

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 2,5 mg af saxaglíptíni (sem hýdróklóríð) og 850 mg af metformín hýdróklóríði.

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 2,5 mg af saxaglíptíni (sem hýdróklóríð) og 1.000 mg af metformín hýdróklóríði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósbrúnar til brúnar, tvíkúptar, kringlóttar, filmuhúðaðar töflur með „2.5/850“ prentað á aðra hliðina og „4246“ á hina hliðina, með bláu bleki.

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Fölgular til ljósgular, tvíkúptar, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur með „2.5/1000“ prentað á aðra hliðina og „4247“ á hina hliðina, með bláu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Komboglyze er ætlað fyrir fullorðna með sykursýki af tegund 2 sem viðbót við sérhæft mataræði og hreyfingu til þess að bæta blóðsykurstjórnun:

- hjá sjúklingum þar sem ekki næst viðunandi stjórn á blóðsykri með hámarksskammti sem þolist af metformíni einu sér
- ásamt öðrum lyfjum við sykursýki, þ.m.t. insúlín, hjá sjúklingum þar sem ekki næst viðunandi stjórn á blóðsykri með metformíni og þessum lyfjum (sjá fyrirbyggjandi upplýsingar um mismunandi samsetningar í köflum 4.4, 4.5 og 5.1)
- hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með saxaglíptíni og metformíni í sinni töflunni hvort.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir með eðlilega nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði ≥ 90 ml/mín.)

Fyrir sjúklinga þegar ekki næst viðunandi stjórn með hámarksskammti sem þolist af metformíni einu sér

Sjúklingar þar sem ekki næst viðunandi stjórn með metformíni einu sér, eiga að fá skammt af þessu lyfi sem jafngildir heildar sólarhringsskammtinum af saxaglíptíni 5 mg, sem 2,5 mg tvisvar á sólarhring, auk skammtsins af metformíni sem þegar er verið að taka.

Fyrir sjúklinga sem eru að skipta yfir úr meðferð með saxagliptíni og metformíni í sinni töflunni hvort
Sjúklingar sem eru að skipta úr meðferð með saxagliptíni og metformíni í sinni töflunni hvort eiga að fá sömu skammta af saxagliptíni og metformíni sem þegar er verið að taka.

Fyrir sjúklinga, þegar ekki næst viðunandi stjórn með tveggja lyfja meðferð með insúlíni og metformíni, eða fyrir sjúklinga á þriggja lyfja meðferð með insúlíni, og metformíni ásamt saxagliptíni í sinni töflunni hvort

Skammtur af þessu lyfi á að veita 2,5 mg af saxagliptíni tvisvar á sólarhring (5 mg heildar sólarhringsskammtur) og metformín skammtur á að vera svipaður þeim skammti sem þegar er verið að taka. Þegar þetta lyf er notað í samsettri meðferð með insúlíni gæti þurft að nota minni skammt af insúlíni til þess að draga úr hættu á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.4).

Fyrir sjúklinga, þegar ekki næst viðunandi stjórn með tveggja lyfja meðferð með súlfónýlúrealyfi og metformíni, eða fyrir sjúklinga sem skipta frá þriggja lyfja meðferð með saxagliptíni, metformíni og súlfónýlúrealyfi tekið hvert í sínu lagi

Skammtur af þessu lyfi á að veita 2,5 mg af saxagliptíni tvisvar á sólarhring (5 mg heildar sólarhringsskammtur) og metformín skammtur á að vera svipaður þeim skammti sem þegar er verið að taka. Þegar þetta lyf er notað í samsettri meðferð með súlfónýlúrealyfi gæti þurft að nota minni skammt af súlfónýlúrealyfi til þess að draga úr hættu á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.4).

Fyrir sjúklinga, þegar ekki næst viðunandi stjórn með tveggja lyfja meðferð með dapaglíflozín og metformíni, eða fyrir sjúklinga sem skipta frá þriggja lyfja meðferð með saxagliptíni, metformíni og dapaglíflozín tekið hvert í sínu lagi

Skammtur af þessu lyfi á að veita 2,5 mg af saxagliptíni tvisvar á sólarhring (5 mg heildar sólarhringsskammtur) og metformín skammtur á að vera svipaður þeim skammti sem þegar er verið að taka.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði 60-89 ml/mín.).

Mæla skal gaukulsíunarhraða (GFR) áður en meðferð með lyfjum sem innihalda metformín er hafin og að minnsta kosti árlega eftir það. Hjá sjúklingum í aukinni hættu á frekari versnun á nýrnastarfsemi og hjá öldruðum skal meta nýrnastarfsemi oftar, t.d. á 3-6 mánaða fresti. Æskilegt er að skipta daglega hámarksskammtinum af metformíni í 2-3 skammta á dag. Endurmeta skal þá áhættuþætti sem geta aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.4) áður en íhugað er að byrja meðferð með metformín hjá sjúklingum með gaukulsíunarhraða < 60 ml/mín.

Ef enginn hentugur styrkleiki Komboglyze er í boði skal nota stök lyf með einu virku efni í stað samsetts lyfs í ákveðnum skömmtum.

Tafla 1 Skammtar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Gaukulsíunarhraði ml/mín.	Metformín	Saxagliptín
60-89	Hámarksskammtur á dag er 3.000 mg Hugsanlega þarf að minnka skammta í tengslum við versnandi nýrnastarfsemi.	Hámarks heildar-sólarhrings-skammtur er 5 mg.
45-59	Hámarksskammtur á dag er 2.000 mg Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	Hámarks heildar-sólarhrings-skammtur er 5 mg.
30-44	Hámarksskammtur á dag er 1.000 mg Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	Hámarks heildar-sólarhrings-skammtur er 2,5 mg.
< 30	Ekki má nota metformín	Hámarks heildar-

		sólarhrings-skammtur er 2,5 mg.
--	--	------------------------------------

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi mega ekki nota þetta lyf (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Aldraðir (≥65 ára)

Þar sem metformín og saxaglíptín eru skilin út um nýru skal nota þetta lyf með varúð hjá öldruðum. Eftirlit með nýrnastarfsemi er nauðsynlegt til að koma í veg fyrir mjólkursýrumyndun af völdum metformíns, sérstaklega hjá öldruðum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun þessa lyfs hjá börnum og unglingum frá fæðingu fram að 18 ára aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Taka skal Komboglyze tvisvar á sólarhring með mat til að draga úr aukaverkunum í meltingarfærum af völdum metformíns.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, eða saga um alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmislost og ofsabjúg, við einhverjum dípeptídýl peptídasa 4 (DPP4) hemli (sjá kafla 4.4 og 4.8).
- Allar gerðir af bráðri efnaskiptablóðsýringu (svo sem mjólkursýrublóðsýring, ketónblóðsýring af völdum sykursýki).
- Fordá (pre-coma) af völdum sykursýki.
- Alvarleg nýrnabilun (gaukulsíunarhraði < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).
- Bráðaástand sem getur breytt nýrnastarfsemi, svo sem:
 - vökvaskort
 - alvarlega sýkingu
 - lost.
- Bráður eða langvinnur sjúkdómur sem getur valdið súrefnisskort í vefjum, svo sem:
 - hjarta- eða öndunarfærabilun
 - nýlegt hjartadrep
 - lost.
- Skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.5).
- Bráð áfengiseitrun, áfengissýki (sjá kafla 4.5).
- Barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Komboglyze er ekki ætlað sjúklingum með sykursýki af tegund 1 eða til meðferðar á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Bráð brisbólga

Notkun DPP-4 hemla hefur verið tengd við hættu á bráðri brisbólgu. Upplýsa þarf sjúklinga um einkenni bráðrar brisbólgu: viðvarandi, verulegur kviðverkur. Ef grunur er um brisbólgu, skal hætta notkun þessa lyfs; ef bráð brisbólga er staðfest, skal ekki hefja meðferð með þessu lyfi aftur. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um brisbólgu.

Eftir markaðssetningu saxaglíptíns hefur verið greint frá bráðri brisbólgu sem aukaverkun.

Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring, sem kemur örsjaldan fyrir en er alvarlegur efnaskiptakvilli, kemur oftast fram við bráða versnandi nýrnastarfsemi eða hjarta- og öndunarfærasjúkdóma eða blóðsýkingu. Þegar bráð versnun nýrnastarfsemi á sér stað safnast metformín upp og eykur hættuna á mjólkursýrublóðsýringu.

Ef um vökvaskort er að ræða (alvarlegan niðurgang eða uppköst, hita eða skerta inntöku vökva) skal hætta tímabundið meðferð með Komboglyze og ráðlagt er að hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá metformín þegar hefja á meðferð með lyfjum sem geta valdið bráðri skerðingu á nýrnastarfsemi (t.d. blóðþrýstingslækkandi lyf, þvagræsilyf og bólgueyðandi verkjalyf). Aðrir áhættuþættir mjólkursýrublóðsýringar eru óhófleg áfengisneysla, skert lifrastarfsemi, óviðunandi stjórn á sykursýki, ketóneitrun, langvarandi fasta og hvers kyns ástand sem tengist súrefnisskort í vefjum, sem og samhliðanotkun lyfja sem geta valdið mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Upplýsa skal sjúklinga og/eða umönnunaraðila um hættuna á mjólkursýrublóðsýringu. Mjólkursýrublóðsýring einkennist af mæði (acidotic dyspnoea), kviðverkjum, sinadrætti, þröttleysi og hitalækkun sem síðan fylgir dá. Ef grunur leikur á þessum einkennum ætti sjúklingurinn að hætta að taka Komboglyze og leita tafarlaust til læknis. Niðurstöður greininga prófa á rannsóknastofu sýna fram á lækkað sýrustig blóðs ($< 7,35$), hækkuð mjólkursýrugildi í plasma > 5 mmól/l og aukið hlutfall anjóna-bils og laktats/pýrúvats.

Sjúklingar með þekkta eða grunaða hvatberasjúkdóma

Hjá sjúklingum með þekkta hvatberasjúkdóma eins og MELAS (hvatberaheilakvilla ásamt mjólkursýrublóðsýringu og köstum sem líkjast heilablóðfalli) heilkenni og MIDD (sykursýki ásamt heyrnarleysi sem erfist frá móður) er notkun metformíns ekki ráðlögð vegna hættu á versnun mjólkursýrublóðsýringar og fylgikvillum frá taugakerfi sem geta leitt til versunar sjúkdómsins.

Ef fram koma teikn og einkenni sem benda til MELAS heilkennis eða MIDD eftir inntöku metformíns skal tafarlaust hætta meðferð með metformíni og framkvæma greiningarmat.

Nýrnastarfsemi

Þar sem metformín skilst út um nýrun skal meta nýrnastarfsemi:

- Áður en meðferð hefst og reglulega eftir það (sjá kafla 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).
- Að minnsta kosti 2 til 4 sinnum á ári ef nýrnastarfsemi nálgast að vera miðlungsmikið skert og hjá öldruðum sjúklingum.
- Hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi með gauksúunarhraða ≥ 30 til < 45 mL/mín., ef aðrir þættir sem gætu aukið hættu á mjólkursýrublóðsýringu eru ekki til staðar, er skammturinn 2,5 mg/1.000 mg eða 2,5 mg/850 mg einu sinni á sólarhring. Ekki er mælt með að hefja meðferð hjá þessum sjúklingum. Halda má meðferð áfram hjá vel upplýstum sjúklingum undir ströngu eftirliti.
- Ekki má nota metformín hjá sjúklingum með gauksúunarhraða < 30 mL/mín. og stöðva skal meðferð tímabundið ef til staðar eru þættir sem breyta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi hjá öldruðum er algeng og án einkenna. Gæta skal sérstakrar varúðar við aðstæður þar sem skerðing getur orðið á nýrnastarfsemi, til dæmis við upphaf háþrýstings- eða þvagræsimeðferðar eða þegar meðferð hefst með bólgueyðandi gigtarlyfi.

Skurðaðgerðir

Við skurðaðgerð með svæfingu, mænu- eða utanbastsdeyfingu verður að gera hlé á meðferð með Komboglyze. Meðferðina skal ekki hefja að nýju fyrr en 48 klukkustundum eftir aðgerð eða þegar sjúklingur getur nærst á ný og að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og að hún sé stöðug.

Gjöf joðskuggaefnis

Lyfjagjöf joðskuggaefna í æð getur leitt til nýrakvilla af völdum skuggaefnis sem leiðir til metformínuppsöfnunar og aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Fyrir eða þegar myndgreiningin

fer fram skal gera hlé á notkun Komboglyze og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Húðsjúkdómar

Greint hefur verið frá sárum og drepri í húð á útlimum hjá öpum í forklínískum rannsóknum á eiturverkunum saxagliptíns (sjá kafla 5.3). Ekki sást aukin tíðni húðbreytinga í klínískum rannsóknum. Eftir markaðssetningu hefur verið skýrt frá útbrotum í DPP4 hemla flokknum. Útbrot eru einnig þekkt aukaverkun saxagliptíns (sjá kafla 4.8). Því er mælt með að sjúklingar með sykursýki séu skoðaðir með tilliti til húðsjúkdóma, eins og t.d. blaðra, sára eða útbrot, þegar þeir fara í reglubundnar skoðanir.

Bólublöðrusóttarlíki

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum af bólublöðrusóttarlíki sem þarfnast sjúkrahúsinnlagnar eftir notkun DPP4 hemla, þ.m.t. saxagliptíns. Í tilkynntum tilfellum svöruðu sjúklingar yfirleitt staðbundinni eða altækri ónæmisbælandi meðferð og stöðvun meðferðar með DPP4 hemli. Ef sjúklingur fær blöðrur eða sár meðan á meðferð með saxagliptíni stendur og grunur leikur á bólublöðrusóttarlíki, á að stöðva meðferð með lyfinu og íhuga skal að vísa sjúklingi til húðlæknis til greiningar og viðeigandi meðferðar (sjá kafla 4.8).

Ofnæmisviðbrögð

Þar sem þetta lyf inniheldur saxagliptín skal ekki nota það hjá sjúklingum sem hafa fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð við dípeptidýl peptídasa 4 (DPP4) hemlum.

