

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

### Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

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

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

### Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

Blekgula till ljusgula, bikonvexa, ovala, filmdragerade tabletter med ”2,5/1000” tryckt på ena sidan och ”4247” tryckt på den andra sidan med blått bläck

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Komboglyze är avsett för vuxna med diabetes mellitus typ 2 som tillägg till kost och motion för att förbättra glykemisk kontroll:

- för patienter som inte uppnår tillräcklig glykemisk kontroll med enbart maximal tolererbar dos av metformin
- i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes, inklusive insulin, för patienter som inte uppnår tillräcklig kontroll med metformin och dessa läkemedel (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1 för tillgängliga data om olika kombinationer)
- för patienter som redan behandlas med kombinationen av saxagliptin och metformin som separata tabletter.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

*Vuxna med normal njurfunktion (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

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

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

För patienter som byter från separata tabletter med saxagliptin och metformin

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

För patienter som inte uppnår tillräcklig glykemisk kontroll med dubbelkombinationsbehandling med insulin och metformin eller för patienter som uppnår glykemisk kontroll med trippelkombinationsbehandling med insulin och metformin plus saxagliptin som separata tabletter

Dosen av detta läkemedel bör ge 2,5 mg saxagliptin två gånger dagligen (5 mg total daglig dos) och en dos av metformin liknande den dos som redan tas. När detta läkemedel används i kombination med insulin, kan det krävas en lägre dos av insulin för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

För patienter som inte uppnår tillräcklig glykemisk kontroll med dubbelkombinationsbehandling med en sulfonureid och metformin eller för patienter som byter från trippelkombinationsbehandling med saxagliptin, metformin och en sulfonureid som separata tabletter

Dosen av detta läkemedel bör ge 2,5 mg saxagliptin två gånger dagligen (5 mg total daglig dos) och en dos av metformin liknande den dos som redan tas. När detta läkemedel används i kombination med en sulfonureid, kan det krävas en lägre dos av sulfonureiden för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

För patienter som inte uppnår tillräcklig glykemisk kontroll med dubbelkombinationsbehandling med dapagliflozin och metformin, eller för patienter som byter från trippelkombinationsbehandling med saxagliptin, metformin och dapagliflozin som separata tabletter

Dosen av detta läkemedel bör ge 2,5 mg saxagliptin två gånger dagligen (5 mg total daglig dos) och en dos av metformin liknande den dos som redan tas.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (GFR 60-89 ml/min).

GFR bör bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst varje år därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var tredje till var sjätte månad. Den maximala dygnsdosen av metformin ska helst delas upp i 2-3 dagliga doser. Faktorer som kan öka risken för laktatacidosis (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart med metformin hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Om ingen lämplig styrka av Komboglyze finns tillgänglig ska enskilda monokomponenter användas i stället för den fasta doskombinationen.

**Tabell 1 Dosering för patienter med nedsatt njurfunktion**

GFR ml/min	Metformin	Saxagliptin
60-89	Den maximala dygnsdosen är 3 000 mg. Dosminskning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.	Den maximala dygnsdosen är 5 mg.
45-59	Den maximala dygnsdosen är 2 000 mg. Startdosen är högst hälften av den maximala dosen.	Den maximala dygnsdosen är 5 mg.
30-44	Den maximala dygnsdosen är 1 000 mg. Startdosen är högst hälften av den maximala dosen.	Den maximala dygnsdosen är 2,5 mg.

< 30	Metformin är kontraindicerat.	Den maximala dygnsdosen är 2,5 mg
------	-------------------------------	-----------------------------------

#### *Nedsatt leverfunktion*

Detta läkemedel får inte användas hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.5).

#### *Äldre (≥65 år)*

Eftersom metformin och saxagliptin utsöndras via njurarna, ska detta läkemedel användas med försiktighet hos äldre. Övervakning av njurfunktionen är nödvändig för att förhindra metforminassocierad laktatacidos, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

#### *Pediatrisk population*

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

#### Administreringsätt

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

### **4.3 Kontraindikationer**

Komboglyze är kontraindicerat till patienter med:

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, eller anamnes med allvarlig överkänslighetsreaktion, däribland anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock och angioödem, mot någon dipeptidylpeptidas-4 (DPP4)-hämmare (se avsnitt 4.4 och 4.8).
- Alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidos, diabetisk ketoacidosis)
- Diabetisk prekoma
- Svårt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2)
- Akuta tillstånd som kan förändra njurfunktionen, såsom:
  - dehydrering
  - svår infektion
  - chock
- Akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi, såsom:
  - hjärt- eller andningssvikt
  - nyligen genomgången myokardinfarkt
  - chock
- Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.5)
- Akut alkoholförgiftning, alkoholism (se avsnitt 4.5)
- Amning (se avsnitt 4.6).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Allmänt

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

#### Akut pankreatit

Användning av DPP-4-hämmare har satts i samband med en risk att utveckla akut pankreatit. Patienterna ska informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit: ihållande, svår magsmärta. Om pankreatit misstänks ska behandlingen med detta läkemedel avbrytas. Om akut pankreatit kan bekräftas ska behandlingen med detta läkemedel inte återupptas. Försiktighet ska iaktas för patienter med pankreatit i anamnesen.

Vid erfarenhet efter lansering av saxagliptin har det förekommit spontant rapporterade biverkningar i form av akut pankreatit.

### Laktatacidos

Laktatacidos, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktatacidos.

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska metforminbehandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och NSAID) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidos är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidos (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidos. Laktatacidos kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet (< 7,35), förhöjd laktathalt i plasma (> 5 mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat-pyruvatkvot.

### Njurfunktion

Eftersom metformin utsöndras via njurarna ska njurfunktionen bedömas:

- Innan behandling inleds och regelbundet därefter (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2).
- Avseende njurfunktion med GFR-nivåer som närmar sig måttligt nedsatt njurfunktion och hos äldre patienter, minst två till fyra gånger per år.
- För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion, vars GFR  $\geq 30$  till <45 ml/min utan andra tillstånd som skulle kunna öka risken för laktatacidos, är dosen 2,5 mg/1 000 mg eller 2,5 mg/850 mg en gång dagligen. Behandling bör inte sättas in för dessa patienter. Behandling kan fortgå för välinformerade patienter under noggrann övervakning.
- Metformin är kontraindicerat för patienter med GFR < 30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

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

### Kirurgi

Metformin måste sättas ut vid kirurgiska ingrepp under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Behandlingen får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

### Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Komboglyze ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.5.

### Hudbesvär

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

### Bullös pemfigoid

Fall av bullös pemfigoid som krävt sjukhusvistelse vid användning av DPP-4-hämmare, inklusive

saxagliptin, har rapporterats efter introduktion på marknaden. I rapporterade fall svarade patienter vanligtvis på topikal eller systemisk immunsuppressiv behandling och utsättning av DPP-4-hämmare. Om en patient som får saxagliptin utvecklar blåsor eller erosioner och bullös pemfigoid misstänks, ska behandling med detta läkemedel avbrytas och remiss till en dermatolog bör övervägas för diagnostik och lämplig behandling (se avsnitt 4.8).

#### Överkänslighetsreaktioner

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

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

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

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

#### Hjärtsvikt

I SAVOR-studien observerades en liten ökning av frekvensen av sjukhusinläggningar på grund av hjärtsvikt hos saxagliptinbehandlade patienter jämfört med placebo, även om något orsakssamband inte har fastställts (se avsnitt 5.1). Försiktighet är motiverad om detta läkemedel används hos patienter med kända riskfaktorer för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, såsom anamnes med hjärtsvikt eller måttligt till svårt nedsatt njurfunktion. Patienter ska informeras om de karakteristiska symtomen på hjärtsvikt och att de omedelbart ska rapportera sådana symtom.

