään 4 mikrog/ml.

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Ruoka vähentää ja hieman hidastaa metformiinin imeytymistä. Kun metformiinia otettiin 850 mg annos, plasman huippupitoisuus pieneni 40 %, AUC-arvo pieneni 25 % ja t_{\max} piteni 35 min. Ilmiön kliinistä merkitystä ei tunneta.

Jakautuminen

Sitoutuminen plasman proteiineihin on hyvin vähäistä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Veren huippupitoisuudet ovat pienemmät kuin plasman huippupitoisuudet, mutta ne saavutetaan suurin piirtein samaan aikaan. Punasolut ovat todennäköisesti toissijainen jakautumistila. V_d -keskiarvo vaihteli välillä 63-276 l.

Biotransformaatio

Metformiini erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan. Ihmisestä ei ole havaittu metaboliitteja.

Eliminaatio

Metformiinin munuaispuhdistuma on > 400 ml/min, mikä viittaa siihen, että se sekä suodattuu glomeruluksista että erittyy aktiivisesti tubuluksissa. Niellyn annoksen näennäinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 h. Jos munuaistoiminta heikkenee, munuaispuhdistuma pienenee suhteessa kreatiniinipuhdistumaan ja eliminaation puoliintumisaika pitenee, jolloin plasman metformiinipitoisuudet suurenevät.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Saksagliptiinin ja metformiinin samanaikainen käyttö

Saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmää on tutkittu 3 kk pituisessa tutkimuksessa koiralla ja alkioiden/sikiöiden kehitystä koskevissa tutkimuksissa rotalla ja kanilla.

Saksagliptiinin ja metformiinin samanaikainen anto tiineille rotille ja kaneille organogeneesin aikana ei aiheuttanut alkiokuolemia eikä teratogeenisuutta kummallekaan lajille, kun testatuilla annoksilla saavutettu systeeminen altistus (AUC) vastasi rotassa enintään 100 ja 10 kertaa ihmisen suurimpia suositusannoksia (5 mg saksagliptiinia ja 2 000 mg metformiinia) ja kanissa 249 ja 1,1 kertaa ihmisen suurimpia suositusannoksia. Rotasta havaittiin vähäistä kehitystoksisuutta, joka rajoittui luutumisen hidastumisen (kylkiluiden poimuisuus) runsastumiseen. Emoon kohdistunut toksisuus rajoittui painon laskuun 5-6 % tiineyspäivinä 13-18 ja emon ravinnonsaannin vastaavaan vähenemiseen. Kanilla valmisteiden samanaikainen käyttö oli monilla emoilla huonosti siedettyä ja johti kuolemaan, kuoleman uhkaan tai keskenmenoon. Eloon jääneissä emoissa, joiden pesueet pystyttiin arvioimaan, emoon kohdistunut toksisuus rajoittui kuitenkin painon vähäiseen laskuun tiineyspäivinä 21-29. Kyseisissä pesueissa havaittu kehitystoksisuus rajoittui sikiöiden painon laskuun 7 % ja sikiöiden kieliluun luutumisen hidastumiseen, jonka ilmaantuvuus oli pieni.

Saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmää tutkittiin 3 kk pituisessa tutkimuksessa koiralla. Yhdistelmään liittyvää toksisuutta ei havaittu, kun saksagliptiinin AUC oli 68 kertaa ja metformiinin AUC taas 1,5 kertaa ihmisen suositusannosten suuruinen.

Komboglyzen vaikuttavien aineiden yhdistelmällä ei ole tehty karsinogeenisuutta, mutageenisuutta eikä hedelmällisyyden heikkenemistä koskevia eläintutkimuksia. Seuraavat tiedot perustuvat saksagliptiinilla ja metformiinilla erikseen tehtyihin tutkimuksiin.

Saksagliptiini

Makaki-apinoilla saksagliptiini aiheutti ääreisosiin (häntä, varpaat, kivespussi ja/tai kuono) korjautuvia ihomuutoksia (arpia, haavaumia ja nekroosia), kun annokset olivat ≥ 3 mg/kg/vrk. Annos, jolla ei havaittu ihomuutoksia (no effect level, NOEL), oli 1-kertainen ihmisen saksagliptiinialtistukseen nähden ja 2-kertainen ihmisen päämetaboliittialtistukseen nähden (perustuu ihmisen suositusannokseen 5 mg/vrk).

Ihomuutosten kliinistä merkitystä ei tunneta, mutta kliinisissä saksagliptiinitutkimuksissa ei ole havaittu apinoiden ihomuutoksia vastaavia kliinisiä löydöksiä.

Kaikilla tutkituilla lajeilla on ilmoitettu immuunijärjestelmän toimintaan liittyvää minimaalista, ei-etenevää imukudoksen hyperplasiaa pernassa, imusolmukkeissa ja luuytimessä, kun altistus on ollut vähintään 7 kertaa ihmisen suositusannoksilla saavutettavan altistuksen suuruinen. Haitallisia seurauksia ei ole ilmoitettu.