Eftir markaðssetningu lyfsins, þ.m.t. aukaverkanatilkynningar og klínískar rannsóknir, hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun saxagliptíns: alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmislost og ofsabjúgur. Ef grunur er um alvarleg ofnæmisviðbrögð við saxagliptíni, skal stöðva töku þessa lyfs, leita að öðrum hugsanlegum orsökum og hefja annarskonar meðferð við sykursýki (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Breytingar á sjúkdómsástandi sjúklinga sem áður voru með sykursýki af tegund 2 í jafnvægi

Þar sem þetta lyf inniheldur metformín á að meta með hraði hvort vísbendingar séu um ketónblóðsýringu eða mjólkursýrublóðsýringu ef sjúklingur með sykursýki af tegund 2 sem hefur verið í jafnvægi með lyfinu þróar með sér frávik frá rannsóknastofugildum eða klínísk veikindi (einkum óljós og illa skilgreind veikindi). Mat þetta á að taka til blóðsalta og ketóna í sermi, blóðsykurs og ef þurfa þykir sýrustigs í blóði, laktats, pýrúvats og metformíns. Komi fram annað hvort form blóðsýringar verður að stöðva gjöf þessa lyfs tafarlaust og gera aðrar viðeigandi ráðstafanir til leiðréttingar.

Hjartabilun

Í SAVOR rannsókninni sást smávægileg aukning í tíðni sjúkrahúsinnlagnar vegna hjartabilunar hjá þeim sem fengu saxagliptín samanborið við lyfleysu, en ekki hefur verið sýnt fram á orsakasamband (sjá kafla 5.1). Gæta skal varúðar þegar þetta lyf er notað hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti, sem leitt geta til innlagnar á sjúkrahús vegna hjartabilunar, til dæmis sögu um hjartabilun eða með miðlungsmikið skerta til verulega skerta nýrnastarfsemi. Fræða skal sjúklinga um einkenni hjartabilunar, og ráðleggja þeim að greina strax frá slíkum einkennum.

Liðverkir

Greint hefur verið frá liðverkjum, sem geta verið verulegir, eftir markaðssetningu DPP4 hemla (sjá kafla 4.8). Sjúklingar greindu frá minnkandi einkennum eftir að meðferð með lyfinu var hætt og hjá sumum komu einkennin aftur fram þegar meðferð með sama eða öðrum DPP4 hemli hófst að nýju. Einkennin geta komið hratt fram eftir að meðferð hefst eða komið fram eftir að meðferð hefur staðið yfir í einhvern tíma. Ef sjúklingur fær verulega liðverki, skal meta hvort halda skuli meðferð áfram hjá hverjum einstaklingi fyrir sig.

Sjúklingar með laskað ónæmiskerfi

Sjúklingar með laskað ónæmiskerfi, til dæmis sjúklingar sem hafa fengið ígrætt líffæri eða sjúklingar með heilkenni ónæmisbrests (human immunodeficiency syndrome), hafa ekki verið rannsakaðir í klínískum rannsóknum með saxagliptín. Því hefur ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun saxagliptíns hjá þessum sjúklingum.

Notkun með öflugum CYP3A4 hvötum

Notkun CYP3A4 hvata eins og carbamazepins, dexametasons, phenobarbitals, phenytoins, og rifampicins, getur dregið úr blóðsykurslækkandi áhrifum saxagliptíns (sjá kafla 4.5).

Notkun með lyfjum sem vitað er að valda blóðsykursfalli

Vitað er að insúlín og súlfónýlúrealyf valda blóðsykursfalli. Því getur þurft að nota minni skammta af insúlíni eða súlfónýlúrealyfi til þess að draga úr hættu á blóðsykursfalli, þegar þau eru notuð í samsettri meðferð með lyfinu.

B₁₂-vítamínskortur

Metformín getur minnkað þéttni B₁₂-vítamíns í sermi. Hættan á lítilli þéttni B₁₂-vítamíns í sermi eykst með auknum skömmtum af metformíni, meðferðarlengd og/eða hjá sjúklingum með áhættuþætti sem vitað er að valda skorti á B₁₂-vítamíni. Ef grunur er um skort á B₁₂-vítamíni (svo sem blóðleysi eða taugakvilli) á að mæla B₁₂-vítamín í sermi. Nauðsynlegt getur verið að mæla B₁₂-vítamín reglulega hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir skort á B₁₂-vítamíni. Halda á meðferð með metformíni áfram meðan hún þolist og frábendingar eru ekki fyrir hendi og veita viðeigandi uppbótarmeðferð við skorti á B₁₂-vítamíni samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliðalyfjagjöf endurtekinna skammta af saxagliptíni (2,5 mg tvisvar á sólarhring) og metformíni (1.000 mg tvisvar á sólarhring) olli ekki teljandi breytingum á lyfjahvörfum saxagliptíns eða metformíns hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Rannsóknir á milliverkunum Komboglyze hafa ekki verið gerðar. Eftirfarandi staðhæfingar endurspeglar þær upplýsingar sem eru fyrirbyggjandi um hvort efni fyrir sig.

Saxagliptín

Klínískar upplýsingar hér að neðan gefa til kynna að hætta á klínískt mikilvægum milliverkunum við samhliða gefin lyf sé lítil.

Umbrot saxagliptíns verða fyrst og fremst fyrir tilstilli cýtókróms P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Í *in vitro* rannsóknum hömluðu saxagliptín og meginumbrotsefni þess hvorki CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eða 3A4, né hvöttu CYP1A2, 2B6, 2C9 eða 3A4. Í rannsóknum sem gerðar voru hjá heilbrigðum einstaklingum, urðu hvorki þýðingarmiklar breytingar á lyfjahvörfum saxagliptíns né aðalumbrotsefnis þess af völdum metformíns, glibenclamids, pioglitazons, digoxíns, simvastatíns, omeprazols, sýrubindandi lyfja eða famotidíns. Auk þess urðu ekki þýðingarmiklar breytingar á lyfjahvörfum metformíns, glibenclamids, pioglitazons, digoxíns, simvastatíns, virka efnisins í samsettri getnaðarvörn til inntöku (ethínyl estradíóls og norgestimats), diltíazems eða ketoconazols af völdum saxagliptíns.

Við samhliðagjöf saxagliptíns með diltíazemi, sem er meðalöflugur CYP3A4/5 hemill, jókst C_{max} saxagliptíns um 63% og AUC 2,1-falt, og samsvarandi gildi fyrir virka umbrotsefnið minnkuðu um 44% og 34%, talið í sömu röð.

Við samhliðagjöf saxagliptíns og ketoconazols, sem er öflugur CYP3A4/5 hemill, jókst C_{max} saxagliptíns um 62% og AUC 2,5-falt, og samsvarandi gildi fyrir virka umbrotsefnið minnkuðu um 95% og 88%, talið í sömu röð.

Við samhliðagjöf saxagliptíns og rifampicins, sem er öflugur CYP3A4/5 hvati, lækkaði C_{max} saxagliptíns um 53% og AUC um 76%. Rifampicin hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu og hemlunarvirkni DDP4 í plasma yfir skammtabilið (sjá kafla 4.4).

Samhliðagjöf saxagliptíns og CYP3A4/5 hvata annarra en rifampicins (svo sem carbamazepins, dexamethasons, phenobarbitals og phenytoins) hefur ekki verið rannsökuð og gæti leitt til lækkaðrar plasmabéttni saxagliptíns og aukinnar þéttni aðalumbrotsefnis þess. Meta skal blóðsykursstjórnun vel þegar saxagliptín er notað samhliða öflugum CYP3A4 hvata.

Áhrif reykinga, mataræðis, jurtalyfja og áfengis á lyfjahvörf saxagliptíns hafa ekki verið rannsökuð sérstaklega.

Metformín

Samsetningar sem eru ekki ráðlagðar

Katjónísk efni sem skiljast út með nýrnapipluseytingu (t.d. cimetidin) geta haft víxláhrif á metformín með samkeppni um sameiginleg flutningskerfi í nýrnapiplum. Í rannsókn sem gerð var á sjö heilbrigðum sjálfboðaliðum var sýnt fram á að þegar cimetidins var gefið sem 400 mg tvisvar á dag, jók það altæka útsetningu fyrir metformíni (AUC) um 50% og C_{max} um 81%. Því skal íhuga náð eftirlit með blóðsykursstjórnun, aðlögun skammta á ráðlögðu skammtabili og breytingar á sykursýkimeðferð þegar katjónísk lyf sem eru skilin út með nýrnapipluseytingu eru gefin samhliða.

Áfengi

Áfengiseitrun tengist aukinni hættu á mjólkursýrublóðsýringu, einkum í þeim tilvikum sem um föstu, vannæringu eða skerta lifrarstarfsemi er að ræða vegna virka efnisins metformíns sem er í lyfinu (sjá kafla 4.4). Forðast á áfengisneyslu og lyf sem innihalda alkóhól.

Joðskuggaefni

Lyfjagjöf joðskuggaefna í æð getur leitt til nýrakvilla af völdum skuggaefnis sem leiðir til metformínuppsöfnunar og aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun Komboglyze og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Samsetning sem krefst varúðarreglna við notkun

Sykursterar (sem gefnir eru til inntöku og staðbundið), beta-2-örvar og þvagræsilyf hafa áhrif til hækkunar blóðsykurs. Upplýsa á sjúklinginn um þetta og auka tíðni eftirlits með blóðsykri, einkum í upphafi meðferðar með slíkum lyfjum. Ef þurfa þykir á að aðlaga skammt blóðsykurslækkandi lyfsins meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og þegar henni lýkur.

Sum lyf geta haft neikvæð áhrif á nýrnastarfsemi, sem getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu, t.d. bólgueyðandi verkjalyf, þar með taldir sértækir cýkló-oxýgenasa (COX) II-hemlar, ACE-hemlar, angíótensín II-viðtakablokkar og þvagræsilyf, einkum hávirkni þvagræsilyf. Nauðsynlegt er að fylgjast náið með nýrnastarfsemi þegar notkun slíkra lyfja samhliða metformíni er hafin eða við samhliða notkun þeirra og metformíns.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Notkun Komboglyze eða saxagliptíns hefur ekki verið rannsökuð hjá barnshafandi konum. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun við gjöf stórra skammta af saxagliptíni eingöngu eða ásamt metformíni (sjá kafla 5.3). Hugsanlega áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Takmarkað magn gagna benda til þess að ekki séu tengsl á milli notkunar á metformíni á meðgöngu og hættu á meðfæddri vansköpun. Dýrarrannsóknir með metformíni benda ekki til skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Ekki skal nota þetta lyf á meðgöngu. Ef kona vill verða barnshafandi eða ef þungun á sér stað, á að stöðva meðferð með þessu lyfi og skipta yfir í insúlínmeðferð eins fljótt og auðið er.

Brjóstagjöf

Dýrarannsóknir hafa sýnt að saxagliptín og/eða umbrotsefni og metformín skiljast út í mjólk. Ekki er vitað hvort saxagliptín skilst út í brjóstamjólk en metformín skilst út í brjóstamjólk í litlu magni. Þetta lyf má því ekki nota hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Áhrif saxagliptíns á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð. Áhrif á frjósemi komu fram hjá karlkyns og kvenkyns rottum við stóra skammta og komu fram sýnileg eitrunaráhrif (sjá kafla 5.3). Dýrarannsóknir hafa ekki sýnt fram á eiturvekanir á æxlun af völdum metformíns (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Saxagliptín eða metformín hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við akstur eða notkun véla skal taka tillit til þess að greint hefur verið frá svima í rannsóknum á saxagliptíni. Að auki skal vara sjúklinga við hættunni á blóðsykursfalli þegar Komboglyze er notað samhliða öðrum sykursýkilyfjum sem vitað er að valda blóðsykursfalli (t.d. insúlíni, súlfónýlúrealyfi).

4.8 Aukaverkanir

Engar klínískar rannsóknir á meðferð með Komboglyze töflum hafa verið gerðar, en sýnt hefur verið fram á jafngildi Komboglyze við saxagliptín og metformín í samhliðagjöf (sjá kafla 5.2).

Saxagliptín

Samantekt á öryggi

4.148 sjúklingum með sykursýki af tegund 2, þar af 3.021 sjúklingur sem fékk saxagliptín, var slembiraðað í sex tvíblindum samanburðarrannsóknum á öryggi og verkun sem mátu áhrif saxagliptíns á blóðsykursstjórnun. Fleiri en 17.000 sjúklingar með sykursýki af tegund 2 hafa fengið meðferð með saxagliptíni í tvíblindum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum (reynsla fyrir og eftir markaðssetningu meðtalín).

Til að meta áhrif saxagliptíns á blóðsykursstjórn var gerð safngreining á 1.681 sjúklingi með sykursýki af tegund 2, þar af fengu 882 sjúklingar sem meðferð með saxagliptíni 5 mg, sem var slembiraðað í fimm tvíblindar rannsóknir á öryggi og verkun með samanburði við lyfleysu. Heildartíðni aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 5 mg af saxagliptíni var svipuð og af lyfleysu. Meðferð var oftast hætt vegna aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu 5 mg af saxagliptíni en hjá þeim sem fengu lyfleysu (3,3% í samanburði við 1,8%).

Listi yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá hjá $\geq 5\%$ sjúklinga sem fengu saxagliptín 5 mg og oftast en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eða var greint frá hjá $\geq 2\%$ sjúklinga sem fengu saxagliptín 5 mg og $\geq 1\%$ oftast en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eru í töflu 2.

Aukaverkunum er raðað eftir líffæraflokki og tíðni. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $1/1.000$), eða koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2 Tíðni aukaverkana eftir líffæraflokkum

Líffæraflokkur	Tíðni aukaverkana eftir meðferðaráætlun
Aukaverkun	Saxagliptín ásamt metformíni ¹
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Sýking í efri hluta öndunarveg	Algengar
Þvagfærasýking	Algengar
Maga- og garnabólga	Algengar
Skútabólga	Algengar

Nefkoksþólga	Algengar ²
Taugakerfi	
Höfuðverkur	Algengar
Meltingarfæri	
Uppköst	Algengar

¹Þ.m.t. þegar saxagliptíni er bætt við metformín og ásamt metformíni í samsettri meðferð frá byrjun.

²Einungis í samsettri meðferð frá byrjun.

Reynsla eftir markaðssetningu úr klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum

Í töflu 3 eru aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu saxagliptíns. Tíðnin er byggð á reynslu úr klínískum rannsóknum.