#### Artralgi

Ledsmärta, som kan vara svår, har rapporterats i rapporter efter lansering av DPP-4-hämmare (se avsnitt 4.8). Patienterna upplevde symtomlindring efter utsättning av läkemedlet och vissa upplevde att symtomen återkom vid återinförande av samma eller annan DPP-4-hämmare. Symtomdebut efter påbörjad läkemedelsbehandling kan ske snabbt eller efter längre behandlingsperioder. Om en patient uppvisar svår ledsmärta ska fortsatt läkemedelsbehandling bedömas individuellt.

#### Patienter med nedsatt immunförsvar

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

#### Användning tillsammans med potenta CYP3A4-inducerare

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

#### Användning tillsammans med läkemedel som är kända för att orsaka hypoglykemi

Insulin och sulfonureider är kända för att orsaka hypoglykemi. Därför kan det krävas en lägre dos av insulin eller sulfonureid för att minska risken för hypoglykemi när det används i kombination med Komboglyze.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

### Saxagliptin

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

Saxagliptins metabolism medieras främst av cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Saxagliptin och dess huvudmetabolit hämmade varken CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4, och inducerade inte heller CYP1A2, 2B6, 2C9 eller 3A4 i *in vitro*-studier. I studier utförda på friska frivilliga försökspersoner förändrades varken farmakokinetiken för saxagliptin eller dess huvudmetabolit på något betydelsefullt sätt av metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoxin, simvastatin, omeprazol, antacida eller famotidin. Saxagliptin gav inte heller någon väsentlig förändring av farmakokinetiken för metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoxin, simvastatin, diltiazem eller ketokonazol.

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

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

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

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

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

### Metformin

#### Samtidig användning rekommenderas inte

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

### *Alkohol*

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion. Konsumtion av alkohol och läkemedel som innehåller alkohol bör undvikas.

### *Joderade kontrastmedel*

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan leda till kontrastinducerad nefropati, vilket medför ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Komboglyze ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.4.

### Kombinationer som kräver försiktighet vid användning

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

Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen vilket kan öka risken för laktatacidos, t.ex. NSAID-, inklusive selektiva cyklooxygenas II-hämmare (COX II-hämmare), ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

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

### Amning

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

### Fertilitet

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

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Saxagliptin eller metformin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner bör det beaktas att yrsel har rapporterats i studier med saxagliptin. Dessutom bör patienterna varnas för risken för hypoglykemi



när Komboglyze används i kombination med andra diabetesläkemedel som är kända för att orsaka hypoglykemi (t.ex. insulin, sulfonureider).

#### 4.8 Biverkningar

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

##### Saxagliptin

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I sex dubbelblinda, kontrollerade kliniska säkerhets- och effektstudier randomiserades 4 148 patienter med typ 2-diabetes, inklusive 3 021 patienter som behandlades med saxagliptin, för att utvärdera effekten av saxagliptin på glykemisk kontroll. I randomiserade, kontrollerade, dubbelblinda kliniska prövningar (inklusive erfarenhet från utveckling och efter godkännande för försäljning) har över 17 000 patienter med typ 2-diabetes behandlats med saxagliptin.

I en analys av poolade data från 1 681 patienter med typ 2-diabetes, inklusive 882 patienter som behandlades med saxagliptin 5 mg, randomiserade i fem dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska säkerhets- och effektstudier för att utvärdera effekten av saxagliptin på glykemisk kontroll, var den totala incidensen av biverkningar hos patienter som behandlades med 5 mg saxagliptin likartad den hos patienter som fick placebo. Utsättning av behandling på grund av biverkningar var vanligare hos patienter som fick 5 mg saxagliptin jämfört med placebo (3,3 % jämfört med 1,8 %).

##### Tabell över biverkningar

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

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

**Tabell 2** Frekvens av biverkningar per organsystem

Organsystem Biverkning	Frekvens av biverkningar per behandlingsregim
	Saxagliptin med metformin <sup>1</sup>
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Övre luftvägsinfektion	Vanliga
Urinvägsinfektion	Vanliga
Gastroenterit	Vanliga
Sinuit	Vanliga
Nasofaryngit	Vanliga <sup>2</sup>
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Huvudvärk	Vanliga
<b>Magtarmkanalen</b>	
Kräkningar	Vanliga

<sup>1</sup>Inkluderar saxagliptin i tillägg till metformin och initial kombination med metformin.

<sup>2</sup>Endast i den initiala kombinationsbehandlingen.

##### Erfarenhet från kliniska prövningar efter marknadsgodkännande och spontana rapporter

Tabell 3 visar ytterligare biverkningar som har inrapporterats efter marknadsgodkännandet av saxagliptin. Frekvenserna baseras på erfarenhet från kliniska prövningar.

**Tabell 3** Frekvens av ytterligare biverkningar per organsystem

<b>Organklass</b> Biverkning	<b>Frekvens av biverkningar<sup>1</sup></b>
<b>Magtarmkanalen</b>	
Illamående	Vanliga
Pankreatit	Mindre vanliga
Förstoppning	Ingen känd frekvens
<b>Immunsystemet</b>	
Överkänslighetsreaktioner <sup>2</sup> (se avsnitt 4.3 och 4.4)	Mindre vanliga
Anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock (se avsnitt 4.3 och 4.4)	Sällsynta
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4)	Sällsynta
Dermatit	Mindre vanliga
Klåda	Mindre vanliga
Utslag <sup>2</sup>	Vanliga
Urticaria	Mindre vanliga
Bullös pemfigoid	Ingen känd frekvens

<sup>1</sup> Frekvensuppskattningarna baseras på den poolade analysen av kliniska prövningar med saxagliptin som monoterapi, tillägg till metformin och initial kombination med metformin, tillägg till sulfonureid och tillägg till tiazolidindion.

<sup>2</sup> Dessa reaktioner identifierades också i kliniska prövningar före godkännandet, men uppfyllde inte kriterierna för tabell 2.

#### *Resultat från SAVOR-studien*

Prövningen SAVOR inkluderade 8 240 patienter som behandlades med saxagliptin 5 mg eller 2,5 mg en gång dagligen och 8 173 patienter som fick placebo. Den totala incidensen av biverkningar hos patienter som behandlades med saxagliptin i denna prövning var jämförbar med placebo (72,5 % respektive 72,2 %).

Incidensen av fastställda pankreatihändelser var 0,3 % hos både saxagliptinbehandlade patienter och placebobehandlade patienter i ITT (intent-to-treat)-populationen.

Incidensen av överkänslighetsreaktioner var 1,1 % hos både saxagliptinbehandlade patienter och placebobehandlade patienter.

Den totala incidensen av rapporterad hypoglykemi (registrerat i patientdagböcker) var 17,1 % hos försökspersoner som behandlades med saxagliptin och 14,8 % hos patienter som behandlades med placebo. Procentandelen försökspersoner under behandling med rapporterade händelser med svår hypoglykemi (definierad som en händelse som krävde hjälp av annan person) var högre i saxagliptingruppen än i placebogruppen (2,1 % respektive 1,6 %). Den ökade risken för total hypoglykemi och svår hypoglykemi som observerades i den saxagliptinbehandlade gruppen förekom främst hos försökspersoner som behandlades med SU vid baseline och inte hos försökspersoner som fick insulin eller metformin som monoterapi vid baseline. Den ökade risken för total och svår hypoglykemi observerades främst hos försökspersoner med HbA1c < 7 % vid baseline.

Minskat antal lymfocyter rapporterades hos 0,5 % av saxagliptinbehandlade patienter och 0,4 % av placebobehandlade patienter.

Sjukhusvistelse för hjärtsvikt förekom i högre frekvens i saxagliptingruppen (3,5 %) jämfört med placebogruppen (2,8 %), med en nominell statistisk signifikans som gynnar placebo [HR = 1,27; 95 % CI: 1,07; 1,51; P = 0,007]. Se även avsnitt 5.1.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

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

Som tilläggsbehandling till metformin och en sulfonureid: yrsel (vanlig), trötthet (vanlig) och flatulens (vanlig).