Suuret saksagliptiiniannokset aiheuttivat koiralla ruoansulatuskanavan toksisuutta, mm. ulosteiden verisyyttä/limaisuutta ja enteropatiaa. Saksagliptiinin NOEL-annos oli 4 kertaa ja sen päämetaboliitin NOEL-annos 2 kertaa ihmisen suositusannoksilla saavutettavan altistuksen suuruinen.

Saksagliptiini ei ollut genotoksinen tavanomaisissa genotoksisuustutkimuksissa *in vitro* ja *in vivo*. 2-vuotisissa karsinogeenisuustutkimuksissa hiirellä ja rotalla ei havaittu karsinogeenisuutta.

Suurilla annoksilla, jotka aiheuttivat selvästi havaittavaa toksisuutta, todettiin uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia. Mitkään rotalla tai kanilla arvioidut saksagliptiiniannokset eivät olleet teratogeenisia. Rotalla suuret saksagliptiiniannokset aiheuttivat sikiön lantion luutumisen heikkenemistä (kehityksen viivästymistä) ja sikiöiden painon pienenemistä (kun emolla esiintyi toksisuutta). Saksagliptiinin NOEL-annos oli 303 kertaa ja sen päämetaboliitin NOEL-annos 30 kertaa ihmisen suositusannoksilla saavutettavan altistuksen suuruinen. Kanilla saksagliptiinin vaikutukset rajoittuivat vähäisiin luustoanomalioihin, joita havaittiin vain emolle toksisilla annoksilla (saksagliptiinin NOEL-annos oli 158 kertaa ja sen päämetaboliitin NOEL-annos 224 kertaa ihmisen suositusannoksilla saavutettavan altistuksen suuruinen). Rotalla tehdyssä pre- ja postnataalisin kehityksen tutkimuksessa saksagliptiini alensi poikasten painoa emolle toksisilla annoksilla (saksagliptiinin NOEL-annos oli 488 kertaa ja sen päämetaboliitin NOEL-annos 45 kertaa ihmisen suositusannoksilla saavutettavan altistuksen suuruinen). Jälkeläisten painoon kohdistuva vaikutus säilyi naarailla 92. elinpäivään ja uroksilla 120. elinpäivään asti.

Metformiini

Metformiinin farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Povidoni K30

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Komboglyze 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Polyvinyylialkoholi

Makrogoli 3350

Titaanidioksidi (E171)

Talkki (E553b)

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Komboglyze 2,5 mg /1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Polyvinyylialkoholi

Makrogoli 3350

Titaanidioksidi (E171)

Talkki (E553b)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Painomuste

Shellakka

Indigokarmiini (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Al/Al-läpipainopakkaus.

Pakkauksessa on 14, 28, 56 ja 60 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, joissa ei ole repäisyviivoja.

Monipakkaus sisältää 112 (2 x 56) ja 196 (7 x 28) kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, joissa ei ole repäisyviivoja.

60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia kerta-annosläpipainopakkauksissa, joissa on repäisyviivat.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Komboglyze 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/11/731/001 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/002 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/003 60 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/004 112 (2 x 56) kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/005 196 (7 x 28) kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/006 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/013 14 kalvopäällysteistä tablettia

Komboglyze 2,5 mg /1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/11/731/007 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/008 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/009 60 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/010 112 (2 x 56) kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/011 196 (7 x 28) kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/012 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/014 14 kalvopäällysteistä tablettia

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. marraskuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. heinäkuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Iso-Britannia

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Komboglyze 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
saksagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg saksagliptiinia (hydrokloridina) ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 112 (2 x 56) kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 196 (7 x 28) kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/731/001 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/002 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/003 60 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/004 112 (2 x 56) kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/005 196 (7 x 28) kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/006 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/013 14 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Komboglyze 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
saksagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg saksagliptiinia (hydrokloridina) ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei myydä erikseen.
28 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET (YKSITTÄISPAKATUT / EI REPÄISYVIIVAA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Komboglyze 2,5 mg/850 mg tabletit
saksagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
saksagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg saksagliptiinia (hydrokloridina) ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 112 (2 x 56) kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkaus: 196 (7 x 28) kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/731/007 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/008 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/009 60 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/010 112 (2 x 56) kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/011 196 (7 x 28) kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/012 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/731/014 14 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
saksagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg saksagliptiinia (hydrokloridina) ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei myydä erikseen.
28 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET (YKSITTÄISPAKATUT / EI REPÄISYVIIVAA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg tabletit
saksagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Komboglyze 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit saksagliptiini/metformiinihydrokloridia

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Komboglyze on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Komboglyze-valmistetta
3. Miten Komboglyze-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Komboglyze-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Komboglyze on ja mihin sitä käytetään

Tämä lääke sisältää kahta vaikuttavaa ainetta:

saksagliptiinia, joka kuuluu DPP-4 estäjät (dipeptidyylipeptidaasi-4-estäjät) lääkeryhmään ja metformiinia, joka kuuluu biguanidit lääkeryhmään.

Molemmat ovat suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä.

Mihin Komboglyze-valmistetta käytetään

Tätä lääkettä käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon.