Tafla 3 Tíðni viðbótaraukaverkana flokkaðar eftir líffærakerfi

Líffæraflokkur	
Aukaverkun	Tíðni aukaverkana¹
Meltingarfæri	
Ógleði	Algengar
Brisþólga	Sjaldgæfar
Hægðatregða	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	
Ofnæmisviðbrögð ² (sjá kafla 4.3 og 4.4)	Sjaldgæfar
Bráðaofnæmisviðbrögð þ.m.t. bráða- ofnæmislost (sjá kafla 4.3 og 4.4)	Mjög sjaldgæfar
Húð og undirhúð	
Ofsabjúgur (sjá kafla 4.3 og 4.4)	Mjög sjaldgæfar
Húðþólga	Sjaldgæfar
Kláði	Sjaldgæfar
Útbrot ²	Algengar
Ofsakláði	Sjaldgæfar
Bólublöðru-sóttarlíki	Tíðni ekki þekkt

¹ Tíðnimat er byggt á safngreiningu meðferða með saxagliptíni sem einlyfjameðferð, sem viðbótarmedferð við metformín og í samsettri meðferð með metformíni frá upphafi, sem viðbótarmedferð við súlfónýlúrealyf og sem viðbótarmedferð við thiazolidindíón í klínískum rannsóknum.

² Þessar aukaverkanir komu einnig fram í klínískum rannsóknum sem fóru fram áður en lyfið fékk markaðsleyfi, en uppfylltu ekki kröfurnar í töflu 2.

Niðurstöður SAVOR rannsóknarinnar

Í SAVOR rannsókninni tóku 8.240 sjúklingar þátt sem fengu 5 mg eða 2,5 mg af saxagliptín einu sinni á sólarhring og 8.173 sjúklingar sem fengu lyfleysu. Heildartíðni aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu saxagliptín í rannsókninni var svipuð og hjá þeim sem fengu lyfleysu (72,5% og 72,2%, talið í sömu röð).

Tíðni greindrar brisþólgu var 0,3% bæði hjá sjúklingum sem fengu meðferð með saxagliptíni og sjúklingum sem fengu lyfleysu í meðferðarákvörðunarþýðinu (*intent-to-treat population*).

Tíðni ofnæmisviðbragða var 1,1% bæði hjá sjúklingum sem fengu meðferð með saxagliptíni og sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Heildartíðni tilkynninga um blóðsykurfall (skráð í dagbók sjúklinga daglega) var 17,1% hjá þátttakendum sem fengu meðferð með saxagliptíni og 14,8% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu. Hlutfall þátttakenda sem tilkynntu um meiriháttar blóðsykurfall í meðferð (skilgreint sem tilvik sem kallaði á aðstoð frá öðrum aðila) var hærra í saxagliptínhópnum en í lyfleysuhópnum (2,1% og 1,6%, talið í sömu röð). Aukin hætta á blóðsykurfalli og meiriháttar blóðsykurfalli sem kom fram í saxagliptínhópnum var fyrst og fremst hjá þátttakendum sem fengu súlfónýlúrealyf við upphaf rannsóknar og ekki hjá þátttakendum sem fengu einlyfjameðferð með insúlíni eða metformíni við upphaf rannsóknar. Aukin hætta á blóðsykurfalli og meiriháttar blóðsykurfalli kom aðallega fram hjá þátttakendum með A1C <7% við upphaf rannsóknar.

Tilkynnt var um fækkun eitilfrumna hjá 0,5% sjúklinga sem fengu saxagliptín og 0,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Sjúkrahúsinnlög vegna hjartabilunar var algengari í saxagliptínhópnum (3,5%) samanborið við lyfleysuhópinn (2,8%), með tölulega marktækni, lyfleysuhópnum í hag [HR = 1,27; 95% CI 1,07, 1,51]. Sjá einnig kafla 5.1.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkunum, sem rannsóknaraðili mat sem a.m.k. hugsanlega af völdum lyfsins og greint var frá hjá að minnsta kosti tveimur fleiri sjúklingum sem fengu 5 mg saxagliptín heldur en hjá viðmiðunarhópi, er lýst hér fyrir neðan og flokkaðar eftir meðferðaráætlun.

Í einlyfjameðferð: sundl (algengar) og þreyta (algengar).

Sem viðbótarmeðferð við metformín: meltingartruflanir (algengar) og vöðvaþrautir (algengar).

Ásamt metformíni frá upphafi: magabólga (algengar), liðverkir* (sjaldgæfar), vöðvaþrautir (sjaldgæfar) og stinningarerfiðleikar (sjaldgæfar).

Sem viðbótarmeðferð við metformín ásamt súlfónýlúrealyfi: sundl (algengt), þreyta (algengt) og vindgangur (algengt).

*Einnig hefur verið greint frá liðverkjum eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.4).

Blóðsykurslækkun

Aukaverkunin blóðsykurslækkun var byggð á öllum tilfellum af blóðsykurslækkun; ekki þurfti að mæla glúkósa samtímis. Tíðni tilkynnta blóðsykurslækkana fyrir saxagliptín 5 mg samanborið við lyfleysu gefið sem viðbótarmeðferð við metformín var 5,8% á móti 5%. Tíðni blóðsykurslækkunar var 3,4% hjá sjúklingum sem fengu saxagliptín 5 mg ásamt metformíni og ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður og 4,0% hjá sjúklingum sem fengu metformín eingöngu. Þegar það var notað til viðbótar við insúlín (með eða án metformíns), var heildartíðni blóðsykursfalls 18,4% fyrir saxagliptín 5 mg og 19,9% fyrir lyfleysu.

Þegar það var notað sem samsett viðbótarmeðferð með metformíni ásamt súlfónýlúrealyfi, var heildartíðni of lágs blóðsykurs 10,1% fyrir saxagliptín 5 mg og 6,3% fyrir lyfleysu.

Rannsóknaniðurstöður

Í öllum klínísku rannsóknunum var tíðni aukaverkana sem fram kom í blóðrannsóknum, svipuð hjá sjúklingum sem fengu 5 mg af saxagliptíni og sjúklingum sem fengu lyfleysu. Smávægileg lækkun á heildarfjölda eitilfruma sást. Í safngreiningu á samanburðarrannsóknum með lyfleysu varð fækkun á raunfjölda eitilfrumna að meðaltali um 100 frumur/míkról frá upphaflegum raunfjölda sem var u.þ.b. 2.200 frumur/míkról, í samanburði við lyfleysu. Meðalraunfjöldi eitilfrumna hélst stöðugur við gjöf lyfsins einu sinni á sólarhring í allt að 102 vikur. Fækkun eitilfrumna leiddi ekki til aukaverkana af klínískri þýðingu. Klínísk þýðing þessarar fækkunar eitilfrumna í samanburði við lyfleysu er ekki þekkt.

Metformín

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum og reynsla eftir markaðssetningu

Í töflu 4 koma fram aukaverkanir flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðniflokkar byggjast á þeim upplýsingum úr samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir metformín sem fáanleg er hjá Evrópusambandinu.

Tafla 4 Tíðni aukaverkana af völdum metformíns samkvæmt upplýsingum úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu

Líffæraflokkur	Tíðni
Aukaverkun	
Efnaskipti og næring	
Lækkuð gildi B ₁₂ -vítamíns/skortur	Algengar
Mjólkursýrublóðsýring	Koma örsjaldan fyrir
Taugakerfi	
Málmbragð	Algengar
Meltingarfæri	
Einkenni frá meltingarfærum ¹	Mjög algengar
Lifur og gall	
Lifrarsjúkdómar, lifrabólga	Koma örsjaldan fyrir
Húð og undirhúð	
Ofsakláði, roðapöt, kláði	Koma örsjaldan fyrir

¹ Einkenni frá meltingarfærum svo sem ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkur og lystarleysi koma oftast fyrir í upphafi meðferðar og ganga yfirleitt til baka af sjálfu sér.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun samsetningarinnar saxagliptín/metformín í ákveðnum skömmtnum.

Saxagliptín

Sýnt hefur verið fram á að saxagliptín þolist vel og er án klínískt mikilvægra áhrifa á QTc bil eða hjartslátt við allt að 400 mg skammta til inntöku í 2 vikur (80 faldur ráðlagður skammtur). Komi til ofskömmtnunar er mælt með viðeigandi stuðningsmeðferð samkvæmt klínísku ástandi sjúklings. Hægt er að fjarlægja saxagliptín og helsta umbrotsefni þess með blóðskilun (23% af skammti á 4 klst.).

Metformín

Mjög mikil ofskömmtnun eða samhliða hætta metformíns getur valdið mjólkursýrublóðsýringu. Mjólkursýrublóðsýring er bráðaástand og þarf að meðhöndla á sjúkrahúsi. Árangursríkasta aðferðin við að fjarlægja laktat og metformín er blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, Blóðsykurslækkandi lyf til inntöku í blöndum, ATC flokkur: A10BD10 metformín og saxagliptín.

Verkunarháttur og lyfhrif

Komboglyze er blanda tveggja blóðsykurslækkandi lyfja með samlegðaráhrif til að bæta stjórnun á blóðsykri hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2: saxagliptín sem er dípeptýl peptíðasa 4 (DPP-4) hemill og metformín hýdróklóríð, sem tilheyrir flokki bígúaníða.

Saxagliptín

Saxagliptín er mjög öflugur (K_i: 1.3 nM), sértækur, afturkræfur DPP4 samkeppnishemill. Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 hamlaði gjöf saxagliptíns DPP4 ensím-virkni í 24 klukkustundir.

Eftir neyslu glúkósa leiddi þessi DPP4 hömlun til 2- til 3faldrar aukningar á virkum incretin hormónum í blóði, þ.á m. glucagonlíku peptíði-1 (GLP-1) og glúkósaáðu insúlínvirku pólípeptíði (GIP), lægri glúkagonþéttni og aukinnar glúkósaáðrar betafrumu svörunar, sem leiddi til hærri þéttni insúlíns og C-peptíðs. Aukning insúlíns frá betafrumum í brisi og minnkun glúkagons frá alfa-frumum í brisi tengdust lægri þéttni fastandi glúkósa og minni breytingum á glúkósa eftir neyslu glúkósa eða máltíðar. Saxagliptín bætir blóðsykursstjórnun með því að lækka þéttni glúkósa bæði á fastandi maga og eftir máltíðir, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Metformín

Metformín er bígúaníð með blóðsykurslækkandi áhrif, sem lækkar bæði grunn og eftirmáltíðar glúkósu í plasma. Það örvar ekki insúlínseytingu og veldur því ekki of lágum blóðsykri.

Verkunarháttur metformíns getur verið þrenns konar:

- með minnkun á glúkósaframleiðslu í lifur með því að hamla nýmyndun glúkósa og glýkógensundrun í vöðvum;
- með því að auka lítillaga insúlínnæmi og bæta þannig útlægt upptöku glúkósa og nýtingu;
- með því að tefja frásog glúkósa úr smáþörmum.

Metformín örvar glýkógenmyndun í frumum með áhrifum á glýkógensyntasa. Metformín eykur flutningsgetu sértækra glúkósaflutningspróteina í himnum (GLUT-1 og GLUT-4).

Í mönnum hefur metformín góð áhrif á fituefnaskipti, burtséð frá verkuninni á hækkaðan blóðsykur. Sýnt hefur verið fram á þetta við lækningarlega skammta í löngum eða frekar löngum klínískum samanburðarrannsóknum: metformín lækkar heildarkólesteról, LDL-C og magn þríglýseríða.

Verkun og öryggi

Fleiri en 17.000 sjúklingar með sykursýki af tegund 2 hafa fengið meðferð með saxagliptíni í tvíblindum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum (reynsla fyrir og eftir markaðssetningu meðtalin).

Saxagliptín ásamt metformíni í blóðsykursstjórnun

Samhliðagjöf saxagliptíns og metformíns hefur verið rannsökuð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 þar sem ekki hefur náðst viðunandi stjórn með metformíni eingöngu og hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður og sem ekki hafa náð viðunandi stjórn með sérhæfðu mataræði og hreyfingu eingöngu. Meðferð með saxagliptíni 5 mg einu sinni á sólarhring olli klínískt mikilvægri og tölfraðilega marktækri lækkun á hemóglóbíni A1c (HbA1c), fastandi glúkósa (FPG) og glúkósa eftir máltíð (PPG), borið saman við lyfleysu samhliða metformíni (í upphafi eða síðari viðbót). Lækkun á A1c varð hjá öllum undirhópum þ.á m. kyni, aldri, kynþætti og grunnigildi líkamsþyngdarstuðuls (BMI). Lækkun líkamsþyngdar hjá meðferðarhópunum sem fengu saxagliptín ásamt metformíni var svipuð og hjá hópnum sem fékk eingöngu metformín. Saxagliptín ásamt metformíni var ekki tengt við marktækar breytingar á fastandi fitu í sermi frá grunnigildi samanborið við metformín eingöngu.

Saxagliptín sem viðbót við metformín meðferð

Samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem saxagliptín var viðbót við metformín meðferð, og stóð í 24 vikur, var gerð til þess að meta öryggi og verkun saxagliptíns í samsettri meðferð með metformíni hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun (HbA1c 7-10%) með metformíni eingöngu. Saxagliptín (n=186) lækkaði HbA1c, FPG og PPG marktækt samanborið við lyfleysu (n=175). Jákvæð þróun á HbA1c, PPG og FPG eftir meðferð með saxagliptíni 5 mg ásamt metformíni hélst fram í viku 102. Breytingin á HbA1c af 5 mg af saxagliptíni ásamt metformíni (n=31) í samanburði við lyfleysu ásamt metformíni (n=15) var - 0,8% í viku 102.

Saxagliptín tvisvar á sólarhring sem viðbót við metformín meðferð

Samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem saxagliptín var viðbót við metformín meðferð, og stóð í 12 vikur, var gerð til þess að meta öryggi og verkun saxagliptíns 2,5 mg tvisvar á sólarhring í samsettri meðferð með metformíni hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun (HbA1c 7-10%) með metformíni eingöngu. Eftir 12 vikur hafði HbA1c lækkað að meðaltali meira frá grunnigildi hjá þeim sem fengu saxagliptín (n=74) samanborið við þá sem fengu lyfleysu (n=86) (-0,6% á móti -0,2%, talið

í sömu röð, munurinn var -0,34%, þar sem meðalgrunnildi HbA1c fyrir saxagliptín hópinn var 7,9% og 8,0% fyrir lyfleysuhópinn), og FPG hafði einnig lækkað meira (-13,73 mg/dl á móti -4,22 mg/dl) en munurinn var ekki marktækur ($p=0,12$, 95% CI [-21,68; 2,66]).