\* Artralgi har även rapporterats under övervakning efter lansering (se avsnitt 4.4).

### Hypoglykemi

Biverkningarna vid hypoglykemi baserades på alla rapporter om hypoglykemi; samtidig glukosmätning behövdes inte. Incidensen av rapporterad hypoglykemi för saxagliptin 5 mg jämfört med placebo givet som tilläggsbehandling till metformin var 5,8 % mot 5 %. Incidensen av rapporterad hypoglykemi var 3,4 % hos behandlingsnaiva patienter som fick saxagliptin 5 mg plus metformin och 4,0 % hos patienter som fick enbart metformin. Vid användning som tillägg till insulin (med eller utan metformin) var den totala incidensen av rapporterad hypoglykemi 18,4 % för saxagliptin 5 mg och 19,9 % för placebo.

Vid användning som tillägg till behandling med metformin plus sulfonureid, var den totala incidensen rapporterad hypoglykemi 10,1 % för saxagliptin 5 mg och 6,3 % för placebo.

### Undersökningar

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

### Metformin

#### Kliniska prövningsdata och data efter godkännandet

Tabell 4 visar biverkningar per organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna baseras på tillgänglig information från den produktresumé för metformin som finns inom Europeiska unionen.

**Tabell 4** Frekvens av biverkningar av metformin som identifierats från kliniska prövningar och data efter godkännandet

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>
<b>Biverkningar</b>	
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Laktatacidos	Mycket sällsynta
Vitamin B <sub>12</sub> -brist <sup>1</sup>	Mycket sällsynta
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Metallisk smak	Vanliga
<b>Magtarmkanalen</b>	
Gastrointestinala symtom <sup>2</sup>	Mycket vanliga
<b>Lever och gallvägar</b>	

Leverfunktionsstörningar, hepatit	Mycket sällsynta
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Urticaria, erytem, klåda	Mycket sällsynta

<sup>1</sup> Långtidsbehandling med metformin har varit förknippad med minskad vitamin B<sub>12</sub>-absorption som i mycket sällsynta fall kan leda till kliniskt signifikant vitamin B<sub>12</sub>-brist (t.ex. megaloblastisk anemi).

<sup>2</sup> Gastrointestinala symtom såsom illamående, kräkningar, diarré, buksmärter och nedsatt aptit förekommer oftast när behandling påbörjas och upphör i de flesta fall spontant.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Det finns inga data tillgängliga beträffande överdosering av Komboglyze.

#### Saxagliptin

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

#### Metformin

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

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

#### Saxagliptin

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

### Metformin

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

Metformin kan verka via tre mekanismer:

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

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

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

### Klinisk effekt och säkerhet

I randomiserade, kontrollerade, dubbelblinda kliniska prövningar (inklusive erfarenhet från utveckling och efter godkännande för försäljning) har över 17 000 patienter med typ 2-diabetes behandlats med saxagliptin.

### Saxagliptin i kombination med metformin för glykemisk kontroll

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

### Saxagliptin som tillägg till metforminbehandling

En placebokontrollerad 24-veckorsstudie av tillägg till metformin utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten med saxagliptin i kombination med metformin hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll (HbAlc 7-10 %) med enbart metformin. Saxagliptin (n=186) gav signifikanta förbättringar av HbAlc, FPG och PPG jämfört med placebo (n=175). Förbättringarna av HbAlc, PPG och FPG efter behandling med saxagliptin 5 mg plus metformin kvarstod fram till vecka 102. HbAlc-förändringen för saxagliptin 5 mg plus metformin (n=31) jämfört med placebo plus metformin (n=15) var -0,8 % vid vecka 102.

### Saxagliptin två gånger dagligen som tillägg till metforminbehandling

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

#### *Saxagliptin som tillägg till metformin jämfört med sulfonureid som tillägg till metformin*

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

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

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

#### *Saxagliptin i kombination med metformin som initial behandling*

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

#### *Saxagliptin som tillägg till behandling med insulin (med eller utan metformin)*

Totalt 455 patienter med typ 2-diabetes deltog i en 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie för att utvärdera effekten och säkerheten med saxagliptin i kombination med en fast dos av insulin (medelvärde vid baseline: 54,2 enheter) hos patienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c  $\geq 7,5$  % och  $\leq 11$  % DCCT standard) med enbart insulin (n=141) eller med insulin i kombination med en fast dos av metformin (n=314). Saxagliptin 5 mg som tillägg till insulin med eller utan metformin gav signifikanta förbättringar av HbA1c och PPG efter 24 veckor jämfört med placebo som tillägg till insulin med eller utan metformin. Likartade reduktioner i HbA1c jämfört med placebo uppnåddes för patienter som fick saxagliptin 5 mg som tillägg till insulin oberoende av metforminanvändning (-0,4 % för båda subgrupperna). Förbättringarna i HbA1c från baseline bibehölls i gruppen med saxagliptin som tillägg till insulin jämfört med gruppen med placebo som tillägg till insulin med eller utan metformin vid vecka 52. Förändringen av HbA1c i saxagliptingruppen (n=244) jämfört med placebogruppen (n=124) var -0,4 % vid vecka 52.

#### *Saxagliptin som tillägg till kombinationsbehandling med metformin och sulfonureid*

Totalt 257 patienter med typ 2-diabetes deltog i en 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie för att utvärdera effekten och säkerheten med saxagliptin (5 mg en gång

dagligen) i kombination med metformin plus sulfonureid (SU) hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll (HbA1c  $\geq 7$  % och  $\leq 10$  %). Saxagliptin (n=127) gav signifikanta förbättringar av HbA1c och PPG jämfört med placebo (n=128). Förbättringen av HbA1c för saxagliptin jämfört med placebo var -0,7 % vid vecka 24.

#### *Saxagliptin som tillägg till behandling med dapagliflozin plus metformin*

I en 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utfördes på patienter med diabetes mellitus typ 2 jämfördes saxagliptin 5 mg med placebo som tilläggsbehandling för individer med HbA1c 7-10,5 % som behandlades med dapagliflozin (SGLT2-hämmare) och metformin. Patienter som slutförde den inledande 24-veckorsstudieperioden var kvalificerade att delta i en kontrollerad 28 veckor lång studieförlängning (52 veckor).

Individer som behandlades med saxagliptin som tillägg till dapagliflozin och metformin (n=153) uppnådde statistiskt signifikant (p-värde < 0,0001) större reduktioner av HbA1c jämfört med gruppen som fick placebo som tillägg till dapagliflozin plus metformin (n=162) vid 24 veckor (se tabell 5). Effekten på HbA1c som observerades vid vecka 24 hade bibehållits vid vecka 52. Säkerhetsprofilen för saxagliptin som tillägg till dapagliflozin plus metformin i den långvariga behandlingsperioden var förenlig med den som observerades i 24-veckorsbehandlingsperioden i denna studie och i prövningen i vilken saxagliptin och dapagliflozin gavs tillsammans som tilläggsbehandling till patienter som behandlades med metformin (beskrivs nedan).

#### *Andel patienter som uppnådde HbA1c < 7 %*

Andelen patienter som uppnådde HbA1c < 7 % vid vecka 24 var högre i gruppen saxagliptin 5 mg plus dapagliflozin plus metformin, 35,3 % (95 % CI [28,2; 42,4]) jämfört med gruppen placebo plus dapagliflozin plus metformin, 23,1 % (95 % CI [16,9; 29,3]). Effekten på HbA1c som observerades vid vecka 24 bibehölls vid vecka 52.