Miten Komboglyze vaikuttaa

Sekä saksagliptiini että metformiini edistävät verensokeritasapainon pysymistä hyvänä. Ne suurentavat insuliinipitoisuuksia aтерian jälkeen. Ne myös vähentävät elimistön omaa sokerituotantoa. Tämä lääke auttaa alentamaan verensokeripitoisuuttasi yhdessä ruokavalion ja liikunnan kanssa. Tätä lääkettä voi käyttää pelkästään tai yhdessä muiden diabeteksen hoidossa käytettyjen lääkkeiden, kuten insuliinin, kanssa.

Jotta diabeteksen hoitotasapaino pysyisi hyvänä, on tärkeää, että jatkat ruokavaliohoitoa ja liikunnan harrastamista myös silloin kun käytät tätä lääkettä. Noudata siis edelleen lääkärin tai hoitajan antamia ruokavalio- ja liikuntaohjeita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Komboglyze-valmistetta

Älä käytä Komboglyze-valmistetta

- jos olet allerginen saksagliptiinille, metformiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
 - jos jokin muu samantyyppinen diabeteslääke on aiheuttanut sinulle vakavan allergisen reaktion (yliherkkyysoireita).
- Vakavan allergisen reaktion oireita voivat olla seuraavat:

- Ihottuma
- Ihosta kohoava, punoittava nokkosihottuma
- Kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotus, joka voi aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia.

Jos sinulla on näitä oireita, lopeta tämän lääkkeen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai hoitajaan.

- jos sinulla on joskus ollut diabeettinen kooma
- jos sinulla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes ja esimerkiksi vaikeaa hyperglykemiaa (korkeita verensokeriarvoja), pahoinvointia, oksentelua, ripulia, nopeaa laihtumista, maitohappoasidoosi (ks. ”Maitohappoasidoosin riski” jäljempänä) tai ketoasidoosi. Ketoasidoosi on tila, jossa vereen kertyy ketoaineita. Se voi johtaa diabeettiseen prekoomaan. Oireita ovat mahakipu, nopea ja syvä hengitys, uneliaisuus tai hengityksen poikkeava, hedelmäinen haju.
- jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai maksavaivoja
- jos olet äskettäin saanut sydänkohtauksen tai sinulla on sydämen vajaatoiminta tai vakavia verenkiertohäiriöitä tai hengitysvaikeuksia, jotka saattavat johtua sydänvaivoista
- jos sinulla on vaikea infektio (tulehdus) tai nestehukka
- jos imetät (ks. myös kohta ”Raskaus ja imetys”)
- jos juot runsaasti alkoholia (päivittäin tai silloin tällöin) (ks. kohta ”Komboglyzen käyttö alkoholin kanssa”).

Älä käytä tätä lääkettä, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Varoitukset ja varotoimet:

Maitohappoasidoosin riski

Komboglyze voi aiheuttaa hyvin harvinaisena, mutta hyvin vakavana haittavaikutuksena maitohappoasidoosia etenkin, jos munuaiset eivät toimi kunnolla. Maitohappoasidoosin riskiä suurettavat myös huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, vakavat infektiot, pitkittynyt paasto tai alkoholinkäyttö, nestehukka (ks. lisätiedot alta), maksavaivat ja sairaudet, joissa jonkin alueen hapensaanti on heikentynyt (esim. akuutti, vaikea sydäntauti).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

Komboglyze-valmisteen käyttö on taudettava joksikin aikaa, jos sinulla on jokin tila, johon voi liittyä nestehukkaa (merkittävää nesteiden menetystä). Tällaisia ovat esimerkiksi vaikea oksentelu, ripuli tai kuume, kuumuudelle altistuminen tai normaalia vähäisempi juominen. Pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

Lopeta Komboglyze-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla on maitohappoasidoosin oireita, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.

Maitohappoasidoosin oireita ovat:

- oksentelu
- vatsakipu
- lihaskrampit
- yleinen sairaudentunne ja vaikea väsymys
- hengitysvaikeudet
- ruumiinlämmön lasku ja sykkeen hidastuminen.

Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Komboglyze-valmistetta:

- jos sinulla on tyypin 1 diabetes (jolloin elimistössä ei muodostu lainkaan insuliinia). Tätä lääkettä ei pidä käyttää sen hoitoon.
- jos sinulla on tai on ollut haimasairaus.
- jos käytät insuliinia tai sulfonyyliureaksi kutsuttua diabeteslääkettä samanaikaisesti tämän lääkkeen kanssa. Tällöin lääkäri voi haluta pienentää insuliinin tai sulfonyyliurean annosta matalan verensokeripitoisuuden välttämiseksi.
- jos jokin muu diabeteslääke on aiheuttanut sinulle allergisen reaktion.

- jos sinulla on jokin immuunipuolustusta heikentävä sairaus tai käytät immuunipuolustusta heikentävää lääkettä.
- jos olet sairastanut sydämen vajaatoimintaa tai sinulla on muita sydämen vajaatoiminnan kehittymisen riskitekijöitä, kuten munuaissairaus. Lääkäri kertoo sinulle sydämen vajaatoiminnan merkeistä ja oireista. Sinun on otettava yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai hoitajaan välittömästi, jos havaitset jonkin näistä oireista. Oireita voivat olla, näihin kuitenkin rajoittumatta, lisääntynyt hengenahdistus, nopea painonnousu ja jalkojen (jalkaterien) turvotus.