Saxagliptín sem viðbót við metformín meðferð borið saman við súlfónýlúrealyf sem viðbót við metformín meðferð

52 vikna rannsókn var gerð til að meta öryggi og verkun saxagliptíns 5 mg í samsettri meðferð með metformíni (428 sjúklingar) samanborið við súlfónýlúrealyf (glipizid, 5 mg aukið eftir þörfum í 20 mg, meðalskammtur 15 mg) í samsettri meðferð með metformíni (430 sjúklingar) hjá 858 sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun (HbA1c 6,5-10%) með metformíni eingöngu. Meðalskammtur metformíns var um það bil 1900 mg í hvorum meðferðarhópi. Eftir 52 vikur var lækkun HbA1c frá grunnildi svipuð hjá saxagliptín og glipizid hópnum í greiningu samkvæmt meðferðaráætlun (per-protocol analysis) (-0,7% á móti -0,8%, talið í sömu röð, í báðum hópum var meðalgrunnildi HbA1c 7,5%). Greining samkvæmt meðferðaráætlun (intent-to-treat analysis) sýndi sambærilegar niðurstöður. Lækkun á FPG var aðeins minni í saxagliptín hópnum og fleiri hættu (3,5% á móti 1,2%) vegna ófullnægjandi verkunar, byggt á forsendum fyrir FPG á fyrstu 24 vikum rannsóknarinnar. Í saxagliptín hópnum voru einnig hlutfallslega færri sjúklingar með blóðsykurslækkun, 3% (19 skipti hjá 13 einstaklingum) á móti 36,3% (750 skipti hjá 156 sjúklingum) fyrir glipizid. Sjúklingar sem fengu saxagliptín létust marktækt frá grunnlínu en sjúklingar sem fengu glipizid þyngdust (-1,1 á móti +1,1 kg).

Saxagliptín sem viðbót við metformín meðferð borið saman við sitagliptín sem viðbót við metformín meðferð

18 vikna rannsókn var gerð til að meta öryggi og verkun saxagliptíns 5 mg í samsettri meðferð með metformíni (403 sjúklingar) samanborið við sitagliptín 100 mg í samsettri meðferð með metformíni (398 sjúklingar) hjá 801 sjúklingi með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun með metformíni eingöngu. Eftir 18 vikur var saxagliptín ekki síðra gagnvart sitagliptíni hvað varðar meðaltalslækkun HbA1c frá grunnildi, bæði í greiningu samkvæmt meðferðaráætlun og heildargreiningu. Lækkun HbA1c frá grunnildi í greiningu samkvæmt meðferðaráætlun var -0,5% (meðaltals- og miðgildi) fyrir saxagliptín og -0,6% (meðaltals- og miðgildi) fyrir sitagliptín. Í staðfestingargreiningu (confirmatory full analysis) var meðaltalslækkunin -0,4% fyrir saxagliptín og -0,6% fyrir sitagliptín, miðgildi lækkunar var -0,5% í báðum hópum.

Saxagliptín ásamt metformíni sem upphafsmeðferð

Rannsókn sem stóð í 24 vikur var gerð til þess að meta öryggi og verkun 5 mg af saxagliptíni í samsettri meðferð með metformíni sem upphafsmeðferð hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð, og voru með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun (HbA1c 8-12%). Samsett upphafsmeðferð með saxagliptíni 5 mg ásamt metformíni ($n=306$) bætti HbA1c, FGP og PPG gildi verulega, samanborið við meðferð með annaðhvort saxagliptíni ($n=317$) eða metformíni einu sér ($n=313$) sem upphafsmeðferð. Lækkunir á HbA1c frá grunnlínu að viku 24 komu fram hjá öllum undirhópum skilgreindum af grunnildi HbA1c, meiri lækkun sást hjá sjúklingum með HbA1c grunnildi $\geq 10\%$ (sjá töflu 5). Jákvæð þróun á HbA1c, PPG og FPG eftir upphafsmeðferð með saxagliptíni 5 mg ásamt metformíni hélst fram í viku 76. Breytingin á HbA1c af 5 mg af saxagliptíni ásamt metformíni ($n=177$) í samanburði við lyfleysu ásamt metformíni ($n=147$) var -0,5% í viku 76.

Saxagliptín sem samsett viðbótarmeðferð með insúlíni (með eða án metformíns)

Alls tóku 455 sjúklingar með sykursýki af tegund 2 þátt í 24-vikna, slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, þar sem verkun og öryggi saxagliptíns, ásamt stöðugum skammti af insúlíni (meðaltal við grunnlínu: 54,2 einingar), var metið hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun ($HbA1c \geq 7,5\%$ og $\leq 11\%$) á insúlíni eingöngu ($n=141$) eða á insúlíni ásamt stöðugum skammti af metformíni ($n=314$). Saxagliptín 5 mg sem viðbót við insúlín, með eða án metformíns, reyndist bæta gildi HbA1c og PPG marktækt eftir 24 vikur samanborið við lyfleysu ásamt insúlíni, með eða án metformíns. Svipaðar lækkunir á HbA1c, samanborið við lyfleysu, sáust hjá sjúklingum sem fengu saxagliptín 5 mg sem viðbót við insúlín, óháð metformín notkun (-0,4% fyrir báða undirhópa). Fram í viku 52 hélst jákvæð þróun HbA1c frá grunnildi hjá hópnum sem fékk saxagliptín, sem viðbót við insúlín, samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu, sem viðbót við insúlín,

með eða án metformíns. Breyting á HbA1c hjá saxagliptín hópnum (n=244) samanborið við lyfleysu (n=124) var -0,4% í viku 52.

Saxagliptín sem samsett viðbótarmeðferð með metformíni og súlfónýlúrealyfi

Alls tóku 257 sjúklingar með sykursýki af tegund 2 þátt í 24-vikna, slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, þar sem verkun og öryggi saxagliptíns (5 mg einu sinni á sólarhring), ásamt metformíni og súlfónýlúrealyfi (SU) var metið hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórnun (HbA1c $\geq 7\%$ og $\leq 10\%$). Saxagliptín (n=127) reyndist bæta gildi HbA1c og PPG marktækt samanborið við lyfleysu (n=128). Breytingin á HbA1c fyrir saxagliptín í samanburði við lyfleysu var -0,7% í viku 24.

Saxagliptín sem viðbót við dapaglíflozín og metformín meðferð

Í 24-vikna, slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 var saxagliptín 5 mg borið saman við lyfleysu sem viðbótarmeðferð hjá einstaklingum með HbA1c 7-10,5% sem meðhöndlaðir voru með dapaglíflozín (SGLT2-hemill) og metformíni. Sjúklingar sem luku upphaflega 24-vikna rannsóknartímabilinu máttu taka þátt í stýrðri 28-vikna langtíma framhaldsrannsókn (52 vikur).

Hjá einstaklingum sem fengu saxagliptín sem viðbót við dapaglíflozín og metformín (n=153) lækkaði HbA1c tölfraðilega marktækt (p-gildi < 0,0001) meira samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu sem viðbót við dapaglíflozín og metformín (n=162) eftir 24 vikur (sjá töflu 5). Áhrifin á HbA1c sem sást í viku 24 héldust fram í viku 52. Öryggi saxagliptíns sem viðbót við dapaglíflozín ásamt metformíni á langtíma meðferðartímabilinu var í samræmi við það sem sást á 24-vikna meðferðartímabilinu í þessari rannsókn og í rannsókninni þar sem saxagliptín og dapaglíflozín voru gefin samhliða sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum á metformíni (lýst hér að neðan).

Hlutfall sjúklinga sem náði HbA1c <7 %

Hlutfall sjúklinga sem náðu HbA1c <7 % í viku 24 var hærra í hópnum sem fékk saxagliptín 5 mg ásamt dapaglíflozín og metformíni 35,3% (95% CI [28,2; 42,4]) samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu ásamt dapaglíflozín og metformíni 23,1% (95% CI [16,9; 29,3]). Áhrifin á HbA1c sem sást í viku 24 héldust fram í viku 52.

Tafla 5 Helstu niðurstöður úr samanburðarrannsóknum með lyfleysu á samsettri meðferð með saxagliptíni og metformíni

	Meðal grunn-gildi HbA1c (%)	Meðalbreyting ¹ frá grunn-gildi HbA1c (%)	Meðalbreyting HbA1c (%) (95% CI) leiðrétt m.t.t. lyfleysu
Rannsóknir á samsettri viðbótar-/upphafsmeðferð með metformíni			
24-vikur			
Saxa 5 mg á sólarhring, viðbót við metformín; Rannsókn CV181014 (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ²
Saxa 5 mg á sólarhring, samsett meðferð frá upphafi með metformíni; Rannsókn CV181039 ³			
Heildarþýði (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁴
Grunngildi HbA1c $\geq 10\%$ lagi (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) ⁵
12-vikur			
Saxa 2,5 mg tvisvar á sólarhring, viðbót við metformín; Rannsókn CV181080 (n=74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6, -0,1) ⁶
Rannsóknir á viðbótar-/samsettri meðferð með öðrum lyfjum			

Viðbót við insúlín (+/- metformín)			
Saxa 5 mg á sólarhring, rannsókn CV181057; heildarþýði (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6,-0,2) ²
24-vikur			
Saxa 5 mg á sólarhring, viðbót við metformín ásamt sulfónýlúrealyfi; Rannsókn D1680L00006 (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9,-0,5) ²
Saxa 5 mg á sólarhring, viðbót við metformín ásamt dapaglíflozín; Rannsókn CV181168 (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5,-0,2) ⁷

n=Slembiraðaðir sjúklingar

¹ Aðlöguð meðaltalsbreyting frá grunnildi leiðrétt m.t.t. grunnildis (ANCOVA).

² p< 0,0001 samanborið við lyfleysu.

³ Skammtar metformíns voru stækkaðir úr 500 í 2000 mg á sólarhring, eins og þóldist.

⁴ Meðaltalsbreyting á HbA1c er munur á saxagliptín 5 mg + metformín og metformín eingöngu (p< 0,0001).

⁵ Meðaltalsbreyting á HbA1c er munur á saxagliptín 5 mg + metformín og metformín eingöngu.

⁶ p-gildi = 0,0063 (milli samanburðar á hópum, marktækt við α = 0,05).

⁷ Meðaltalsbreyting á HbA1c er munur á saxagliptín 5 mg + dapaglíflozín + metformín og dapaglíflozín + metformín hópnum (p< 0,0001).

Saxagliptín og dapaglíflozín sem viðbót við metformín meðferð

Samtals 534 fullorðnir sjúklingar með sykursýki af tegund 2 og ófullnægjandi blóðsykursstjórnun á metformíni eingöngu (HbA1c 8%-12%) tóku þátt í þessari 24-vikna slembuðu, tvíblindu samanburðarrannsókn með virku samanburðarlyfi, til að bera saman samsetninguna saxagliptín og dapaglíflozín sem viðbótsamhliða metformíni við samsetninguna saxagliptín eða dapaglíflozín sem viðbót samhliðametformíni. Sjúklingum var slembiraðað í einn af þremur tvíblindum meðferðarhópum og fengu saxagliptín 5 mg og dapaglíflozín 10 mg ásamt metformíni, saxagliptín 5 mg og lyfleysu ásamt metformíni eða dapaglíflozín 10 mg og lyfleysu ásamt metformíni.

HbA1c lækkaði marktækt meira í saxagliptín og dapaglíflozín hópnum samanborið við annaðhvort saxagliptín eða dapaglíflozín hópinn í viku 24 (sjá töflu 6).

Tafla 6 HbA1c í viku-24 í samanburðarrannsókn með virku lyfi sem bar saman samsetninguna saxagliptín og dapaglíflozín sem viðbót samhliða metformíni við annaðhvort saxagliptín eða dapaglíflozín sem viðbót við metformín

Mælistærðir verkunar	Saxagliptín 5 mg + dapaglíflozín 10 mg + metformín N=179 ²	Saxagliptín 5 mg + metformín N=176 ²	Dapaglíflozín 10 mg + metformín N=179 ²
HbA1c (%) í viku 24¹			
Grunngildi (meðaltal)	8,93	9,03	8,87
Breyting frá grunnildi (leiðrétt meðaltal ³) (95% öryggismörk [CI])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Breyting frá saxagliptín + metformín (leiðrétt meðaltal ³) (95% CI)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Breyting frá dapaglíflozín + metformín (leiðrétt meðaltal ³) (95% CI)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹ LRM = langsniðsgreining með enduteknum mælingum (notuð gögn fyrir björgun).

² Slembiraðaðir og meðhöndlaðir sjúklingar með grunnildi og a.m.k. 1 mælingu á verkun eftir grunnildi.

³ Meðaltal minnstu kvaðrata leiðrétt fyrir grunnildi.

⁴ p-gildi < 0,0001.

⁵ p-gildi=0,0166.

Hlutfall sjúklinga sem náðu HbA1c <7 %

Í hópnum sem fékk bæði saxagliptín og dapaglíflozín fór gildi HbA1c undir 7% hjá 41,4% (95% CI [34,5; 48,2]) sjúklinga, samanborið við 18,3% (95% CI [13,0; 23,5]) sjúklinga í saxagliptín hópnum og 22,2% (95% CI [16,1; 28,3]) sjúklinga í dapaglíflozín hópnum.

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

SAVOR rannsóknin var langtímarannsókn með 16.492 sjúklingum með HbA1c $\geq 6,5\%$ og $< 12\%$ (12.959 með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm; 3.533 eingöngu með fjölþætta áhættuþætti) sem var slembiraðað til að fá saxagliptín (n=8.280) eða lyfleysu (n=8.212) sem viðbót við viðtekna grunnmeðferð við HbA1c og áhættuþáttum hjarta- og æðasjúkdóma. Meðtaldir í rannsóknarþýðinu voru þátttakendur ≥ 65 ára (n=8.561) og ≥ 75 ára (n=2.330) með eðlilega eða vægt skerta nýrnastarfsemi (n=13.916) sem og miðlungsmikið skerta (n=2.240) eða verulega skerta (n=336) nýrnastarfsemi.

Aðalendapunktur öryggis (ekki lakari) og verkunar (yfirburðir) var samsettur endapunktur sem fól í sér tímann fram að fyrsta tilviki einhverra eftirfarandi meiriháttar aukaverkana, sem tengjast hjarta- og æðasjúkdómum (MACE): Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep án dauðsfalls eða blóðþurrðarslag án dauðsfalls.

Eftir eftirfylgni í 2 ár að meðaltali náðist aðalendapunktur varðandi öryggi sem sýndi að saxagliptín eykur ekki áhættu hjarta- og æðasjúkdóma hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 samanborið við lyfleysu þegar það var gefið sem viðbót við grunnmeðferð.

Hvorki sást ávinningur fyrir meiriháttar aukaverkanir sem tengjast hjarta- eða æðasjúkdómum né dauðsfall af öllum orsökum.