**Tabell 5 Viktiga effektresultat från placebokontrollerade studier med kombinationsbehandling med saxagliptin och metformin**

	Genomsnittligt utgångsvärde för HbA1c (%)	Genomsnittligt utgångsvärde för HbA1c (%)	Placebokorrigerad genomsnittlig förändring av HbA1c (%) (95 % KI)
<b>Studier på tillägg till/initial kombination med metformin</b>			
<b>24 veckor</b>			
Saxa 5 mg dagligt tillägg till metformin; Studie CV181014 (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) <sup>2</sup>
Saxa 5 mg daglig initial kombination med metformin; Studie CV181039 <sup>3</sup>			
Total population (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) <sup>4</sup>
Utgångsvärde HbA1c $\geq 10$ % strata (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) <sup>5</sup>
<b>12 veckor</b>			
Saxa 2,5 mg tillägg två gånger dagligen till metformin; Studie CV181080 (n=74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6; -0,1) <sup>6</sup>
<b>Studier på tillägg till/kombination med ytterligare behandlingar</b>			
<b>Tillägg till insulin (+/- metformin)</b>			
Saxa 5 mg dagligen, Studie CV181057: Total population (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) <sup>2</sup>

## 24 veckor

Saxa 5 mg dagligt tillägg till metformin plus sulfonureid:

Studie D1680L00006 (n=257) 8,4 -0,7 -0,7 (-0,9; -0,5)<sup>2</sup>

Saxa 5 mg dagligt tillägg till metformin plus dapagliflozin:

Studie CV181168 (n=315) 7,9 -0,5 -0,4 (-0,5, -0,2)<sup>7</sup>

n = randomiserade patienter

<sup>1</sup> Justerad genomsnittlig förändring från studiestart justerat för utgångsvärde (ANCOVA).

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

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

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

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

<sup>6</sup> p-värde = 0,0063 (jämförelser mellan grupper signifikanta vid  $\alpha = 0,05$ ).

<sup>7</sup> Genomsnittlig förändring av HbA1c är skillnaden mellan grupperna saxagliptin+dapagliflozin+metformin och dapagliflozin+metformin (p < 0,0001).

### Tillägg av saxagliptin och dapagliflozin till metforminbehandling

Totalt 534 vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2 och otillräcklig glykemisk kontroll på enbart metformin (HbA1c 8 %-12 %), deltog i denna 24-veckors randomiserade, dubbelblinda, aktiv komparator-kontrollerade prövning för att jämföra kombinationen av saxagliptin och dapagliflozin som samtidigt tillägg till metformin, i motsats till saxagliptin eller dapagliflozin som tillägg till metformin. Patienter randomiserades till en av tre dubbelblinda behandlingsgrupper till att få saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg som tillägg till metformin, saxagliptin 5 mg och placebo som tillägg till metformin, eller dapagliflozin 10 mg och placebo som tillägg till metformin.

Gruppen som fick saxagliptin och dapagliflozin uppnådde signifikant större reduktioner av HbA1c jämfört med antingen saxagliptingruppen eller dapagliflozingruppen vid 24 veckor (se tabell 6).

**Tabell 6 HbA1c vid vecka 24 i aktivt kontrollerad studie där man jämförde kombinationen av saxagliptin och dapagliflozin som samtidigt tillägg till metformin med antingen saxagliptin eller dapagliflozin som tillägg till metformin**

Effektparameter	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 <sup>2</sup>	Saxagliptin 5 mg + metformin N=176 <sup>2</sup>	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 <sup>2</sup>
<b>HbA1c (%) vid vecka 24<sup>1</sup></b>			
Baseline (genomsnitt)	8,93	9,03	8,87
Förändring från baseline (justerat genomsnitt <sup>3</sup> ) (95 % konfidensintervall [CI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Differens från saxagliptin + metformin (justerat genomsnitt <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81, -0,37)	-	-
Differens från dapagliflozin + metformin (justerat genomsnitt <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48, -0,05)	-	-

<sup>1</sup>LRM = Longitudinellt upprepade mätningar (med användning av värden före akutläkemedel).

<sup>2</sup>Randomiserade och behandlade patienter med effektmätningar vid baseline och minst 1 gång efter baseline.

<sup>3</sup>Minstakvadratgenomsnitt justerat för baselinevärde.

<sup>4</sup>p-värde < 0,0001.

<sup>5</sup>p-värde = 0,0166.

### Andel patienter som uppnådde HbA1c < 7 %

I gruppen med kombination av saxagliptin och dapagliflozin, uppnådde 41,4 % (95 % CI [34,5; 48,2]) av patienterna HbA1c-nivåer på mindre än 7 % jämfört med 18,3 % (95 % CI [13,0; 23,5]) av



patienterna i saxagliptingruppen och 22,2 % (95 % CI [16,1; 28,3]) av patienterna i dapagliflozingruppen.

*Saxagliptinstudie för bedömning av kärlländelser registrerade hos patienter med diabetes mellitus-trombolys vid hjärtinfarkt (SAVOR)*

SAVOR var en studie som undersökte hjärt-kärlhändelser hos 16 492 patienter med HbA1c  $\geq 6,5$  % och  $< 12$  % (12 959 med fastställd kardiovaskulär sjukdom; 3 533 med endast multipla riskfaktorer) som randomiserades till att få saxagliptin (n=8 280) eller placebo (n=8 212) som tillägg till lokal standardbehandling av HbA1c och kardiovaskulära riskfaktorer. Studiepopulationen inkluderade de som var  $\geq 65$  år (n=8 561) och  $\geq 75$  år (n=2 330) med normal eller lätt nedsatt njurfunktion (13 916) liksom måttligt (n=2 240) eller svårt (n=336) nedsatt njurfunktion.

Det primära säkerhetsmättet (non-inferiority) och effektmättet (superiority) var ett sammansatt resultatmått bestående av tiden till första förekomst av någon av följande större hjärt-kärlhändelser (Major Adverse CV Events, MACE): kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal ischemisk stroke.

Efter en genomsnittlig uppföljningstid på 2 år uppnådde prövningen sitt primära säkerhetsmått som visade att saxagliptin inte ökade den kardiovaskulära risken hos patienter med typ 2-diabetes jämfört med placebo när saxagliptin adderades till aktuell bakgrundsbehandling.

Ingen nytta gällande MACE eller totalmortalitet observerades.

**Tabell 7 Primära och sekundära kliniska resultatmått efter behandlingsgrupp i studien SAVOR\***

Resultatmått	Saxagliptin (n=8 280)		Placebo (n=8 212)		Riskkvot (95 % KI) <sup>†</sup>
	Försökspersoner med händelser n (%)	Händelse-frekvens per 100 patientår	Försökspersoner med händelser n (%)	Händelse-frekvens per 100 patientår	
Primärt sammansatt resultatmått: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89; 1,12) <sup>‡,§, #</sup>
Sekundärt sammansatt resultatmått: MACE plus	1 059 (12,8)	6,72	1 034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11) <sup>¶</sup>
Mortalitet av alla orsaker	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27) <sup>¶</sup>

\* ITT (intent-to-treat)-population

† Riskkvot justerad efter njurfunktionskategori vid baseline och kategori för kardiovaskulär sjukdomsrisk vid baseline.

‡ p-värde  $< 0,001$  för non-inferiority (baserat på riskkvot  $< 1,3$ ) jämfört med placebo.

§ p-värde = 0,99 för superiority (baserat på riskkvot  $< 1,0$ ) jämfört med placebo.

# Händelser ackumulerades jämnt över tid och händelsefrekvenser för saxagliptin och placebo skiljde sig inte märkbart över tid.

¶ Signifikans inte testad.

En komponent av det sekundära sammansatta resultatmättet, sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, förekom i högre frekvens i saxagliptingruppen (3,5 %) jämfört med placebogrupperna (2,8 %) med nominell statistisk signifikans (dvs. utan justering för test av flera resultatmått) till förmån för placebo [riskkvot = 1,27; (95 % KI 1,07; 1,51); p=0,007]. Kliniskt relevanta faktorer som var prediktiva för ökad relative risk med saxagliptinbehandling kunde inte slutgiltigt identifieras. Försökspersoner med högre risk för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, oberoende av behandlingsarm, kunde identifieras med kända riskfaktorer för hjärtsvikt såsom anamnes på hjärtsvikt eller nedsatt njurfunktion vid baseline. Försökspersoner som fick saxagliptin och som hade en anamnes på hjärtsvikt eller nedsatt njurfunktion vid baseline hade dock ingen ökad risk jämfört med placebo i de primära eller sekundära sammansatta resultatmåten eller för mortalitet av alla orsaker.