Jos olet menossa suureen leikkaukseen, Komboglyze-valmisteen käyttö on tauotettava toimenpiteen ajaksi ja joksikin aikaa sen jälkeen. Lääkäri päättää, milloin Komboglyze-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Diabeteksen komplikaationa esiintyy yleisesti ihomuutoksia. Saksagliptiinin ja tiettyjen samaan lääkeryhmään kuuluvien diabeteslääkkeiden käyttöön on liittynyt ihottumaa. Noudata lääkäriltä tai hoitajalta saamiasi ohjeita ihon ja jalkojen hoidosta. Ota yhteyttä lääkäriin, jos ihollesi muodostuu rakkuloita, sillä se saattaa olla rakkulaiseksi pemfigoidiksi kutsutun taudin oire. Lääkäri saattaa pyytää sinua lopettamaan Komboglyze-valmisteen käytön.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai olet epävarma asiasta, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Munuaisten toimintakokeet

Tämän lääkehoidon aikana lääkäri seuraa munuaistoimintaasi vähintään kerran vuodessa tai useammin, jos olet iäkäs ja/tai jos munuaistoimintasi huonontuu.

Lapset ja nuoret

Komboglyze-valmisteen käyttöä ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille. Ei tiedetä, onko tämä lääke turvallinen ja tehokas, kun sitä käytetään alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Komboglyze

Jos sinulle annetaan jodia sisältävä varjoainepistos verisuoneen esimerkiksi röntgenkuvauksen tai muun kuvantamisen yhteydessä, Komboglyze-valmisteen käyttö on tauotettava ennen varjoainepistosta tai pistoksen yhteydessä. Lääkäri päättää, milloin Komboglyze-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Verensokeria ja munuaistoimintaa on ehkä seurattava tiheämmin tai lääkärin on ehkä muutettava Komboglyze-lääkkeen annostusta. On erityisen tärkeää mainita seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- simetidiini (mahavaivojen hoitolääke)
- ketokonatsoli (sieni-infektioiden hoito)
- keuhkoputkia avaavat lääkkeet (beeta-2-agonisteja astman hoitoon)
- diltiatseemi (korkean verenpaineen hoito)
- rifampisiini (mikrobilääke esim. tuberkuloosin hoitoon)
- kortikosteroidit (esim. astman ja nivelreuman hoito)
- karbamatsepiini, fenobarbitaali tai fenytoiini (epilepsialääkkeitä, myös pitkäaikaisen kivun hoito)
- virtsaneritystä lisäävät nesteenoistolääkkeet
- kivun ja tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet (tulehduskipulääkkeet ja COX-2-estäjät kuten ibuprofeeni ja selekoksibi)
- tietyt verenpainelääkkeet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai olet epävarma asiasta, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Komboglyze alkoholin kanssa

Vältä liiallista alkoholinkäyttöä Komboglyze-hoidon aikana, sillä se voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä (ks. kohta "Varoitukset ja varotoimet").

Raskaus ja imetys

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana tai toivot raskautta. Lääke saattaa vaikuttaa lapseen.

Älä käytä tätä lääkettä, jos imetät tai aiot imettää. Metformiini erittyy pieninä määrinä rintamaitoon.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Saksagliptiinilla ja metformiinilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Hypoglykemia saattaa vaikuttaa kykyysi ajaa autoa tai käyttää työkaluja tai koneita turvallisesti ja tämän lääkkeen käyttöön liittyy hypoglykemian riski, kun sitä otetaan yhdessä lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa, kuten insuliini ja sulfonyyliureat.

3. Miten Komboglyze-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos lääkäri määrää tätä lääkettä yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, muista ottaa myös tämä toinen lääke lääkärin ohjeiden mukaisesti saadaksesi parhaimman hoitotuloksen.

Lääkeannos

- Käyttämäsi annos tätä lääkettä riippuu voinnistasi ja entuudestaan käyttämästäsi metformiiniannoksista ja/tai erillisten saksagliptiini- ja metformiinitablettien annoksista. Lääkäri kertoo sinulle tämän lääkkeen tarkan annoksen.
 - Suositeltu annostus on yksi tabletti kahdesti vuorokaudessa.
- Jos munuaistoimintasi on heikentynyt, lääkäri saattaa määrätä sinulle pienemmän annoksen.

Lääkkeen ottaminen

- Lääke otetaan suun kautta.
- Ota lääke ruoan kanssa vatsavaivojen välttämiseksi.

Ruokavalio ja liikunta

Jotta diabeteksen hoitotasapaino pysyisi hyvänä, on tärkeää, että jatkat ruokavaliohoitoa ja liikunnan harrastamista myös tämän lääkkeen käytön aikana. Noudata siis edelleen lääkärin tai hoitajan antamia ruokavalio- ja liikuntaohjeita. Jos kyseessä on painonhallintaa edistävä diabetesruokavalio, on erityisen tärkeää, että jatkat sen käyttöä myös tämän lääkkeen käytön aikana.