Tafla 7 Aðal- og auka klínískir endapunktar eftir meðferðarhópum í SAVOR rannsókninni*

Endapunktur	Saxagliptín (N=8280)		Lyfleysa (N=8212)		Áhættuhlutfall (95% CI) [†]
	Þátttakendur með tilvik aukaverkunar n (%)	Tíðni fyrir hver 100 sjúklingaár	Þátttakendur með tilvik aukaverkunar n (%)	Tíðni fyrir hver 100 sjúklingaár	
Samsettur aðalenda-punktur: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) ^{‡,§, #}
Samsettur aukaendapunktur: MACE plus	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) [¶]
Dauðsfall af öllum orsökum	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) [¶]

* Meðferðarákvörðunarþýði.

[†] Áhættuhlutfall leiðrétt fyrir flokki skertrar nýrnastarfsemi og áhættu hjarta- og æðasjúkdóma í upphafi rannsóknar.

[‡] p-gildi < 0,001 fyrir „ekki lakari“ (noninferiority) (grundvallað á áhættuhlutfalli < 1,3) samanborið við lyfleysu.

[§] p-gildi = 0,99 fyrir yfirburði (superiority) (grundvallað á áhættuhlutfalli < 1,0) samanborið við lyfleysu.

[#] Tilvikum safnað saman reglulega á rannsóknartímanum og tíðnin fyrir saxagliptín og lyfleysu greindist ekki verulega að á rannsóknartímanum.

[¶] Ekki prófað fyrir marktækni.

Tíðni eins þáttar samsetts aukaendapunkts, sjúkrahúsinnlagningar vegna hjartabilunar, var hærri í saxagliptínhópnum (3,5%) en hjá lyfleysuhópnum (2,8%) með tölulega marktækni, lyfleysuhópnum í hag [HR = 1,27; (95% CI 1,07, 1,51); P = 0,007]. Ekki var hægt með öruggum hætti að greina þá klínísku þætti sem höfðu forspárgildi hvað varðar aukna hlutfallslega áhættu við saxagliptínmeðferð.

Hægt var að greina þá þátttakendur sem voru í aukinni hættu á sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar, óháð meðferðarhópi, á þekktum áhættuþáttum hjartabilunar, svo sem sögu um hjartabilun við upphaf rannsóknar eða skerta nýrnastarfsemi. Þó voru þátttakendur, sem fengu saxagliptín og voru með sögu um hjartabilun eða skerta nýrnastarfsemi við upphaf rannsóknar, ekki í aukinni hættu miðað við þá sem fengu lyfleysu gagnvart samsettum aðal- eða aukaendapunktum eða dauðsfalls af öllum orsökum.

Tíðni annars aukaendapunktar, dauðsfall af öllum orsökum, var 5,1% í saxagliptínhópnum og 4,6% í lyfleysuhópnum (sjá töflu 7). Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms kom fram jafnt í báðum meðferðarhópunum. Tölulegt ójafnvægi var í dauðsföllum sem ekki tengdust hjarta- eða æðasjúkdómi, fleiri tilvik tengdust saxagliptíni (1,8%) en lyfleysu (1,4%) [HR=1,27; (95% CI 1,00, 1,62); P=0,051].

Í könnunargreiningu var A1C lægra hjá saxagliptínhópnum samanborið við lyfleysuhópinn.

Metformín

Í framvirkri, slembiraðaðri rannsókn (UKPDS) hefur verið sýnt fram á langtímaávinning af gaumgæfilegri blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Við greiningu á niðurstöðum fyrir of þunga sjúklinga sem fengu metformín eftir að mataræði eitt sér hafði brugðist kom eftirfarandi í ljós:

- marktækt minni heildarhætta á öllum sykursýkitengdum fylgikvillum hjá metformínhópi (29,8 tilvik/1.000 sjúklingaár) miðað við mataræði eitt sér (43,3 tilvik/1.000 sjúklingaár), $p=0,0023$ og miðað við sameinuðu hópana á einlyfja meðferð með súlfonýlúrealyfi og insúlíni (40,1 tilvik/1.000 sjúklingaár), $p=0,0034$;
- marktækt minni heildarhætta á öllum sykursýkitengdum dauðsföllum: metformín 7,5 tilvik/1.000 sjúklingaár, mataræði eitt sér 12,7 tilvik/1.000 sjúklingaár, $p=0,017$;
- marktækt minni heildarhætta á dauðsföllum í heild: metformín 13,5 tilvik/1.000 sjúklingaár miðað við mataræði eitt sér 20,6 tilvik/1.000 sjúklingaár ($p=0,011$) og miðað við sameinuðu hópana á einlyfja meðferð með súlfonýlúrealyfi og insúlíni 18,9 tilvik/1.000 sjúklingaár ($p=0,021$);
- marktækt minni heildarhætta á hjartadrepum: metformín 11 tilvik/1.000 sjúklingaár, mataræði eitt sér 18 tilvik/1.000 sjúklingaár, ($p=0,01$).

Aldraðir

Í undirflokkum eldri en 65 ára og eldri en 75 ára var verkun og öryggi í samræmi við aðra þátttakendur í SAVOR rannsókninni.

GENERATION var 52 vikna rannsókn á blóðsykursstjórnun hjá 720 öldruðum sjúklingum þar sem meðalaldurinn var 72,6 ár. 433 þátttakendur (60,1%) voru <75 ára og 287 þátttakendur (39,9%) voru ≥75 ára. Aðalendapunktur var hlutfall sjúklinga sem náðu HbA1c <7% án staðfests eða alvarlegs blóðsykurfalls. Ekki virtist vera munur á hlutfalli svarenda sem náðu aðalendapunkti; 37,9% (saxagliptín) og 38,2% (glímepíríð). Lægra hlutfall sjúklinga í saxagliptínhópnum (44,7%) náði markmiði blóðsykurlækkunar (HbA1c <7,0%) samanborið við glímepíríðhópinn (54,7%). Lægra hlutfall sjúklinga í saxagliptínhópnum (1,1%) varð fyrir staðfestri eða alvarlegri blóðsykurlækkun samanborið við glímepíríðhópinn (15,3%).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Komboglyze hjá öllum undirhópum barna við sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Í jafngildisrannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum var sýnt fram á að Komboglyze samsettar töflur jafngilda samhliðagjöf á hvoru um sig, saxagliptíni og metformín hýdróklóríði í töfluformi.

Eftirfarandi staðhæfingar endurspeglar lyfjahvörf hvors virks efnis í lyfinu um sig.

Saxagliptín

Lyfjahvörf saxagliptíns og aðalumbrotsefnis þess voru svipuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Frásog

Saxagliptín frásogaðist hratt eftir inntöku á fastandi maga og náðist hámarksþéttni (C_{max}) saxagliptíns eftir 2 klst. og aðalumbrotsefnisins eftir 4 klst (T_{max}). C_{max} og AUC gildi saxagliptíns og aðalumbrotsefnisins hækkðu í réttu hlutfalli við aukningu saxagliptín skammtsins og þetta skammtahlutfall sást hjá allt að 400 mg skömmtum. Eftir inntöku 5 mg staks skammts af saxagliptíni var meðalgildi AUC í plasma 78 ng·klst./ml fyrir saxagliptín og 214 ng·klst./ml fyrir aðalumbrotsefnið, hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Samsvarandi gildi fyrir C_{max} í plasma voru 24 ng/ml og 47 ng/ml. Breytileikastuðlar (coefficients of variation) milli einstaklinga fyrir C_{max} og AUC saxagliptíns voru lægri en 12%.

Hömlum á virkni DPP4 í plasma af völdum saxagliptíns í að minnsta kosti 24 klukkustundir eftir gjöf saxagliptíns til inntöku er tilkomin vegna öflugrar verkunar, mikillar sækni og langvarandi bindingar við virknisetið.

Milliverkanir við fæðu

Fæða hafði tiltölulega væg áhrif á lyfjahvörf saxagliptíns hjá heilbrigðum einstaklingum. Gjöf samhliða fæðu (fíturíkrar máltíðar) leiddi ekki til neinnar breytingar á C_{max} saxagliptíns, en 27% aukningar á AUC í samanburði við fastandi ástand. Tíminn sem tók saxagliptín að ná C_{max} (T_{max}) var u.þ.b. 0,5 klst. lengri þegar lyfið var tekið með mat, en þegar það var tekið á fastandi maga. Þessar breytingar voru ekki taldar hafa klínísku þýðingu.

Dreifing

Próteinbinding saxagliptíns og aðalumbrotsefnis þess *in vitro* í sermi manna er hverfandi. Því er ekki gert ráð fyrir að breytingar á próteingildum í blóði vegna sjúkdómsástands (t.d. skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi) hafi áhrif á dreifingu saxagliptíns.

Umbrot

Umbrot saxagliptíns verða fyrst og fremst fyrir tilstilli cýtókróms P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Aðalumbrotsefni saxagliptíns er líka sértækur, afturkræfur, DPP4 samkeppnishemill, en með helming virkni saxagliptíns.

Brotthvarf

Meðalhelmingunartími saxagliptíns og helsta umbrotsefnis þess í plasma ($t_{1/2}$) eru 2,5 klst. og 3,1 klst., og $t_{1/2}$ fyrir DPP4 hömlun var 26,9 klst. Saxagliptín útskilst bæði um nýru og lifur. Eftir stakan 50 mg skammt af ^{14}C -saxagliptíni, voru 24% af skammtinum útskilin í þvagi sem saxagliptín, 36% sem aðalumbrotsefni þess og 75% útskildust af heildargeislavirkninni. Meðalnýrnaúthreinsun saxagliptíns (~230 ml/mín.) var meiri en áætlaður gaukulsíunarhraði (~120 ml/mín.) var að meðaltali, sem bendir til einhvers virks útskilnaðar um nýru. Hvað varðar aðalumbrotsefnið voru gildi nýrnaúthreinsunar sambærileg við áætlaðan gaukulsíunarhraða. Í heild greindust 22% af gefnum geislavirkum skammti í hægðum, sem sýna þann hluta saxagliptín skammtsins sem skilst úr í galli og/eða af lyfi sem ekki hefur frásogast frá meltingarveginum.

Línulegt samband

C_{max} og AUC saxagliptíns og helsta umbrotsefnis þess jókst í réttu hlutfalli við skammt saxagliptíns. Ekki sást veruleg uppsöfnun saxagliptíns eða helsta umbrotsefnis þess við endurtekna skammta einu sinni á sólarhring við neinar skammtastærðir. Úthreinsun saxagliptíns og helsta umbrotsefnis þess var hvorki skammta- né tímaháð yfir 14 daga tímabil þar sem saxagliptín var gefið einu sinni á sólarhring í skömmtum á bilinu 2,5 mg til 400 mg.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Opin stakskammtarannsókn var gerð til þess að meta lyfjahvörf 10 mg skammts af saxagliptíni til inntöku hjá einstaklingum með mismunandi mikla langvinna skerðingu á nýrnastarfsemi í samanburði

við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Rannsóknin tók til sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi sem var flokkuð á grundvelli kreatínínúthreinsunar sem vægt (um það bil gauksúunarhraði ≥ 45 ml/mín. til < 90 ml/mín.), miðlungsmikið (um það bil gauksúunarhraði ≥ 30 til < 45 ml/mín.) eða verulega (um það bil gauksúunarhraði < 30 ml/mín.) skert nýrnastarfsemi. Útsetning fyrir saxagliptíni var 1,2, 1,4 og 2,1 sinnum hærri, talið í sömu röð, og útsetning fyrir BMS-510849 var 1,7, 2,9 og 4,5 sinnum hærri, talið í sömu röð, en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh Class A), í meðallagi mikla (Child-Pugh Class B) og verulega (Child-Pugh Class C) skerta lifrarstarfsemi var útsetning fyrir saxagliptíni 1,1, 1,4 og 1,8 sinnum meiri, talið í sömu röð, og útsetning fyrir BMS-510849 var 22%, 7% og 33% minni, talið í sömu röð, en hjá heilbrigðum einstaklingum.

Aldraðir (≥ 65 ára)

AUC gildi saxagliptíns var um 60% hærri hjá öldruðum sjúklingum (65-80 ára) en hjá ungum sjúklingum (18-40 ára). Þetta er ekki talið hafa klíniska þýðingu og er því ekki mælt með aðlögun skammta þessa lyfs á grundvelli aldurs eingöngu.

Metformín

Frásog

Eftir skammt til inntöku af metformíni næst hámarksþéttni í plasma (t_{max}) eftir 2,5 klst. Heildaraðgengi 500 mg metformíntöflu er um 50-60% hjá heilbrigðum einstaklingum. Eftir inntöku var ófrásogað magn sem fannst í hægðum 20-30%.

Eftir gjöf til inntöku er frásog metformíns mettanlegt og ófullkomið. Gengið er út frá að lyfjahlöndur metformínfrásogs séu ekki línuleg. Við venjulega skammta og skammtaáætlanir metformíns næst stöðug plasmáþéttni innan 24-48 klst. og er hún yfirleitt undir 1 $\mu\text{g/ml}$. Í klínískum samanburðarrannsóknum fór hámarksþéttni metformíns í plasma (C_{max}) ekki yfir 4 $\mu\text{g/ml}$, jafnvel við hámarksskammta.

Milliverkanir við fæðu

Matur dregur úr magni metformíns sem frásogast og seinkar frásogi lítillega. Eftir að 850 mg skammtur hafði verið gefinn varð vart við 40% lægri hámarksþéttni í plasma, 25% lækkun á AUC og 35 mín. lengri tíma þar til hámarksþéttni í plasma var náð. Ekki er vitað um klínískt vægi þessarar lækkunar.

Dreifing

Próteinbinding í plasma er hverfandi. Metformín fer inn í rauðu blóðkornin. Hámarks þéttni í blóði er lægri en hámarks þéttni í plasma og næst nokkurn veginn á sama tíma. Rauðu blóðkornin auka sennilega dreifingarými. Meðaldreifingarúmmál, V_d er á bilinu 63-276 l.

Umbrot

Metformín skilst óbreytt út í þvagi. Engin umbrotsefni hafa greinst í mönnum.

Brotthvarf

Nýrnaúthreinsun metformíns er > 400 ml/mín. og gefur það til kynna að metformín skiljist út með gauksúun og píplaseytingu. Eftir skammt til inntöku er sýnilegur lokahelmingunartími brotthvarfs um 6,5 klst. Sé nýrnastarfsemi skert minnkar nýrnaúthreinsun í hlutfalli við kreatínínúthreinsun og lengist því helmingunartími brotthvarfs sem leiðir til hækkaðra gilda metformíns í plasma.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Samhliðagjöf saxagliptíns og metformíns

Þriggja mánaða rannsókn á hundum og rannsóknir á þroska fósturvísis/fósturs hjá rottum og kaninum hafa verið gerðar á samsettri meðferð með saxagliptíni og metformíni.