Ett annat sekundärt resultatmått, totalmortalitet, inträffade med en frekvens på 5,1 % i saxagliptingruppen och 4,6 % i placebogruppen (se tabell 7). Dödsfall på grund av hjärt-kärlsjukdomar var lika fördelade över behandlingsgrupperna. Det fanns en numerisk obalans för dödsfall som inte berodde på hjärt-kärlsjukdomar, med fler händelser för saxagliptin (1,8 %) än för placebo (1,4 %) [riskkvot = 1,27; (95 % KI 1,00, 1,62); P = 0,051].

HbA1c var lägre med saxagliptin jämfört med placebo i en explorativ analys.

### Metformin

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

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

### Äldre population

I subgrupper med försökspersoner över 65 år och över 75 år från SAVOR-studien överensstämde effekt och säkerhet med den totala studiepopulationen.

GENERATION var en 52-veckorsstudie av glykemisk kontroll hos 720 äldre patienter, där genomsnittsåldern var 72,6 år; 433 försökspersoner (60,1 %) var <75 år och 287 försökspersoner (39,9 %) var  $\geq 75$  år. Det primära resultatmålet var andelen patienter som uppnådde HbA1c <7 % utan bekräftad eller svår hypoglykemi. Det verkade inte finnas någon skillnad i procentuell andel patienter som svarade: 37,9 % (saxagliptin) och 38,2 % (glimepirid) uppnådde det primära resultatmålet. En lägre andel patienter i saxagliptingruppen (44,7 %) jämfört med glimepiridgruppen (54,7 %) uppnådde HbA1c-målet på 7,0 %. En lägre andel patienter i saxagliptingruppen (1,1 %) jämfört med glimepiridgruppen (15,3 %) upplevde en bekräftad eller svår hypoglykemisk händelse.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Komboglyze för alla grupper av den pediatrika populationen för diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

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

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

### Saxagliptin

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

### Absorption

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

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

### Interaktion med mat

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

### Distribution

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

### Metabolism

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

### Eliminering

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

### Linjäritet

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

### Särskilda populationer

#### Nedsatt njurfunktion

En öppen enkeldosstudie utfördes för att utvärdera farmakokinetiken för en 10 mg oral dos av saxagliptin hos försökspersoner med olika grad av kroniskt nedsatt njurfunktion i jämförelse med försökspersoner med normal njurfunktion. Studien omfattade patienter med nedsatt njurfunktion som

klassificerats på basis av kreatininclearance som mild (cirka  $GFR \geq 45$  till  $<90$  ml/min), måttlig (cirka  $GFR \geq 30$  till  $<45$  ml/min) eller svår (cirka  $GFR <30$  ml/min) nedsatt njurfunktion. Exponeringen för saxagliptin var 1,2, 1,4 respektive 2,1 gånger högre och exponeringen för BMS-510849 var 1,7, 2,9 respektive 4,5 gånger högre än den som observerats hos försökspersoner med normal njurfunktion.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Hos försökspersoner med lindrigt (Child-Pugh Class A), måttligt (Child-Pugh Class B) eller gravt (Child-Pugh Class C) nedsatt leverfunktion var exponeringen för saxagliptin 1,1, 1,4 respektive 1,8 gånger högre och exponeringen för 5-BMS-510849 var 22 %, 7 % respektive 33 % lägre än den som observerats hos friska försökspersoner.

#### *Äldre ( $\geq 65$ år)*

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

#### Metformin

##### Absorption

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

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

##### Interaktion med mat

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

##### Distribution

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

##### Metabolism

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

##### Eliminering

Renalt clearance för metformin är  $> 400$  ml/min, vilket indikerar att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en oral dos är den skenbara, terminala elimineringshalveringstiden ungefär 6,5 timmar. När njurfunktionen är nedsatt minskar renalt clearance i förhållande till kreatininclearance och därmed förlängs halveringstiden, vilket leder till ökade nivåer av metformin i plasma.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Samtidig administrering av saxagliptin och metformin

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

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

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

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

#### Saxagliptin

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

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

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

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

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

Effekter på fertiliteten observerades hos han- och honråttor vid höga doser som gav tydliga tecken på toxicitet. Saxagliptin var inte teratogent vid några av de doser som utvärderats för råttor eller kanin. Vid höga doser till råttor orsakade saxagliptin minskad ossifikation (en utvecklingsförsening) av bäcken hos foster och minskad fostervikt (vid doser som var toxiska för modern), vid en dosnivå utan observerad effekt (NOEL) som var 303 och 30 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD. Hos kanin var effekterna av saxagliptin begränsade till mindre skelettförändringar som endast observerades vid doser som var toxiska för modern (dosisnivån utan observerad effekt var 158 och 224 gånger högre än den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD). I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råttor orsakade saxagliptin minskad vikt hos ungarna vid doser som var toxiska för modern med en dosnivå utan observerad effekt som var 488 och 45 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD. Effekten på kroppsvikten hos avkomman noterades fram till den 92:a respektive den 120:e postnatala dagen för honor respektive hanar.

#### Metformin

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Povidon K30

Magnesiumstearat

#### Filmdragering

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

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Titandioxid (E171)

Talk (E553b)

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

##### Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Titandioxid (E171)

Talk (E553b)

Gul järnoxid (E172)

#### Märkbläck

Shellack

Indigokarmin-aluminiumlack (E132)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Alu/Alu-blister.

Förpackningsstorlekar med 14, 28, 56 och 60 filmdragerade tabletter i operforerade blister. Flerstycksförpackningar innehållande 112 (2 förpackningar med 56) och 196 (7 förpackningar med 28) filmdragerade tabletter i operforerade blister.

60x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

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

### Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 24 november 2011  
Datum för den senaste förnyelsen: 15 juli 2016

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**



## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Sverige

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

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

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

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
56 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
Flerstycksförpackning: 112 (2 förpackningar med 56) filmdragerade tabletter  
Flerstycksförpackning: 196 (7 förpackningar med 28) filmdragerade tabletter  
60x1 filmdragerade tabletter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

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

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

56 filmdragerade tabletter. Del av flerstycksförpackning, kan inte säljas separat.  
28 filmdragerade tabletter. Del av flerstycksförpackning, kan inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER (PERFORERADE/OPERFORERADE)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

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

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

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
56 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
Flerstycksförpackning: 112 (2 förpackningar med 56) filmdragerade tabletter  
Flerstycksförpackning: 196 (7 förpackningar med 28) filmdragerade tabletter  
60x1 filmdragerade tabletter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/731/007 28 filmdragerade tabletter  
EU/1/11/731/008 56 filmdragerade tabletter  
EU/1/11/731/009 60 filmdragerade tabletter  
EU/1/11/731/010 112 (2 förpackningar med 56) filmdragerade tabletter  
EU/1/11/731/011 196 (7 förpackningar med 28) filmdragerade tabletter  
EU/1/11/731/012 60x1 filmdragerade tabletter  
EU/1/11/731/014 4 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

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

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

56 filmdragerade tabletter. Del av flerstycksförpackning, kan inte säljas separat.  
28 filmdragerade tabletter. Del av flerstycksförpackning, kan inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER (PERFORERADE/OPERFORERADE)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

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

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Komboglyze är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Komboglyze
3. Hur du tar Komboglyze
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Komboglyze ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Komboglyze är och vad det används för**

Detta läkemedel innehåller två olika substanser som kallas:

saxagliptin, som tillhör en läkemedelsklass som kallas DPP-4-hämmare (dipeptidylpeptidas-4-hämmare), och metformin, som tillhör en läkemedelsklass som kallas biguanider.