Jos otat enemmän Komboglyze-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Komboglyze-tabletteja kuin sinun pitäisi, ota heti yhteys lääkäriin tai hakeudu heti sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohdat ottaa Komboglyze-valmistetta

- Jos unohdat ottaa annoksen tätä lääkettä, ota se heti kun muistat. Jos on kuitenkin jo aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta tätä lääkettä korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Komboglyze-valmisteen oton

Diabeteksen hoitotasapainon säilyttämiseksi jatka tämän lääkkeen ottoa, kunnes lääkäri määrää sinut lopettamaan sen käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Komboglyze-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin, jos huomaat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- **maitohappoasidoosi**, Komboglyze voi aiheuttaa hyvin harvinaisen (enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta esiintyvän) mutta hyvin vakavan haittavaikutuksen, maitohappoasidoosin (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”). Jos sinulle käy näin, **lopetä Komboglyze-lääkkeen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan**, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.
- **voimakas ja pitkittynyt vatsakipu** (mahan alueella), joka voi ulottua selkään, sekä pahoinvointi ja oksentelu, koska ne voivat olla merkkejä haiman tulehtumisesta (haimatulehduksesta).

Ota yhteys lääkäriin, jos havaitset seuraavan haittavaikutuksen:

- vaikea nivelkipu.

Muita Komboglyzen mahdollisia haittavaikutuksia ovat seuraavat:

Yleiset (enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- päänsärky
- lihaskipu
- oksentelu tai ylävatsavaivat
- virtsatie- ja virtsatietulehdukset
- ylähengitystietulehdukset
- nenänielutulehdus, kuten vilustuminen tai kurkkukipu
- maha- tai suolitulehdus, joka johtuu joskus infektiosta
- nenän sivuontelotulehdus, joka voi aiheuttaa kipua tai painon tunnetta poskien ja silmien alueella
- ilmavaivat
- heitehuimaus
- väsymys (uupumus).

Melko harvinaiset (enintään 1 potilaalla sadasta)

- nivelkipu
- erektiovaikeudet.

Pelkkään saksagliptiiniin liittyvät haittavaikutukset:

Yleiset

- huimaus
- väsymys (uupumus).

Haittavaikutukset, joita on havaittu käytettäessä saksagliptiiniä yksin tai yhdistelmähoitona:

Tuntematon (saataavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- ummetus
- rakkuloiden muodostuminen iholle (rakkulainen pemfigoidi).

Joillakin potilailla on havaittu pientä tiettyjen veren valkosoluarvojen (lymfosyyttiarvojen) alenemista, joka näkyy verikokeissa, kun saksagliptiiniä käytettiin ainoana lääkkeenä tai yhdistelmähoitona. Joillakuilla on myös esiintynyt ihottumaa ja ihoreaktioita (yliherkkyyttä) saksagliptiinihoidon aikana.

Saksagliptiinin myyntiluvan myöntämisen jälkeen on ilmoitettu myös muista haittavaikutuksista. Niitä ovat olleet mm. vakavat allergiset reaktiot (anafylaksi) ja kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotus, joka voi aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia. Jos saat allergisen reaktion, lopeta tämän lääkkeen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin. Lääkäri saattaa määrätä sinulle lääkkeitä allergisen reaktion hoitoon sekä toista lääkettä diabeteksesi hoitoon.

Pelkkään metformiiniin liittyvät haittavaikutukset:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- pahoinvointi, oksentelu
- ripuli tai vatsakipu
- ruokahaluttomuus.

Yleiset

- metallin maku suussa.

Hyvin harvinaiset

- alhaiset veren B₁₂-vitamiiniarvot
- maksavaivat (maksatulehdus)
- ihon punoitus (ihottuma) tai kutina.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Komboglyze-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus on vahingoittunut tai avattu.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Komboglyze sisältää

Vaikuttavat aineet ovat saksagliptiini ja metformiinihydrokloridi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg saksagliptiinia hydrokloridina ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

Muut aineet (apuaineet) ovat:

- Tabletin ydin: povidoni K30, magnesiumstearaatti.
- Kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi, makrogoli 3350, titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172).
- Painomuste: shellakka, indigokarmiini (E132).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Komboglyze 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleanruskea tai ruskea ja pyöreä tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu "2.5/850" ja toiselle puolelle "4246" sinisellä musteella.
- Komboglyze on pakattu alumiinisiin läpipainopakkauksiin. Pakkauksessa on 14, 28, 56 ja 60 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, joissa ei ole repäisyviivoja, monipakkaus sisältää 112 (2 x 56) ja 196 (7 x 28) kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, joissa ei ole repäisyviivoja, ja 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä kaikissa maissa.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca

Norge

AstraZeneca AS

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 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit saksagliptiini/metformiinihydrokloridia

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Komboglyze on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Komboglyze-valmistetta
3. Miten Komboglyze-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Komboglyze-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Komboglyze on ja mihin sitä käytetään

Tämä lääke sisältää kahta vaikuttavaa ainetta:

saksagliptiinia, joka kuuluu DPP-4 estäjät (dipeptidyylipeptidaasi-4-estäjät) lääkeryhmään ja metformiinia, joka kuuluu biguanidit lääkeryhmään.