Samhliðagjöf saxagliptíns og metformíns hjá ungafullum rottum og kaninum, þegar líffæramyndun átti sér stað, hafði ekki banvæn áhrif á fóstur eða vansköpunarvaldandi áhrif í hvorugri tegundinni þegar skammtar sem prófaðir voru ollu altækri útsetningu (AUC) allt að 100 og 10 sinnum hærri en ráðlagður skammtur hjá mönnum (RHD) (RHD: 5 mg saxagliptín og 2000 mg metformín), talið í sömu röð, hjá rottum; og 249 og 1,1 sinnum RHD hjá kaninum. Hjá rottum takmörkuðust minniháttar eiturverkanir á þroska við aukna tíðni á seinkaðri beinmyndun („wavy ribs“); tengdar eiturverkanir á móður takmörkuðust við 5-6% þyngdartap á meðgöngu á dögum 13 til 18, og tengda minnkun á fæðuinntöku hjá móður. Hjá kaninum þoldist samhliða gjöf illa hjá mörgum ungafullum kaninum og olli dauða, auknu hlutfalli dauðvona dýra eða fósturláti. En meðal þeirra mæðra sem lifðu og hægt var að skoða gotin, takmörkuðust eiturverkanir á móður við örlítið þyngdartap á meðgöngu á dögum 21 til 29; og tengdar eiturverkanir á þroska hjá þessum gotum takmörkuðust við 7% þyngdartap og lága tíðni af seinkaðri beinmyndun í tungubeini fósturs.

Þriggja mánaða rannsókn hjá hundum var gerð á samsettri meðferð með saxagliptíni og metformíni. Engar eiturverkanir af völdum samsettrar meðferðar sáust við AUC útsetningu 68 sinnum RHD fyrir saxagliptín og 1,5 sinnum RHD fyrir metformín.

Engar dýrarrannsóknir hafa verið gerðar á samsetningu lyfjanna í Komboglyze til að meta krabbameinsvaldandi áhrif, stökkbreytiáhrif eða skerðingu á frjósemi. Eftirfarandi upplýsingar fengust úr rannsóknum sem gerðar voru á hvoru um sig, saxagliptíni eða metformíni.

Saxagliptín

Hjá öpum (cynomolgus monkeys) olli saxagliptín afturkræfum breytingum á húð (hrúðri, sármyndunum og drepri) á útlimum (skotti, tám, pung og/eða nefi) við skammta ≥ 3 mg/kg/sólarhring. Mörk þess að húðbreytingarnar komi ekki fram (no effect level [NOEL]) eru 1 og 2 sinnum útsetning í mönnum fyrir saxagliptíni og helsta umbrotsefni þess, talið í sömu röð, við ráðlagðan 5 mg/sólarhring skammt fyrir menn (RHD).

Klínískt mikilvægi húðbreytinga er ekki þekkt en samsvarandi klínískar húðbreytingar hafa ekki sést hjá mönnum í klínískum rannsóknum á saxagliptíni.

Skýrt hefur verið frá ónæmistengdum atburðum, þ.e. minniháttar vefjastækkun í eitlavef án íferðar, hefur komið fram í milta, eitlum og beinmerg án afleiðinga, hjá öllum tegundum þar sem útsetning frá 7 sinnum meiri en RHD hefur verið prófuð.

Saxagliptín olli eiturverkunum í meltingarfærum hunda, þ.m.t. blóðugum/slímugum saur og garnakvilla við stærri skammta þar sem NOEL var 4 sinnum útsetning í mönnum fyrir saxagliptíni og 2 sinnum útsetning fyrir helsta umbrotsefnis þess við RHD.

Engar eiturverkanir á erfðaeefni af völdum saxagliptíns komu fram í hefðbundnum rannsóknum á eiturverkunum á erfðaeefni *in vitro* og *in vivo*. Engin hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif komu fram í tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í músum og rottum.

Eiturverkanir á frjósemi sáust hjá karlkyns og kvenkyns rottum við stóra skammta sem ollu greinilegum eiturverkunum. Engar vanskapanir áttu sér stað af völdum saxagliptíns hjá rottum og kaninum, óháð skammti. Við stóra skammta hjá rottum olli saxagliptín minnkaðri beinmyndun (seinkun á þroska) mjaðmagrindar hjá rottufóstrum og lægri þyngd fósturs (þar sem móðir varð fyrir eiturverkunum), þar sem NOEL var 303 sinnum útsetning í mönnum fyrir saxagliptíni og 30 sinnum útsetning fyrir helsta umbrotsefni þess við RHD. Hjá kaninum voru áhrif saxagliptíns takmörkuð við minniháttar breytingar á beinagrind sem greindust aðeins eftir skammta sem höfðu eiturverkanir á móðurina (NOEL 158 sinnum útsetning í mönnum fyrir saxagliptíni og 224 sinnum útsetning fyrir helsta umbrotsefnis þess við RHD). Í rannsókn á rottufóstrum fyrir og eftir fæðingu olli saxagliptín skertri fæðingarþyngd við skammta sem höfðu eiturverkanir á móðurina, þar sem NOEL var 488 sinnum útsetning í mönnum fyrir saxagliptíni og 45 sinnum útsetning fyrir helsta umbrotsefni þess við RHD. Áhrifin á líkamsþyngd afkvæmanna sáust fram á dag 92 eftir fæðingu hjá kvendýrum og dag 120 hjá karldýrum.

Metformín

Forklínískar um metformín benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Póvídón K30

Magnesíumsterat

Filmuhúð

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Pólývínýl alkóhól

Makrógól 3350

Títantvíoxíð (E171)

Talkúm (E553b)

Rautt járnnoxíð (E172)

Gult járnnoxíð (E172)

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Pólývínýl alkóhól

Makrógól 3350

Títantvíoxíð (E171)

Talkúm (E553b)

Gult járnnoxíð (E172)

Prentblek

Shellac

Indigo karmín állake (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/ál þynna.

Pakkningar með 14, 28, 56 og 60 filmuhúðuðum töflum í þynnum án rifgata.

Fjölpakkningar með 112 (2 pakkningar með 56) og 196 (7 pakkningar með 28) filmuhúðuðum töflum í þynnum án rifgata.

60x1 filmuhúðuð tafla í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/11/731/001 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/731/002 56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/731/003 60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/731/004 112 (2 pakkningar með 56) filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/731/005 196 (7 pakkningar með 28) filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/731/006 60x1 filmuhúðuð tafla
EU/1/11/731/013 14 filmuhúðaðar töflur

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/11/731/007 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/731/008 56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/731/009 60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/731/010 112 (2 pakkningar með 56) filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/731/011 196 (7 pakkningar með 28) filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/731/012 60x1 filmuhúðuð tafla
EU/1/11/731/014 14 filmuhúðaðar töflur

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. nóvember 2011.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. júlí 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
saxagliptín/metformín hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 2,5 mg af saxagliptíni (sem hýdróklóríð) og 850 mg af metformín hýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
Fjölpakkning: 112 (2 pakkningar með 56) filmuhúðaðar töflur
Fjölpakkning: 196 (7 pakkningar með 28) filmuhúðaðar töflur
60x1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/731/001 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/731/002 56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/731/003 60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/731/004 112 (2 pakkningar með 56) filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/731/005 196 (7 pakkningar með 28) filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/731/006 60x1 filmuhúðuð tafla
EU/1/11/731/013 14 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
saxagliptín/metformín hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 2,5 mg af saxagliptíni (sem hýdróklóríð) og 850 mg af metformín hýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

56 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja stakan.
28 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**13. LOTUNÚMER**

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR (RIFGATAÐAR/ÁN RIFGATA)
--

1. HEITI LYFS

Komboglyze 2,5 mg/850 mg töflur
saxagliptín/metformín HCl

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
saxagliptín/metformín hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 2,5 mg af saxagliptíni (sem hýdróklóríð) og 1.000 mg af metformín hýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
Fjölpakkning: 112 (2 pakkningar með 56) filmuhúðaðar töflur
Fjölpakkning: 196 (7 pakkningar með 28) filmuhúðaðar töflur
60x1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/731/007 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/731/008 56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/731/009 60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/731/010 112 (2 pakkningar með 56) filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/731/011 196 (7 pakkningar með 28) filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/731/012 60x1 filmuhúðuð tafla
EU/1/11/731/014 14 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur
saxagliptín/metformín hýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 2,5 mg af saxagliptíni (sem hýdróklóríð) og 1000 mg af metformín hýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

56 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja stakan.
28 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**13. LOTUNÚMER**

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR (RIFGATAÐAR/ÁN RIFGATA)
--

1. HEITI LYFS

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg töflur
saxagliptín/metformín HCl

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur saxagliptín/metformín hýdróklóríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Komboglyze og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Komboglyze
3. Hvernig nota á Komboglyze
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Komboglyze
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Komboglyze og við hverju það er notað

Þetta lyf inniheldur tvö mismunandi virk efni sem heita:

saxagliptín, tilheyrir flokki lyfja sem kallast DPP-4 hemlar (dípeptidýl peptídasa-4 hemlar), og metformín, tilheyrir flokki lyfja sem kallast biguanídar.

Þau tilheyra bæði lyfjaflokki sem kallast sykursýkilyf til inntöku.

Við hverju Komboglyze er notað

Þetta lyf er notað við tegund af sykursýki sem kallast „sykursýki af tegund 2“.

Hvernig Komboglyze verkar

Saxagliptín og metformín vinna saman að því að hafa stjórn á blóðsykrinum. Þau auka magn insúlíns eftir máltíð. Einnig draga þau úr syurmagninu sem líkaminn framleiðir sjálfur. Ásamt mataræði og hreyfingu stuðlar þetta að lækun blóðsykurs. Nota má þetta lyf eitt sér eða ásamt öðrum sykursýkilyfjum, þ.m.t. insúlíni.

Til að hafa stjórn á sykursýkinni þarf áfram að stunda hreyfingu og rétt mataræði, jafnvel þegar lyfið er notað. Því er mikilvægt að halda áfram að fylgja ráðleggingum læknisins eða hjúkrunarfræðings varðandi mataræði og hreyfingu.

2. Áður en byrjað er að nota Komboglyze

Ekki má nota Komboglyze

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir saxagliptíni, metformíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú hefur fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð við öðrum svipuðum lyfjum sem þú tekur til að hafa stjórn á blóðsykri.
Einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða geta verið:
 - Útbrot.
 - Upphleyptir rauðir flekkir í húð (ofsakláði).

- Þroti í andliti, vörum, tungu og hálsi sem getur valdið erfiðleikum við að anda eða kyngja.
Ef þú ert með þessi einkenni skaltu hætta að taka þetta lyf og hafa samband við lækinn eða hjúkrunarfræðing strax.
- Ef þú hefur einhvern tíman verið í sykursýkidái (diabetic coma).
- Ef þú ert með ómeðhöndlaða sykursýki, til dæmis með alvarlega blóðsykurshækkun (háan blóðsykur), ógleði, uppköst, niðurgang, hratt þyngdartap, mjólkursýrublóðsýringu (sjá „Hætta á mjólkursýrublóðsýringu“ hér á eftir) eða ketónblóðsýringu. Ketónblóðsýring er ástand þar sem efni sem kallast ketón safnast fyrir í blóði og geta leitt til fordás af völdum sykursýki. Einkennin eru m.a. magaverkur, hröð og djúp öndun, syfja eða óvenjuleg ávaxtalykt af andardrætti.
- Ef þú ert með verulega skerta nýrnastarfsemi eða lifrarsjúkdóm.
- Ef þú hefur nýlega fengið hjartaáfall eða ert með hjartabilun eða alvarlegar blóðrásartruflanir eða öndunarerfiðleika sem geta verið merki um hjartasjúkdóm.
- Ef þú ert með alvarlega sýkingu eða þjáist af vökvaskorti (hefur tapað miklum vökva úr líkamanum).
- Ef þú ert með barn á brjósti (sjá einnig „Meðganga og brjóstagjöf“).
- Ef þú neytir áfengis í óhófi (annaðhvort daglega eða öðru hvoru) (sjá kaflann „Komboglyze með áfengi“).

Ekki á að taka þetta lyf ef eitthvað af þessu á við. Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing áður en þetta lyf er tekið ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur:

Hætta á mjólkursýrublóðsýringu

Komboglyze getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir, en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring, einkum ef nýrun starfa ekki eðlilega. Hættan á að fá mjólkursýrublóðsýringu eykst einnig þegar um er að ræða ómeðhöndlaða sykursýki, alvarlegar sýkingar, langvarandi föstu eða neyslu áfengis, vökvaskort (sjá nánari upplýsingar hér á eftir), lifrarsjúkdóma og hvers kyns heilsufarsvandamál þar sem hluti líkamans verður fyrir súrefnissskorti (svo sem við bráðan alvarlegan hjartasjúkdóm).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu leita ráða hjá læknum.

Hættu að taka Komboglyze í stuttan tíma ef þú ert með sjúkdóm sem tengja má við vökvaskort (verulegt tap á líkamsvökvum) svo sem svæsin uppköst, niðurgangur, hiti, mikil útsetning fyrir hita eða ef þú drekkur minni vökva en venjulega. Leitaðu ráða hjá læknum.

Hættu að taka Komboglyze og hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú færð einhver einkenni mjólkursýrublóðsýringar, þar sem þetta ástand getur leitt til dás.

Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru m.a.:

- uppköst
- magaverkur (kviðverkur)
- sinadráttur
- almenn vanlíðunartilfinning og mikil þreyta
- öndunarerfiðleikar
- lækkaður líkamshiti og hjartsláttur.