Båda tillhör en grupp läkemedel som kallas perorala diabetesmedel.

#### **Vad Komboglyze används för**

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

#### **Hur Komboglyze verkar**

Saxagliptin och metformin verkar genom att tillsammans reglera ditt blodsocker. De ökar nivåerna av insulin efter en måltid. De sänker också den mängd socker som bildas i din kropp. Tillsammans med kost och motion hjälper detta till att sänka ditt blodsocker. Detta läkemedel kan användas ensamt eller tillsammans med andra diabetesläkemedel, inklusive insulin.

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

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Komboglyze**

##### **Ta inte Komboglyze**

- Om du är allergisk mot saxagliptin, metformin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har haft en allvarlig allergisk reaktion (överkänslighetsreaktion) mot några andra liknande läkemedel som du tar för att kontrollera ditt blodsocker.  
Symtom på en allvarlig allergisk reaktion kan omfatta:
  - Utslag
  - Upphöjda röda fläckar på huden (nässelfeber)

- Svullnad av ansikte, läppar, tunga och strupe, vilket kan ge svårigheter att andas eller svälja.

Om du får dessa symtom, sluta ta detta läkemedel och ring genast din läkare eller sjuksköterska.

- Om du någon gång har haft diabeteskoma.
- Om du har okontrollerad diabetes med exempelvis svår hyperglykemi (høgt blodsocker), illamående, kräkningar, diarré, snabb viktning, laktacidosis (se "Risk för laktacidosis" nedan) eller ketoacidosis. Ketoacidosis är ett tillstånd där ämnen som kallas ketonkroppar ansamlas i blodet, vilket kan leda till diabetisk prekoma. Symtomen är bland annat magont, snabb och djup andning, sömnlighet eller att din andedräkt får en annorlunda, fruktig lukt.
- Om du har kraftigt nedsatt njurfunktion eller problem med din lever.
- Om du nyligen har haft en hjärtinfarkt eller om du har hjärtsvikt eller allvarliga problem med blodcirkulationen eller andningssvårigheter som kan vara ett tecken på hjärtproblem.
- Om du har en allvarlig infektion eller är uttorkad (din kropp har förlorat mycket vätska).
- Om du ammar (se även "Graviditet och amning").
- Om du dricker stora mängder alkohol (antingen varje dag eller endast då och då) (se avsnitt "Komboglyze med alkohol").

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

### **Varningar och försiktighet:**

#### **Risk för laktacidosis**

Komboglyze kan orsaka den mycket sällsynta, men mycket allvarliga, biverkningen laktacidosis, i synnerhet om dina njurar inte fungerar som de ska. Risken för att utveckla laktacidosis är också förhöjd vid okontrollerad diabetes, svåra infektioner, långvarig fasta eller alkoholintag, uttorkning (se mer information nedan), leverproblem och tillstånd där en del av kroppen har minskad syretillförsel (bland annat akut svår hjärtsjukdom).

Om något av ovanstående gäller dig ska du tala med läkare för närmare anvisningar.

**Sluta ta Komboglyze under en kortare tid om du har ett tillstånd som kan vara förknippat med uttorkning**, så som kraftiga kräkningar, diarré, feber, exponering för värme eller om du dricker mindre vätska än normalt. Tala med läkare för närmare anvisningar.

**Sluta ta Komboglyze och kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus om du får något av symtomen på laktacidosis** eftersom tillståndet kan leda till koma.

Symtomen på laktacidosis är bland annat:

- kräkningar
- buksmärta (magont)
- muskelkramper
- en allmän känsla av att inte må bra och uttalad trötthet
- svårt att andas
- sänkt kroppstemperatur och puls.

Laktacidosis är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Komboglyze:

- Om du har typ 1-diabetes (din kropp producerar inte något insulin). Detta läkemedel ska inte användas för behandling av detta tillstånd.
- Om du har eller haft någon sjukdom i bukspottkörteln.
- Om du tar insulin eller ett diabetesläkemedel som kallas "sulfonureid", kan din läkare vilja sänka din insulin- eller sulfonureiddos när du tar något av dem tillsammans med detta läkemedel, för att undvika för lågt blodsocker.
- Om du har haft allergiska reaktioner mot något annat läkemedel som du tar för att reglera mängden socker i blodet.
- Om du har ett tillstånd eller tar ett läkemedel som kan försämra kroppens försvar mot infektioner.
- Om du någon gång har haft hjärtsvikt eller har andra riskfaktorer för att utveckla hjärtsvikt såsom problem med njurarna. Din läkare kommer att informera dig om tecken och symtom på



hjärtsvikt. Du ska omedelbart kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får något av dessa symtom. Symtomen kan omfatta, men är inte begränsade till, ökad andfåddhet, snabb viktökning och svullna fötter (fotödem).

Om du ska genomgå en större operation måste du sluta ta Komboglyze under operationen och en viss tid efter den. Läkaren avgör när du måste sluta ta Komboglyze och när du ska börja ta det igen.

Diabeteshudskador är en vanlig komplikation vid diabetes. Hudutslag har setts vid behandling med saxagliptin och med vissa diabetesmedel i samma klass som saxagliptin. Följ de rekommendationer för hud- och fotvård som din läkare eller sjuksköterska gav dig. Kontakta din läkare om du drabbas av blåsor i huden eftersom det kan vara ett tecken på ett tillstånd som kallas bullös pemfigoid. Läkaren kan be dig att sluta ta Komboglyze.

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

### **Njurtester eller njurkontroller**

Under behandling med detta läkemedel kommer läkaren att kontrollera din njurfunktion minst en gång om året eller oftare om du är äldre och/eller om din njurfunktion försämras.

### **Barn och ungdomar**

Komboglyze rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 års ålder. Det är inte känt om detta läkemedel är säkert och effektivt vid användning hos barn och ungdomar under 18 års ålder.

### **Andra läkemedel och Komboglyze**

Om du behöver få en injektion i blodet med kontrastmedel som innehåller jod, till exempel i samband med röntgen eller datortomografi måste du sluta ta Komboglyze före eller vid tidpunkten för injektionen. Läkaren avgör när du måste sluta ta Komboglyze och när du ska börja ta det igen.

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Du kan behöva göra fler blodsocker- och njurfunktionstester, eller så kan läkaren behöva justera dosen av Komboglyze. Det är särskilt viktigt att du nämner följande:

- cimetidin, ett läkemedel som används för behandling av magproblem
- ketokonazol, som används för behandling av svampinfektioner
- luftrörsvidgande (beta-2-agonister), som används för behandling av astma
- diltiazem, som används mot högt blodtryck
- rifampicin, ett antibiotikum som används för behandling av infektioner såsom tuberkulos
- kortikosteroider, som används för behandling av inflammation vid sjukdomar såsom astma och ledinflammation
- karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin, som används för kontroll av krampanfall eller långvarig smärta
- läkemedel som ökar urinproduktionen (diuretika)
- läkemedel som används för att behandla smärta och inflammation (NSAID-läkemedel och COX 2-hämmare, så som ibuprofen och celecoxib)
- vissa läkemedel för behandling av högt blodtryck (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister).

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

### **Komboglyze med alkohol**

Undvik högt alkoholintag medan du tar Komboglyze eftersom alkohol kan öka risken för laktatacidos (se avsnittet "Varningar och försiktighet").

### **Graviditet och amning**

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

Ta inte detta läkemedel om du ammar eller planerar att amma, eftersom metformin i små mängder passerar över till bröstmjolk.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Saxagliptin och metformin har en försumbar effekt på förmågan att köra bil och använda verktyg eller maskiner. Lågt blodsocker (hypoglykemi) kan påverka din förmåga att köra fordon och använda maskiner eller arbeta utan säkert fotfäste, och det finns risk för hypoglykemi om du tar detta läkemedel i kombination med läkemedel som är kända för att orsaka lågt blodsocker, såsom insulin och sulfonureider.