Molemmat ovat suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä.

Mihin Komboglyze-valmistetta käytetään

Tätä lääkettä käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon.

Miten Komboglyze vaikuttaa

Sekä saksagliptiini että metformiini edistävät verensokeritasapainon pysymistä hyvänä. Ne suurentavat insuliinipitoisuuksia aterian jälkeen. Ne myös vähentävät elimistön omaa sokerituotantoa. Tämä lääke auttaa alentamaan verensokeripitoisuuttasi yhdessä ruokavalion ja liikunnan kanssa. Tätä lääkettä voi käyttää pelkästään tai yhdessä muiden diabeteksen hoidossa käytettyjen lääkkeiden, kuten insuliinin, kanssa.

Jotta diabeteksen hoitotasapaino pysyisi hyvänä, on tärkeää, että jatkat ruokavaliohoitoa ja liikunnan harrastamista myös silloin kun käytät tätä lääkettä. Noudata siis edelleen lääkärin tai hoitajan antamia ruokavalio- ja liikuntaohjeita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Komboglyze-valmistetta

Älä käytä Komboglyze-valmistetta

- jos olet allerginen saksagliptiinille, metformiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
 - jos jokin muu samantyyppinen diabeteslääke on aiheuttanut sinulle vakavan allergisen reaktion (yliherkkyysoireet).
- Vakavan allergisen reaktion oireita voivat olla seuraavat:
- Ihottuma

- Ihosta kohoava, punoittava nokkosihottuma
- Kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotus, joka voi aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia.

Jos sinulla on näitä oireita, lopeta tämän lääkkeen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai hoitajaan.

- jos sinulla on joskus ollut diabeettinen kooma
- jos sinulla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes ja esimerkiksi vaikeaa hyperglykemiaa (korkeita verensokeriarvoja), pahoinvointia, oksentelua, ripulia, nopeaa laihtumista, maitohappoasidoosi (ks. ”Maitohappoasidoosin riski” jäljempänä) tai ketoasidoosi. Ketoasidoosi on tila, jossa vereen kertyy ketoaineita. Se voi johtaa diabeettiseen prekoomaan. Oireita ovat mahakipu, nopea ja syvä hengitys, uneliaisuus tai hengityksen poikkeava, hedelmäinen haju.
- jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai maksavaivoja
- jos olet äskettäin saanut sydänkohtauksen tai sinulla on sydämen vajaatoiminta tai vakavia verenkiertohäiriöitä tai hengitysvaikeuksia, jotka saattavat johtua sydänvaivoista
- jos sinulla on vaikea infektio (tulehdus) tai nestehukka
- jos imetät (ks. myös kohta ”Raskaus ja imetys”)
- jos juot runsaasti alkoholia (päivittäin tai silloin tällöin) (ks. kohta ”Komboglyzen käyttö alkoholin kanssa”).

Älä käytä tätä lääkettä, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Varoitukset ja varotoimet:

Maitohappoasidoosin riski

Komboglyze voi aiheuttaa hyvin harvinaisena, mutta hyvin vakavana haittavaikutuksena maitohappoasidoosia etenkin, jos munuaiset eivät toimi kunnolla. Maitohappoasidoosin riskiä suurettavat myös huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, vakavat infektiot, pitkittynyt paasto tai alkoholinkäyttö, nestehukka (ks. lisätiedot alta), maksavaivat ja sairaudet, joissa jonkin alueen hapensaanti on heikentynyt (esim. akuutti, vaikea sydäntauti).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

Komboglyze-valmisteen käyttö on tautottava joksikin aikaa, jos sinulla on jokin tila, johon voi liittyä nestehukkaa (merkittävää nesteiden menetystä). Tällaisia ovat esimerkiksi vaikea oksentelu, ripuli tai kuume, kuumuudelle altistuminen tai normaalia vähäisempi juominen. Pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

Lopeta Komboglyze-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla on maitohappoasidoosin oireita, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.

Maitohappoasidoosin oireita ovat:

- oksentelu
- vatsakipu
- lihaskrampit
- yleinen sairaudentunne ja vaikea väsymys
- hengitysvaikeudet
- ruumiinlämmön lasku ja sykkeen hidastuminen.

Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Komboglyze-valmistetta:

- jos sinulla on tyypin 1 diabetes (jolloin elimistössä ei muodostu lainkaan insuliinia). Tätä lääkettä ei pidä käyttää sen hoitoon.
- jos sinulla on tai on ollut haimasairaus.
- jos käytät insuliinia tai sulfonyyliureaksi kutsuttua diabeteslääkettä samanaikaisesti tämän lääkkeen kanssa. Tällöin lääkäri voi haluta pienentää insuliinin tai sulfonyyliurean annosta matalan verensokeripitoisuuden välttämiseksi.
- jos jokin muu diabeteslääke on aiheuttanut sinulle allergisen reaktion.