Mjólkursýrublóðsýring er neyðarástand sem verður að meðhöndla á sjúkrahúsi.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn til að fá frekari leiðbeiningar

- Ef þú ert með þekktan arfgengan sjúkdóm sem hefur áhrif á hvatbera (orkuframleiðandi þættir í frumum) eins og MELAS heilkenni (hvatberaheilakvilli ásamt mjólkursýrublóðsýringu og köstum sem líkjast heilablóðfalli) eða MIDD (sykursýki ásamt heyrnarleysi sem erfist frá móður).
- Ef þú færð einhver af þessum einkennum eftir að þú byrjar að nota metformín: flog, skerta vitræna getu, erfiðleika við líkamshreyfingar, einkenni sem benda til taugaskemmda (t.d. verk eða dofa), mígreni og heyrnarleysi.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Komboglyze er notað:

- Ef þú ert með sykursýki af tegund 1 (líkaminn framleiðir ekki insúlín). Ekki á að nota þetta lyf til að meðhöndla þennan sjúkdóm.
- Ef þú ert með eða hefur verið með sjúkdóm í brisi.
- Ef þú notar insúlín eða sykursýkilyf sem kallast „súlfónýlúrealyf“ gæti læknirinn minnkað skammtinn af insúlíni eða súlfónýlúrealyfinu þegar annað hvort þeirra er tekið samhliða þessu lyfi, til þess að fyrirbyggja blóðsykursfall.
- Ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð fyrir einhverju öðru lyfi sem þú hefur tekið til þess að ná stjórn á blóðsykrinum.
- Ef þú ert með sjúkdóm eða tekur lyf sem minnka mótstöðu gegn sýkingum.
- Ef þú hefur verið með hjartabilun eða ert með aðra áhættuþætti hjartabilunar, t.d. nýrakvilla. Læknirinn segir þér frá einkennum hjartabilunar. Ef einhver einkennanna koma fram skaltu hafa strax samband við læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing. Einkennin geta verið, en takmarkast ekki við, aukin mæði, hröð þyngdaraukning og bjúgur í fótum.

Ef þú þarft að fara í stóra skurðaðgerð verðurðu að hætta að taka Komboglyze meðan hún fer fram og í einhvern tíma eftir aðgerðina. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Komboglyze.

Sykursýkitengdar húðbreytingar eru algengur fylgikvilli sykursýki. Útbrot hafa komið fram þegar saxagliptín og sum sykursýkilyf í sama flokki og saxagliptín eru notuð. Ráðlagt er að þú fylgir þeim fyrirmælum sem læknirinn eða hjúkrunarfræðingar hafa gefið þér varðandi umhirðu húðar og fóta. Hafðu samband við læknum ef þú færð húðblöðrur, þar sem slíkt gæti verið einkenni kvilla sem kallast bólublöðrusóttarlíki. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að nota Komboglyze.

Hafðu samband við læknum eða lyfjafræðing áður en þetta lyf er tekið ef eitthvað af ofantöldu á við þig eða ef þú ert ekki viss.

Nýrnarannsóknir og eftirlit

Meðan á meðferð með lyfinu stendur mun læknirinn athuga nýrnastarfsemina að minnsta kosti einu sinni á ári eða oftár ef þú ert í hópi aldraðra og/eða ef nýrnastarfsemi þín fer versnandi.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Komboglyze hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Ekki er vitað um öryggi og verkun lyfsins þegar það er notað hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Komboglyze

Ef þú þarft að fá inndælingu með skuggaefni sem inniheldur jöð í blóðrásina, til dæmis í tengslum við röntgenmyndatöku eða skönnun, verðurðu að hætta að taka Komboglyze fyrir inndælinguna eða þegar hún er framkvæmd. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Komboglyze.

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Hugsanlega er þörf á fleiri rannsóknum á blóðsykri og nýrnastarfsemi, eða læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum af Komboglyze. Það er sérstaklega mikilvægt að nefna eftirfarandi:

- cimetidin, lyf notað við magakvillum.
- ketoconazol sem er notað við sveppasýkingum.
- berkjuvíkkandi lyf (beta-2 örvar) sem eru notuð við astma.
- diltiazem sem er notað við of háum blóðþrýstingi.
- rifampicín, sýklalyf við sýkingum eins og t.d. berklum.
- barksterar sem eru notaðir við bólgu í sjúkdómum eins og astma og liðagigt.
- carbamazepin, phenobarbital eða fenýtóín sem eru notuð til að draga úr köstum (flogum) eða við langvarandi verkjum.
- lyf sem auka þvagmyndun (þvagræsilyf).
- lyf notuð til meðferðar við verkjum og bólgu (bólgueyðandi verkjalyf og COX-2-hemlar, svo sem íbuprofén og celecoxib).

- ákveðin lyf til meðferðar við háum blóðþrýstingi (ACE-hemlar og angíótensín II-viðtakablokkar).

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing áður en þetta lyf er tekið ef eitthvað af ofantöldu á við þig eða ef þú ert ekki viss.

Notkun Komboglyze með áfengi

Forðast skal óhóflega neyslu áfengis meðan Komboglyze er tekið þar sem það getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kaflann „Varðarorð og varúðarreglur“).

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki nota þetta lyf ef þú ert barnshafandi eða gætir orðið barnshafandi. Það er vegna þess að það getur haft áhrif á barnið.

Ekki nota þetta lyf ef þú ert með barn á brjósti eða ráðgerir að vera með barn á brjósti. Það er vegna þess að metformín berst yfir í brjóstamjólki í litlu magni.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Saxaglíptín og metformín hafa óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Of lágur blóðsykur getur haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla eða vinnu þar sem þú þarft að hafa örugga fótfestu, og hætta er á of lágum blóðsykri þegar lyfið er tekið samhliða lyfjum sem vitað er að valda of lágum blóðsykri, eins og insúlíni og súlfónýlúrealyfi.

3. Hvernig nota á Komboglyze

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ef lækinn ávísar þessu lyfi ásamt súlfónýlúrealyfi eða insúlíni, mundu eftir því að nota það lyf eins og lækinn hefur mælt fyrir um, til þess að ná sem bestum árangri fyrir heilsuna.

Hversu mikið á að taka

- Magn þessa lyfs sem þú átt að taka fer eftir ástandi þínu og þeim skömmtum sem þú þegar tekur af metformíni og/eða stökum töflum af saxaglíptíni og metformíni. Lækinn mun segja þér nákvæmlega hvaða skammt af þessu lyfi þú átt að taka.
- Ráðlagður skammtur er ein tafla tvisvar á sólarhring.

Lækinn kann að ávísa minni skammti ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi.

Hvernig skal taka lyfið

- Taktu lyfið inn um munn.
- Taktu lyfið með mat til að minnka líkur á óþægindum í maga.

Mataræði og hreyfing

Til að hafa stjórn á sykursýkinni þarftu að halda áfram á mataræði þínu og stunda hreyfingu, jafnvel meðan þú tekur þetta lyf. Því er mikilvægt að þú fylgir ráðleggingum læknisins eða hjúkrunarfræðings varðandi mataræði og hreyfingu. Sérstaklega er mikilvægt að þú haldir áfram á mataræði þínu meðan á töku þessa lyfs stendur ef þú ert á sérstöku þyngdarstjórnunarmataræði fyrir sykursjúka.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu strax samband við lækinn eða farðu á sjúkrahús ef tekinn er stærri skammtur af Komboglyze en mælt er fyrir um. Hafðu lyfið meðferðis.

Ef gleymist að taka Komboglyze

- Ef þú gleymir skammti af þessu lyfi, skaltu taka hann eins fljótt og þú getur. Ef komið er að næsta skammti, skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og halda áfram að taka lyfið eins og venjulega.
- Ekki á að tvöfalda skammt af þessu lyfi til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Komboglyze

Haltu áfram að taka þetta lyf þar til lækjirinn segir þér að hætta. Þetta er til að hjálpa þér að halda stjórn á blóðsykrinum.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þú skalt stöðva notkun Komboglyze og hafa samstundis samband við lækni ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

- **Mjólkursýrublóðsýring**, Komboglyze getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum), en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Ef þú færð þessa aukaverkun skaltu **hætta að taka Komboglyze og hafa tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús**, þar sem mjólkursýrublóðsýring getur leitt til dás.
- **Miklir og viðvarandi verkir í kvið** (maga) sem gætu leitt yfir í bak, sem og ógleði og uppköst, þar sem þetta gætu verið einkenni brisbólgu.

Þú skalt hringja í lækinn ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkun:

- miklir liðverkir

Aðrar aukaverkanir af völdum Komboglyze eru:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- verkir í vöðvum
- ógleði eða meltingartruflanir
- sýking í þvaggfærum
- sýking í efri hluta öndunarvegna
- bólga í nefi eða koki eins og í kvefi eða hálsbólgu
- bólga í maga eða þörmum, stundum af völdum sýkinga (maga- og garnabólga)
- sýking í kinnholum, stundum ásamt eymslum og þrýstingi í kinnum og aftan við augu (skútabólga)
- vindgangur
- sundl
- syfja (þreyta)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- verkir í liðum
- erfiðleikar við að ná eða viðhalda stinningu

Aukaverkanir sem komið hafa fram þegar saxagliptín er tekið eitt sér:

Algengar

- sundl
- syfja (þreyta)

Aukaverkanir sem komið hafa fram þegar saxagliptín er tekið eitt sér eða í samsettri meðferð:

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- hægðatregða

- blöðrumyndun í húð (bólublöðrusóttarlíki)

Hjá sumum sjúklingum hefur komið fram fækkun einnar gerðar af hvítum blóðkornum (eítílfrumna) í blóðprufum þegar saxaglíptín var notað eitt sér eða samhliða öðrum lyfjum. Að auki hafa sumir sjúklingar greint frá útbrotum og húðviðbrögðum (ofnæmi) meðan á töku saxaglíptíns stendur.

Eftir markaðssetningu saxaglíptíns hefur verið greint frá fleiri aukaverkunum, m.a. alvarlegum ofnæmisviðbrögðum (bráðafnæmi), og þrota í andliti, vörum, tungu og koki, sem geta valdið erfiðleikum við öndun eða að kyngja. Ef þú færð ofnæmisviðbrögð skaltu hætta að taka þetta lyf og hafa strax samband við lækinn. Læknirinn gæti ávísað lyfi við ofnæmisviðbrögðunum og öðru lyfi við sykursýkinni.

Aukaverkanir sem komið hafa fram þegar metformín er tekið eitt sér:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ógleði, uppköst
- niðurgangur eða magaverkur
- lystarleysi

Algengar

- málmbragð í munni
- lækkuð eða lág gildi B₁₂-vítamíns í blóði (meðal einkenna geta verið mikil þreyta, aum og rauð tunga (tungubólga), náladofi og fól eða gulleit húð). Læknirinn mun láta framkvæma rannsóknir til að komast að því hvað veldur þessum einkennum, þar sem sum þeirra geta einnig stafað af sykursýkinni eða öðrum ótengdum kvillum.

Koma örsjaldan fyrir

- lifrarsjúkdómur (lifrabólga)
- roði í húð (útbrot) eða kláði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Komboglyze

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við skemmdir eða umbúðirnar bera þess merki að átt hafi verið við þær.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Komboglyze inniheldur

Virku innihaldsefnin eru saxaglyptín og metformín hýdróklóríð. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg af saxaglyptíni (sem hýdróklóríð) og 850 mg af metformín hýdróklóríði.

Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru:

- Töflukjarni: póvídón K30, magnesíumsterat.
- Filmuhúð: pólývínýl alkóhól, makrógól 3350, títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), rautt járnoxíð (E172), gult járnoxíð (E172).
- Prentblek: shellac, indigo karmín állake (E132).

Lýsing á útliti Komboglyze og pakkningastærðir

- Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur („töflur“) eru ljósbrúnar til brúnar og kringlóttar með „2.5/850“ prentað á aðra hliðina og „4246“ á hina hliðina, með bláu bleki.
- Komboglyze er í álpynnum. Pakkningastærðir eru 14, 28, 56 og 60 filmuhúðaðar töflur í þynnum án rifgata, fjölpakkningar með 112 (2 pakkningar með 56) og 196 (7 pakkningar með 28) filmuhúðuðum töflum í þynnum án rifgata og 60x1 filmuhúðaðri töflu í rifgataðri stakskammtaþynnu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
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

Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmuhúðaðar töflur saxagliptín/metformín hýdróklóríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Komboglyze og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Komboglyze
3. Hvernig nota á Komboglyze
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Komboglyze
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Komboglyze og við hverju það er notað

Þetta lyf inniheldur tvö mismunandi virk efni sem heita:

saxagliptín, tilheyrir flokki lyfja sem kallast DPP-4 hemlar (dípeptidýl peptídasa-4 hemlar), og metformín, tilheyrir flokki lyfja sem kallast biguanídar.

Þau tilheyra bæði lyfjaflokki sem kallast sykursýkilyf til inntöku.

Við hverju Komboglyze er notað

Þetta lyf er notað við tegund af sykursýki sem kallast „sykursýki af tegund 2“.

Hvernig Komboglyze verkar

Saxagliptín og metformín vinna saman að því að hafa stjórn á blóðsykrinum. Þau auka magn insúlíns eftir máltíð. Einnig draga þau úr syurmagninu sem líkaminn framleiðir sjálfur. Ásamt mataræði og hreyfingu stuðlar þetta að lækun blóðsykurs. Nota má þetta lyf eitt sér eða ásamt öðrum sykursýkilyfjum, þ.m.t. insúlíni.

Til að hafa stjórn á sykursýkinni þarf áfram að stunda hreyfingu og rétt mataræði, jafnvel þegar lyfið er notað. Því er mikilvægt að halda áfram að fylgja ráðleggingum læknisins eða hjúkrunarfræðings varðandi mataræði og hreyfingu.

2. Áður en byrjað er að nota Komboglyze

Ekki má nota Komboglyze

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir saxagliptíni, metformíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú hefur fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð við öðrum svipuðum lyfjum sem þú tekur til að hafa stjórn á blóðsykri.
Einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða geta verið:
 - Útbrot.
 - Upphleyptir rauðir flekkir í húð (ofsakláði).

- Þroti í andliti, vörum, tungu og hálsi sem getur valdið erfiðleikum við að anda eða kyngja.
Ef þú ert með þessi einkenni skaltu hætta að taka þetta lyf og hafa samband við lækinn eða hjúkrunarfræðing strax.
- Ef þú hefur einhvern tíman verið í sykursýkidái (diabetic coma).
- Ef þú ert með ómeðhöndlaða sykursýki, til dæmis með alvarlega blóðsykurshækkun (háan blóðsykur), ógleði, uppköst, niðurgang, hratt þyngdartap, mjólkursýrublóðsýringu (sjá „Hætta á mjólkursýrublóðsýringu“ hér á eftir) eða ketónblóðsýringu. Ketónblóðsýring er ástand þar sem efni sem kallast ketón safnast fyrir í blóði og geta leitt til fordás af völdum sykursýki. Einkennin eru m.a. magaverkur, hröð og djúp öndun, syfja eða óvenjuleg ávaxtalykt af andardrætti.
- Ef þú ert með verulega skerta nýrnastarfsemi eða lifrarsjúkdóm.
- Ef þú hefur nýlega fengið hjartaáfall eða ert með hjartabilun eða alvarlegar blóðrásartruflanir eða öndunarerfiðleika sem geta verið merki um hjartasjúkdóm.
- Ef þú ert með alvarlega sýkingu eða þjáist af vökvaskorti (hefur tapað miklum vökva úr líkamanum).
- Ef þú ert með barn á brjósti (sjá einnig „Meðganga og brjóstagjöf“).
- Ef þú neytir áfengis í óhófi (annaðhvort daglega eða öðru hvoru) (sjá kaflann „Komboglyze með áfengi“).