### **3. Hur du tar Komboglyze**

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

Om din läkare ordinerar detta läkemedel tillsammans med sulfonureid eller insulin, ska du för att uppnå bästa resultat för din hälsa komma ihåg att ta det andra läkemedlet så som din läkare har ordinerat.

#### **Hur mycket du ska ta**

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

Om du har nedsatt njurfunktion kan läkaren skriva ut en lägre dos.

#### **Hur du tar detta läkemedel**

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

#### **Kost och motion**

För att ha kontroll över din diabetes måste du fortfarande hålla diet och motionera, även när du tar detta läkemedel. Därför är det viktigt att du följer de råd om kost och motion som du får av din läkare eller sjuksköterska. I synnerhet om du följer en diabetesdiet för viktkontroll ska du fortsätta med denna medan du tar detta läkemedel.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Komboglyze**

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

#### **Om du har glömt att ta Komboglyze**

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

#### **Om du slutar att ta Komboglyze**

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

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

#### 4. Eventuella biverkningar

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

**Sluta ta detta läkemedel och kontakta läkare omedelbart om du får någon av följande allvarliga biverkningar:**

- **Laktatacidos:** Komboglyze kan orsaka den mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 användare av 10 000), men mycket allvarliga biverkningen laktatacidos (se avsnittet "Varningar och försiktighet"). Om detta händer dig måste du **sluta ta Komboglyze och genast kontakta läkare eller närmaste sjukhus** eftersom laktatacidos kan leda till koma.
- **Svår och ihållande smärta i buken** (magtrakten) som kan stråla ut mot ryggen, samt illamående och kräkningar. Detta kan vara tecken på en inflammation i bukspottkörteln (pankreatit).

Du ska kontakta din läkare om du får följande biverkning:

- Svår ledsmärta.

**Andra biverkningar av Komboglyze är:**

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

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

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

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

**Biverkningar som setts vid intag av enbart saxagliptin:**

Vanliga

- yrsel
- trötthet (utmattning).

**Biverkningar som setts vid intag av saxagliptin ensamt eller i kombination:**

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- förstoppning
- blåsor i huden (bullös pemfigoid)

Vissa patienter har haft en liten minskning i antalet av en typ av vita blodkroppar (lymfocyter) som visas i ett blodprov när saxagliptin användes ensamt eller i kombination. Några patienter har dessutom rapporterat utslag och hudreaktioner (överkänslighet) när de tagit saxagliptin.

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

### **Biverkningar som setts vid intag av enbart metformin:**

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- illamående, kräkningar
- diarré eller magsmärtor
- aptitlöshet.

Vanliga

- en metallisk smak i munnen.

Mycket sällsynta

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

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Komboglyze ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras vid högst 25 °C.

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

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

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

Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är:

- Tablettkärna: povidon K30, magnesiumstearat.
- Filmdragering: polyvinylalkohol, makrogol 3350, titandioxid (E171), talk (E553b), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172).
- Märckbläck: schellack, indigokarmin-aluminiumlack (E132).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

- Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter ("tabletter") är ljusbruna till bruna och runda märkta med "2,5/850" på ena sidan och med "4246" på den andra sidan med blått bläck.
- Komboglyze finns i blister av aluminiumfolie. Förpackningsstorlekarna är 14, 28, 56 och 60 filmdragerade tabletter i operforerade blister, flerstycksförpackningar innehållande 112 (2 förpackningar med 56) och 196 (7 förpackningar med 28) filmdragerade tabletter i operforerade blister och 60x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### **Tillverkare**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Sverige

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **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  
Tel: +372 6549 600

#### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

#### **Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

#### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

#### **España**

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

#### **Polska**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **Bipacksedel: Information till patienten**

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

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Komboglyze är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Komboglyze
3. Hur du tar Komboglyze
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Komboglyze ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Komboglyze är och vad det används för**

Detta läkemedel innehåller två olika substanser som kallas:

saxagliptin, som tillhör en läkemedelsklass som kallas DPP-4-hämmare (dipeptidylpeptidas-4-hämmare), och metformin, som tillhör en läkemedelsklass som kallas biguanider.

Båda tillhör en grupp läkemedel som kallas perorala diabetesmedel.

#### **Vad Komboglyze används för**

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

#### **Hur Komboglyze verkar**

Saxagliptin och metformin verkar genom att tillsammans reglera ditt blodsocker. De ökar nivåerna av insulin efter en måltid. De sänker också den mängd socker som bildas i din kropp. Tillsammans med kost och motion hjälper detta till att sänka ditt blodsocker. Detta läkemedel kan användas ensamt eller tillsammans med andra diabetesläkemedel, inklusive insulin.

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

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Komboglyze**

##### **Ta inte Komboglyze**

- Om du är allergisk mot saxagliptin, metformin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har haft en allvarlig allergisk reaktion (överkänslighetsreaktion) mot några andra liknande läkemedel som du tar för att kontrollera ditt blodsocker.  
Symtom på en allvarlig allergisk reaktion kan omfatta:
  - Utslag
  - Upphöjda röda fläckar på huden (nässelseber)

- Svullnad av ansikte, läppar, tunga och strupe, vilket kan ge svårigheter att andas eller svälja.

Om du får dessa symtom, sluta ta detta läkemedel och ring genast din läkare eller sjuksköterska.

- Om du någon gång har haft diabeteskoma.
- Om du har okontrollerad diabetes med exempelvis svår hyperglykemi (högt blodsocker), illamående, kräkningar, diarré, snabb viktnedgång, laktatacidos (se "Risk för laktatacidos" nedan) eller ketoacidosis. Ketoacidosis är ett tillstånd där ämnen som kallas ketonkroppar ansamlas i blodet, vilket kan leda till diabetisk prekoma. Symtomen är bland annat magont, snabb och djup andning, sömnlighet eller att din andedräkt får en annorlunda, fruktig lukt.
- Om du har kraftigt nedsatt njurfunktion eller problem med din lever.
- Om du nyligen har haft en hjärtinfarkt eller om du har hjärtsvikt eller allvarliga problem med blodcirkulationen eller andningssvårigheter som kan vara ett tecken på hjärtproblem.
- Om du har en allvarlig infektion eller är uttorkad (din kropp har förlorat mycket vätska).
- Om du ammar (se även "Graviditet och amning").
- Om du dricker stora mängder alkohol (antingen varje dag eller endast då och då) (se avsnitt "Komboglyze med alkohol").

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

### **Varningar och försiktighet:**

#### **Risk för laktatacidos**

Komboglyze kan orsaka den mycket sällsynta, men mycket allvarliga, biverkningen laktatacidos, i synnerhet om dina njurar inte fungerar som de ska. Risken för att utveckla laktatacidos är också förhöjd vid okontrollerad diabetes, svåra infektioner, långvarig fasta eller alkoholintag, uttorkning (se mer information nedan), leverproblem och tillstånd där en del av kroppen har minskad syretillförsel (bland annat akut svår hjärtsjukdom).

Om något av ovanstående gäller dig ska du tala med läkare för närmare anvisningar.

**Sluta ta Komboglyze under en kortare tid om du har ett tillstånd som kan vara förknippat med uttorkning**, så som kraftiga kräkningar, diarré, feber, exponering för värme eller om du dricker mindre vätska än normalt. Tala med läkare för närmare anvisningar.

**Sluta ta Komboglyze och kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus om du får något av symtomen på laktatacidos** eftersom tillståndet kan leda till koma.

Symtomen på laktatacidos är bland annat:

- kräkningar
- buksmärta (magont)
- muskelkramper
- en allmän känsla av att inte må bra och uttalad trötthet
- svårt att andas
- sänkt kroppstemperatur och puls.