- jos sinulla on jokin immuunipuolustusta heikentävä sairaus tai käytät immuunipuolustusta heikentävää lääkettä.
- jos olet sairastanut sydämen vajaatoimintaa tai sinulla on muita sydämen vajaatoiminnan kehittymisen riskitekijöitä, kuten munuaissairaus. Lääkäri kertoo sinulle sydämen vajaatoiminnan merkeistä ja oireista. Sinun on otettava yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai hoitajaan välittömästi, jos havaitset jonkin näistä oireista. Oireita voivat olla, näihin kuitenkin rajoittumatta, lisääntynyt hengenahdistus, nopea painonnousu ja jalkojen (jalkaterien) turvotus.

Jos olet menossa suureen leikkaukseen, Komboglyze-valmisteen käyttö on tauotettava toimenpiteen ajaksi ja joksikin aikaa sen jälkeen. Lääkäri päättää, milloin Komboglyze-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Diabeteksen komplikaationa esiintyy yleisesti ihomuutoksia. Saksagliptiinin ja tiettyjen samaan lääkeryhmään kuuluvien diabeteslääkkeiden käyttöön on liittynyt ihottumaa. Noudata lääkäriltä tai hoitajalta saamiasi ohjeita ihon ja jalkojen hoidosta. Ota yhteyttä lääkäriin, jos ihollesi muodostuu rakkuloita, sillä se saattaa olla rakkulaiseksi pemfigoidiksi kutsutun taudin oire. Lääkäri saattaa pyytää sinua lopettamaan Komboglyze-valmisteen käytön.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai olet epävarma asiasta, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Munuaisten toimintakokeet

Tämän lääkehoidon aikana lääkäri seuraa munuaistoimintaasi vähintään kerran vuodessa tai useammin, jos olet iäkäs ja/tai jos munuaistoimintasi huonontuu.

Lapset ja nuoret

Komboglyze-valmisteen käyttöä ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille. Ei tiedetä, onko tämä lääke turvallinen ja tehokas, kun sitä käytetään alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Komboglyze

Jos sinulle annetaan jodia sisältävä varjoainepistos verisuoneen esimerkiksi röntgenkuvauksen tai muun kuvantamisen yhteydessä, Komboglyze-valmisteen käyttö on tauotettava ennen varjoainepistosta tai pistoksen yhteydessä. Lääkäri päättää, milloin Komboglyze-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Verensokeria ja munuaistoimintaa on ehkä seurattava tiheämmin tai lääkärin on ehkä muutettava Komboglyze-lääkkeen annostusta. On erityisen tärkeää mainita seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- simetidiini (mahavaivojen hoitolääke)
- ketokonatsoli (sieni-infektioiden hoito)
- keuhkoputkia avaavia lääkkeitä (beeta-2-agonisteja astman hoitoon)
- diltiatseemi (korkean verenpaineen hoito)
- rifampisiini (mikrobilääke esim. tuberkuloosin hoitoon)
- kortikosteroidit (esim. astman ja nivelreuman hoito)
- karbamatsepiini, fenobarbitaali tai fenytoiini (epilepsialääkkeitä, myös pitkäaikaisen kivun hoito)
- virtsaneritystä lisäävät nesteenoistolääkkeet
- kivun ja tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet (tulehduskipulääkkeet ja COX-2-estäjät kuten ibuprofeeni ja selekoksibi)
- tietyt verenpainelääkkeet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai olet epävarma asiasta, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Komboglyze alkoholin kanssa

Vältä liiallista alkoholinkäyttöä Komboglyze-hoidon aikana, sillä se voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä (ks. kohta "Varoitukset ja varotoimet").

Raskaus ja imetys

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana tai toivot raskautta. Lääke saattaa vaikuttaa lapseen.

Älä käytä tätä lääkettä, jos imetät tai aiot imettää. Metformiini erittyy pieninä määrinä rintamaitoon.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Saksagliptiinilla ja metformiinilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Hypoglykemia saattaa vaikuttaa kykyysi ajaa autoa tai käyttää työkaluja tai koneita turvallisesti ja tämän lääkkeen käyttöön liittyy hypoglykemian riski, kun sitä otetaan yhdessä lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa, kuten insuliini ja sulfonyyliureat.

3. Miten Komboglyze-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos lääkäri määrää tätä lääkettä yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, muista ottaa myös tämä toinen lääke lääkärin ohjeiden mukaisesti saadaksesi parhaimman hoitotuloksen.

Lääkeannos

- Käyttämäsi annos tätä lääkettä riippuu voinnistasi ja entuudestaan käyttämästäsi metformiiniannoksista ja/tai erillisten saksagliptiini- ja metformiinitablettien annoksista. Lääkäri kertoo sinulle tämän lääkkeen tarkan annoksen.
 - Suositeltu annostus on yksi tabletti kahdesti vuorokaudessa.
- Jos munuaistoimintasi on heikentynyt, lääkäri saattaa määrätä sinulle pienemmän annoksen.

Lääkkeen ottaminen

- Lääke otetaan suun kautta.
- Ota lääke ruoan kanssa vatsavaivojen välttämiseksi.