Ekki á að taka þetta lyf ef eitthvað af þessu á við. Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing áður en þetta lyf er tekið ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur:

Hætta á mjólkursýrublóðsýringu

Komboglyze getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir, en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring, einkum ef nýrun starfa ekki eðlilega. Hættan á að fá mjólkursýrublóðsýringu eykst einnig þegar um er að ræða ómeðhöndlaða sykursýki, alvarlegar sýkingar, langvarandi föstu eða neyslu áfengis, vökvaskort (sjá nánari upplýsingar hér á eftir), lifrarsjúkdóma og hvers kyns heilsufarsvandamál þar sem hluti líkamans verður fyrir súrefnissskorti (svo sem við bráðan alvarlegan hjartasjúkdóm).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu leita ráða hjá læknum.

Hættu að taka Komboglyze í stuttan tíma ef þú ert með sjúkdóm sem tengja má við vökvaskort (verulegt tap á líkamsvökvum) svo sem svæsin uppköst, niðurgangur, hiti, mikil útsetning fyrir hita eða ef þú drekkur minni vökva en venjulega. Leitaðu ráða hjá læknum.

Hættu að taka Komboglyze og hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú færð einhver einkenni mjólkursýrublóðsýringar, þar sem þetta ástand getur leitt til dás.

Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru m.a.:

- uppköst
- magaverkur (kviðverkur)
- sinadráttur
- almenn vanlíðunartilfinning og mikil þreyta
- öndunarerfiðleikar
- lækkaður líkamshiti og hjartsláttur.

Mjólkursýrublóðsýring er neyðarástand sem verður að meðhöndla á sjúkrahúsi.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn til að fá frekari leiðbeiningar

- Ef þú ert með þekktan arfgengan sjúkdóm sem hefur áhrif á hvatbera (orkuframleiðandi þættir í frumum) eins og MELAS heilkenni (hvatberaheilakvilli ásamt mjólkursýrublóðsýringu og köstum sem líkjast heilablóðfalli) eða MIDD (sykursýki ásamt heyrnarleysi sem erfist frá móður).
- Ef þú færð einhver af þessum einkennum eftir að þú byrjar að nota metformín: flog, skerta vitræna getu, erfiðleika við líkamshreyfingar, einkenni sem benda til taugaskemmda (t.d. verk eða dofa), mígreni og heyrnarleysi.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Komboglyze er notað:

- Ef þú ert með sykursýki af tegund 1 (líkaminn framleiðir ekki insúlín). Ekki á að nota þetta lyf til að meðhöndla þennan sjúkdóm.
- Ef þú ert með eða hefur verið með sjúkdóm í brisi.
- Ef þú notar insúlín eða sykursýkilyf sem kallast „súlfónýlúrealyf“ gæti læknirinn minnkað skammtinn af insúlíni eða súlfónýlúrealyfinu þegar annað hvort þeirra er tekið samhliða þessu lyfi, til þess að fyrirbyggja blóðsykursfall.
- Ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð fyrir einhverju öðru lyfi sem þú hefur tekið til þess að ná stjórn á blóðsykrinum.
- Ef þú ert með sjúkdóm eða tekur lyf sem minnka mótstöðu gegn sýkingum.
- Ef þú hefur verið með hjartabilun eða ert með aðra áhættuþætti hjartabilunar, t.d. nýrakvilla. Læknirinn segir þér frá einkennum hjartabilunar. Ef einhver einkennanna koma fram skaltu hafa strax samband við læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing. Einkennin geta verið, en takmarkast ekki við, aukin mæði, hröð þyngdaraukning og bjúgur í fótum.

Ef þú þarft að fara í stóra skurðaðgerð verðurðu að hætta að taka Komboglyze meðan hún fer fram og í einhvern tíma eftir aðgerðina. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Komboglyze.

Sykursýkitengdar húðbreytingar eru algengur fylgikvilli sykursýki. Útbrot hafa komið fram þegar saxagliptín og sum sykursýkilyf í sama flokki og saxagliptín eru notuð. Ráðlagt er að þú fylgir þeim fyrirmælum sem læknirinn eða hjúkrunarfræðingar hafa gefið þér varðandi umhirðu húðar og fóta. Hafðu samband við læknum ef þú færð húðblöðrur, þar sem slíkt gæti verið einkenni kvilla sem kallast bólublöðrusóttarlíki. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að nota Komboglyze.

Hafðu samband við læknum eða lyfjafræðing áður en þetta lyf er tekið ef eitthvað af ofantöldu á við þig eða ef þú ert ekki viss.

Nýrnarannsóknir og eftirlit

Meðan á meðferð með lyfinu stendur mun læknirinn athuga nýrnastarfsemina að minnsta kosti einu sinni á ári eða oftari ef þú ert í hópi aldraðra og/eða ef nýrnastarfsemi þín fer versnandi.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Komboglyze hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Ekki er vitað um öryggi og verkun lyfsins þegar það er notað hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Komboglyze

Ef þú þarft að fá inndælingu með skuggaefni sem inniheldur jöð í blóðrásina, til dæmis í tengslum við röntgenmyndatöku eða skönnun, verðurðu að hætta að taka Komboglyze fyrir inndælinguna eða þegar hún er framkvæmd. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Komboglyze.

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Hugsanlega er þörf á fleiri rannsóknum á blóðsykri og nýrnastarfsemi, eða læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum af Komboglyze. Það er sérstaklega mikilvægt að nefna eftirfarandi:

- cimetidin, lyf notað við magakvillum.
- ketoconazol sem er notað við sveppasýkingum.
- berkjuvíkkandi lyf (beta-2 örvar) sem eru notuð við astma.
- diltiazem sem er notað við of háum blóðþrýstingi.
- rifampicín, sýklalyf við sýkingum eins og t.d. berklum.
- barksterar sem eru notaðir við bólgu í sjúkdómum eins og astma og liðagigt.
- carbamazepin, phenobarbital eða fenýtóín sem eru notuð til að draga úr köstum (flogum) eða við langvarandi verkjum.
- lyf sem auka þvagmyndun (þvagræsilyf).
- lyf notuð til meðferðar við verkjum og bólgu (bólgueyðandi verkjalyf og COX-2-hemlar, svo sem íbuprofén og celecoxib).

- ákveðin lyf til meðferðar við háum blóðþrýstingi (ACE-hemlar og angíótensín II-viðtakablokkar).

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing áður en þetta lyf er tekið ef eitthvað af ofantöldu á við þig eða ef þú ert ekki viss.

Notkun Komboglyze með áfengi

Forðast skal óhóflega neyslu áfengis meðan Komboglyze er tekið þar sem það getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki nota þetta lyf ef þú ert barnshafandi eða gætir orðið barnshafandi. Það er vegna þess að það getur haft áhrif á barnið.

Ekki nota þetta lyf ef þú ert með barn á brjósti eða ráðgerir að vera með barn á brjósti. Það er vegna þess að metformín berst yfir í brjóstamjólk í litlu magni.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Saxaglíptín og metformín hafa óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Of lágur blóðsykur getur haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla eða vinnu þar sem þú þarft að hafa örugga fótfestu, og hætta er á of lágum blóðsykri þegar lyfið er tekið samhliða lyfjum sem vitað er að valda of lágum blóðsykri, eins og insúlíni og súlfónýlúrealýfi.

3. Hvernig nota á Komboglyze

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ef lækinn ávísar þessu lyfi ásamt súlfónýlúrealýfi eða insúlíni, mundu eftir því að nota það lyf eins og lækinn hefur mælt fyrir um, til þess að ná sem bestum árangri fyrir heilsuna.

Hversu mikið á að taka

- Magn þessa lyfs sem þú átt að taka fer eftir ástandi þínu og þeim skömmtum sem þú þegar tekur af metformíni og/eða stökum töflum af saxaglíptíni og metformíni. Lækinn mun segja þér nákvæmlega hvaða skammt af þessu lyfi þú átt að taka.
- Ráðlagður skammtur er ein tafla tvisvar á sólarhring.

Lækinn kann að ávísa minni skammti ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi.

Hvernig skal taka lyfið

- Taktu lyfið inn um munn.
- Taktu lyfið með mat til að minnka líkur á óþægindum í maga.

Mataræði og hreyfing

Til að hafa stjórn á sykursýkinni þarftu að halda áfram á mataræði þínu og stunda hreyfingu, jafnvel meðan þú tekur þetta lyf. Því er mikilvægt að þú fylgir ráðleggingum læknisins eða hjúkrunarfræðings varðandi mataræði og hreyfingu. Sérstaklega er mikilvægt að þú haldir áfram á mataræði þínu meðan á töku þessa lyfs stendur ef þú ert á sérstöku þyngdarstjórnunarmataræði fyrir sykursjúka.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu strax samband við lækinn eða farðu á sjúkrahús ef tekinn er stærri skammtur af Komboglyze en mælt er fyrir um. Hafðu lyfið meðferðis.

Ef gleymist að taka Komboglyze

- Ef þú gleymir skammti af þessu lyfi, skaltu taka hann eins fljótt og þú getur. Ef komið er að næsta skammti, skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og halda áfram að taka lyfið eins og venjulega.
- Ekki á að tvöfalda skammt af þessu lyfi til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Komboglyze

Haltu áfram að taka þetta lyf þar til lækinn segir þér að hætta. Þetta er til að hjálpa þér að halda stjórn á blóðsykrinum.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þú skalt stöðva notkun Komboglyze og hafa samstundis samband við lækni ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

- **Mjólkursýrublóðsýring**, Komboglyze getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum), en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Ef þú færð þessa aukaverkun skaltu **hætta að taka Komboglyze og hafa tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús**, þar sem mjólkursýrublóðsýring getur leitt til dás.
- **Miklir og viðvarandi verkir í kvið** (maga) sem gætu leitt yfir í bak, sem og ógleði og uppköst, þar sem þetta gætu verið einkenni brisbólgu.

Þú skalt hringja í lækinn ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkun:

- miklir liðverkir

Aðrar aukaverkanir af völdum Komboglyze eru:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- verkir í vöðvum
- ógleði eða meltingartruflanir
- sýking í þvágfærum
- sýking í efri hluta öndunarvegna
- bólga í nefi eða koki eins og í kvefi eða hálsbólgu
- bólga í maga eða þörmum, stundum af völdum sýkingar (maga- og garnabólga)
- sýking í kinnholum, stundum ásamt eymslum og þrýstingi í kinnum og aftan við augu (skútabólga)
- vindgangur
- sundl
- syfja (þreyta)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- verkir í liðum
- erfiðleikar við að ná eða viðhalda stinningu

Aukaverkanir sem komið hafa fram þegar saxagliptín er tekið eitt sér:

Algengar

- sundl
- syfja (þreyta)

Aukaverkanir sem komið hafa fram þegar saxagliptín er tekið eitt sér eða í samsettri meðferð:

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- hægðatregða

- blöðrumyndun í húð (bólublöðrusóttarlíki)

Hjá sumum sjúklingum hefur komið fram fækkun einnar gerðar af hvítum blóðkornum (eítílfrumna) í blóðprufum þegar saxaglíptín var notað eitt sér eða samhliða öðrum lyfjum. Að auki hafa sumir sjúklingar greint frá útbrotum og húðviðbrögðum (ofnæmi) meðan á töku saxaglíptíns stendur.

Eftir markaðssetningu saxaglíptíns hefur verið greint frá fleiri aukaverkunum, m.a. alvarlegum ofnæmisviðbrögðum (bráðafnæmi), og þrota í andliti, vörum, tungu og koki, sem geta valdið erfiðleikum við öndun eða að kyngja. Ef þú færð ofnæmisviðbrögð skaltu hætta að taka þetta lyf og hafa strax samband við lækinn. Læknirinn gæti ávísað lyfi við ofnæmisviðbrögðunum og öðru lyfi við sykursýkinni.

Aukaverkanir sem komið hafa fram þegar metformín er tekið eitt sér:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ógleði, uppköst
- niðurgangur eða magaverkur
- lystarleysi

Algengar

- málmbragð í munni
- lækkuð eða lág gildi B₁₂-vítamíns í blóði (meðal einkenna geta verið mikil þreyta, aum og rauð tunga (tungubólga), náladofi og fól eða gulleit húð). Læknirinn mun láta framkvæma rannsóknir til að komast að því hvað veldur þessum einkennum, þar sem sum þeirra geta einnig stafað af sykursýkinni eða öðrum ótengdum kvillum.

Koma örsjaldan fyrir

- lifrarsjúkdómur (lifrabólga)
- roði í húð (útbrot) eða kláði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Komboglyze

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við skemmdir eða umbúðirnar bera þess merki að átt hafi verið við þær.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Komboglyze inniheldur

Virku innihaldsefnin eru saxaglíptín og metformín hýdróklóríð. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg af saxaglíptíni (sem hýdróklóríð) og 1.000 mg af metformín hýdróklóríði.

Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru:

- Töflukjarni: póvídón K30, magnesíumsterat.
- Filmuhúð: pólývínýl alkóhól, makrógól 3350, títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), gult járnnoxíð (E172).
- Prentblek: shellac, indigo karmín állake (E132).

Lýsing á útliti Komboglyze og pakkningastærðir

- Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur („töflur“) eru fölgular til ljósgular og sporöskjulaga með „2.5/1000“ prentað á aðra hliðina og „4247“ á hina hliðina, með bláu bleki.
- Komboglyze er í álpynnum. Pakkningastærðir eru 14, 28, 56 og 60 filmuhúðaðar töflur í þynnum án rifgata, fjölpakkningar með 112 (2 pakkningar með 56) og 196 (7 pakkningar með 28) filmuhúðuðum töflum í þynnum án rifgata og 60x1 filmuhúðaðri töflu í rifgataðri stakskammtaþynnu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
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

Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.