Laktatacidos är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Komboglyze:

- Om du har typ 1-diabetes (din kropp producerar inte något insulin). Detta läkemedel ska inte användas för behandling av detta tillstånd.
- Om du har eller har haft någon sjukdom i bukspottkörteln.
- Om du tar insulin eller ett diabetesläkemedel som kallas "sulfonureid", kan din läkare vilja sänka din insulin- eller sulfonureiddos när du tar något av dem tillsammans med detta läkemedel, för att undvika för lågt blodsocker.
- Om du har haft allergiska reaktioner mot något annat läkemedel som du tar för att reglera mängden socker i blodet.
- Om du har ett tillstånd eller tar ett läkemedel som kan försämra kroppens försvar mot infektioner.
- Om du någon gång har haft hjärtsvikt eller har andra riskfaktorer för att utveckla hjärtsvikt såsom problem med njurarna. Din läkare kommer att informera dig om tecken och symtom på



hjärtsvikt. Du ska omedelbart kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får något av dessa symtom. Symtomen kan omfatta, men är inte begränsade till, ökad andfåddhet, snabb viktökning och svullna fötter (fotödem).

Om du ska genomgå en större operation måste du sluta ta Komboglyze under operationen och en viss tid efter den. Läkaren avgör när du måste sluta ta Komboglyze och när du ska börja ta det igen.

Diabeteshudskador är en vanlig komplikation vid diabetes. Hudutslag har setts vid behandling med saxagliptin och med vissa diabetesmedel i samma klass som saxagliptin. Följ de rekommendationer för hud- och fotvård som din läkare eller sjuksköterska gav dig. Kontakta din läkare om du drabbas av blåsor i huden eftersom det kan vara ett tecken på ett tillstånd som kallas bullös pemfigoid. Läkaren kan be dig att sluta ta Komboglyze.

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

### **Njurtester eller njurkontroller**

Under behandling med Komboglyze kommer läkaren att kontrollera din njurfunktion minst en gång om året eller oftare om du är äldre och/eller om din njurfunktion försämras.

### **Barn och ungdomar**

Detta läkemedel rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 års ålder. Det är inte känt om detta läkemedel är säkert och effektivt vid användning hos barn och ungdomar under 18 års ålder.

### **Andra läkemedel och Komboglyze**

Om du behöver få en injektion i blodet med kontrastmedel som innehåller jod, till exempel i samband med röntgen eller datortomografi måste du sluta ta Komboglyze före eller vid tidpunkten för injektionen. Läkaren avgör när du måste sluta ta Komboglyze och när du ska börja ta det igen.

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Du kan behöva göra fler blodsocker- och njurfunktionstester, eller så kan läkaren behöva justera dosen av Komboglyze. Det är särskilt viktigt att du nämner följande:

- cimetidin, ett läkemedel som används för behandling av magproblem
- ketokonazol, som används för behandling av svampinfektioner
- luftrörsvidgande (beta-2-agonister), som används för behandling av astma
- diltiazem, som används mot högt blodtryck
- rifampicin, ett antibiotikum som används för behandling av infektioner såsom tuberkulos
- kortikosteroider, som används för behandling av inflammation vid sjukdomar såsom astma och ledinflammation
- karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin, som används för kontroll av krampanfall eller långvarig smärta.
- läkemedel som ökar urinproduktionen (diuretika)
- läkemedel som används för att behandla smärta och inflammation (NSAID-läkemedel och COX 2-hämmare, så som ibuprofen och celecoxib)
- vissa läkemedel för behandling av högt blodtryck (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister).

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

### **Komboglyze med alkohol**

Undvik högt alkoholintag medan du tar Komboglyze eftersom alkohol kan öka risken för laktatacidos (se avsnittet "Varningar och försiktighet").

### **Graviditet och amning**

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

Ta inte detta läkemedel om du ammar eller planerar att amma, eftersom metformin i små mängder passerar över till bröstmjolk.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Saxagliptin och metformin har en försumbar effekt på förmågan att köra bil och använda verktyg eller maskiner. Lågt blodsocker (hypoglykemi) kan påverka din förmåga att köra fordon och använda maskiner eller arbeta utan säkert fotfäste, och det finns risk för hypoglykemi om du tar detta läkemedel i kombination med läkemedel som är kända för att orsaka lågt blodsocker, såsom insulin och sulfonureider.

### **3. Hur du tar Komboglyze**

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

Om din läkare ordinerar detta läkemedel tillsammans med sulfonureid eller insulin, ska du för att uppnå bästa resultat för din hälsa komma ihåg att ta det andra läkemedlet så som din läkare har ordinerat.

#### **Hur mycket du ska ta**

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

Om du har nedsatt njurfunktion kan läkaren skriva ut en lägre dos.

#### **Hur du tar detta läkemedel**

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

#### **Kost och motion**

För att ha kontroll över din diabetes måste du fortfarande hålla diet och motionera, även när du tar detta läkemedel. Därför är det viktigt att du följer de råd om kost och motion som du får av din läkare eller sjuksköterska. I synnerhet om du följer en diabetesdiet för viktkontroll ska du fortsätta med denna medan du tar detta läkemedel.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Komboglyze**

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

#### **Om du har glömt att ta Komboglyze**

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

#### **Om du slutar att ta Komboglyze**

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

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

#### 4. Eventuella biverkningar

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

**Sluta ta detta läkemedel och kontakta läkare omedelbart om du får någon av följande allvarliga biverkningar:**

- **Laktatacidos:** Komboglyze kan orsaka den mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 användare av 10 000), men mycket allvarliga biverkningen laktatacidos (se avsnittet "Varningar och försiktighet"). Om detta händer dig måste du **sluta ta Komboglyze och genast kontakta läkare eller närmaste sjukhus** eftersom laktatacidos kan leda till koma.
- **Svår och ihållande smärta i buken** (magtrakten) som kan stråla ut mot ryggen, samt illamående och kräkningar. Detta kan vara tecken på en inflammation i bukspottkörteln (pankreatit).

Du ska kontakta din läkare om du får följande biverkning:

- Svår ledsmärta.

**Andra biverkningar av Komboglyze är:**

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

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

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

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

**Biverkningar som setts vid intag av enbart saxagliptin:**

Vanliga

- yrsel
- trötthet (utmattning).

**Biverkningar som setts vid intag av saxagliptin ensamt eller i kombination:**

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- förstoppning
- blåsor i huden (bullös pemfigoid)

Vissa patienter har haft en liten minskning i antalet av en typ av vita blodkroppar (lymfocyter) som visas i ett blodprov när saxagliptin användes ensamt eller i kombination. Några patienter har dessutom rapporterat utslag och hudreaktioner (överkänslighet) när de tagit saxagliptin.

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

### **Biverkningar som setts vid intag av enbart metformin:**

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- illamående, kräkningar
- diarré eller magsmärtor
- aptitlöshet.

Vanliga

- en metallisk smak i munnen.

Mycket sällsynta

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

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Komboglyze ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras vid högst 25 °C.

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

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

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

Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är:

- Tablettkärna: povidon K30, magnesiumstearat.
- Filmdragering: polyvinylalkohol, makrogol 3350, titandioxid (E171), talk (E553b), gul järnoxid (E172).
- Märckbläck: schellack, indigokarmin-aluminiumlack (E132).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

- Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter ("tabletter") är blekgula till ljusgula och ovala märkta med "2,5/1 000" på ena sidan och med "4247" på den andra sidan med blått bläck.
- Komboglyze finns i blister av aluminiumfolie. Förpackningsstorlekarna är 14, 28, 56 och 60 filmdragerade tabletter i opererande blister, flerstycksförpackningar innehållande 112 (2 förpackningar med 56) och 196 (7 förpackningar med 28) filmdragerade tabletter i opererande blister och 60x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### **Tillverkare**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Sverige

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **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  
Tel: +372 6549 600

#### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

#### **Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

#### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

#### **España**

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

#### **Polska**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.