Ruokavalio ja liikunta

Jotta diabeteksen hoitotasapaino pysyisi hyvänä, on tärkeää, että jatkat ruokavaliohoitoa ja liikunnan harrastamista myös tämän lääkkeen käytön aikana. Noudata siis edelleen lääkärin tai hoitajan antamia ruokavalio- ja liikuntaohjeita. Jos kyseessä on painonhallintaa edistävä diabetesruokavalio, on erityisen tärkeää, että jatkat sen käyttöä myös tämän lääkkeen käytön aikana.

Jos otat enemmän Komboglyze-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Komboglyze-tabletteja kuin sinun pitäisi, ota heti yhteys lääkäriin tai hakeudu heti sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohtat ottaa Komboglyze-valmistetta

- Jos unohtat ottaa annoksen tätä lääkettä, ota se heti kun muistat. Jos on kuitenkin jo aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta tätä lääkettä korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Komboglyze-valmisteen oton

Diabeteksen hoitotasapainon säilyttämiseksi jatka tämän lääkkeen ottoa, kunnes lääkäri määrää sinut lopettamaan sen käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Komboglyze-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin, jos huomaat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- **maitohappoasidoosi**, Komboglyze voi aiheuttaa hyvin harvinaisen (enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta esiintyvän) mutta hyvin vakavan haittavaikutuksen, maitohappoasidoosin (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”). Jos sinulle käy näin, **lopetä Komboglyze-lääkkeen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan**, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.
- **voimakas ja pitkittynyt vatsakipu** (mahan alueella), joka voi ulottua selkään, sekä pahoinvointi ja oksentelu, koska ne voivat olla merkkejä haiman tulehtumisesta (haimatulehduksesta).

Ota yhteys lääkäriin, jos havaitset seuraavan haittavaikutuksen:

- vaikea nivelkipu.

Muita Komboglyzen mahdollisia haittavaikutuksia ovat seuraavat:

Yleiset (enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- päänsärky
- lihaskipu
- oksentelu tai ylävatsavaivat
- virtsätietulehdukset
- ylähengitystietulehdukset
- nenänielutulehdus, kuten vilustuminen tai kurkkukipu
- maha- tai suolitulehdus, joka johtuu joskus infektiosta
- nenän sivuontelotulehdus, joka voi aiheuttaa kipua tai painon tunnetta poskien ja silmien alueella
- ilmavaivat
- heitehuimaus
- väsymys (uupumus).

Melko harvinaiset (enintään 1 potilaalla sadasta)

- nivelkipu
- erektiovaikeudet.

Pelkkään saksagliptiiniin liittyvät haittavaikutukset:

Yleiset

- huimaus
- väsymys (uupumus).

Haittavaikutukset, joita on havaittu käytettäessä saksagliptiiniä yksin tai yhdistelmähoitona:

Tuntematon (saataavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- ummetus
- rakkuloiden muodostuminen iholle (rakkulainen pemfigoidi).

Joillakin potilailla on havaittu pientä tiettyjen veren valkosoluarvojen (lymfosyyttiarvojen) alenemista, joka näkyy verikokeissa, kun saksagliptiinia käytettiin ainoana lääkkeenä tai yhdistelmähoiton osana. Joillakuilla on myös esiintynyt ihottumaa ja ihoreaktioita (yliherkkyyttä) saksagliptiinihoidon aikana.

Saksagliptiinin myyntiluvan myöntämisen jälkeen on ilmoitettu myös muista haittavaikutuksista. Niitä ovat olleet mm. vakavat allergiset reaktiot (anafylaksi) ja kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotus, joka voi aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia. Jos saat allergisen reaktion, lopeta tämän lääkkeen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin. Lääkäri saattaa määrätä sinulle lääkkeitä allergisen reaktion hoitoon sekä toista lääkettä diabeteksesi hoitoon.

Pelkkään metformiiniin liittyvät haittavaikutukset:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- pahoinvointi, oksentelu
- ripuli tai vatskipu
- ruokahaluttomuus.

Yleiset

- metallin maku suussa.

Hyvin harvinaiset

- alhaiset veren B₁₂-vitamiiniarvot
- maksavaivat (maksatulehdus)
- ihon punoitus (ihottuma) tai kutina.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Komboglyze-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus on vahingoittunut tai avattu.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Komboglyze sisältää

Vaikuttavat aineet ovat saksagliptiini ja metformiinihydrokloridi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg saksagliptiinia hydrokloridina ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

Muut aineet (apuaineet) ovat:

- Tabletin ydin: povidoni K30, magnesiumstearaatti.
- Kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi, makrogoli 3350, titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), keltainen rautaoksidi (E172).
- Painomuste: shellakka, indigokarmiini (E132).

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoot

- Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleankellertävä tai vaaleankeltainen ja soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu "2.5/1000" ja toiselle puolelle "4247" sinisellä musteella.
- Komboglyze on pakattu alumiinisiin läpipainopakkauksiin. Pakkauksessa on 14, 28, 56 ja 60 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, joissa ei ole repäisyviivoja, monipakkaus sisältää 112 (2 x 56) ja 196 (7 x 28) kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, joissa ei ole repäisyviivoja, ja 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä kaikissa maissa.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca

Norge

AstraZeneca AS

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 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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