

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter  
Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hver tablett inneholder 2,5 mg saksagliptin (som hydroklorid) og 850 mg metforminhydroklorid.

### Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 2,5 mg saksagliptin (som hydroklorid) og 1000 mg metforminhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

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

Lys brune til brune, bikonvekse, runde, filmdrasjerte tabletter trykket med "2.5/850" på én side og "4246" trykket på den andre siden med blå skrift.

### Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

Blekt gule til lysegule, bikonvekse, ovale, filmdrasjerte tabletter med "2,5/1000" trykket på én side og "4247" trykket på den andre siden med blå skrift.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Komboglyze er indisert hos voksne pasienter med type 2 diabetes mellitus som et supplement til diett og fysisk aktivitet for å bedre glykemisk kontroll:

- hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med den maksimalt tolererte dosen av metformin alene.
- i kombinasjon med andre legemidler til behandling av diabetes, inkludert insulin, hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med metformin og disse legemidlene (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgjengelige data vedrørende ulike kombinasjoner).
- hos pasienter som allerede behandles med kombinasjonen av saksagliptin og metformin som separate tabletter.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

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

#### For pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med maksimalt tolerert dose metforminmonoterapi

Pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med metformin alene bør få en dose med dette legemidlet tilsvarende en total daglig dose på 5 mg saksagliptin, dosert som 2,5 mg to ganger daglig pluss dosen med metformin som allerede er tatt.

For pasienter som bytter fra separate tabletter med saksagliptin og metformin

Pasienter som bytter fra separate tabletter med saksagliptin og metformin bør få dosene med saksagliptin og metformin som allerede er tatt.

For pasienter som ikke kontrolleres tilstrekkelig på dobbel kombinasjonsterapi med insulin og metformin, eller pasienter som kontrolleres på trippel kombinasjonsterapi med insulin og metformin pluss saksagliptin som separate tabletter

Dosen av dette legemidlet skal tilføre saksagliptin 2,5 mg to ganger daglig (5 mg total daglig dose) og en dose metformin tilsvarende dosen som allerede tas. Når dette legemidlet brukes i kombinasjon med insulin, kan en lavere dose insulin være nødvendig for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4).

For pasienter som ikke kontrolleres tilstrekkelig på kombinasjonsterapi med metformin og et sulfonylureapreparat, eller pasienter som bytter fra trippelbehandling med saksagliptin, metformin og et sulfonylurea som separate tabletter

Dosen av dette legemidlet skal tilføre saksagliptin 2,5 mg to ganger daglig (5 mg total daglig dose) og en dose metformin tilsvarende dosen som allerede tas. Når dette legemidlet brukes i kombinasjon med et sulfonylureapreparat, kan en lavere dose med sulfonylureapreparatet være nødvendig for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4).

For pasienter som ikke kontrolleres tilstrekkelig på dobbel kombinasjonsterapi med dapagliflozin og metformin, eller for pasienter som går over fra trippel-kombinasjonsterapi med saksagliptin, metformin og dapagliflozin, tatt som separate tabletter

Dosen av dette legemidlet skal tilføre saksagliptin 2,5 mg to ganger daglig (5 mg total daglig dose), og en dose metformin tilsvarende dosen som allerede tas.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke anbefalt hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon (GFR 60-89 ml/min).

GFR bør måles før oppstart av behandling med metforminholdige preparater og deretter minst én gang per år. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre, bør nyrefunksjonen undersøkes hyppigere, f.eks. hver 3.-6. måned. Den maksimale daglige dosen av metformin bør helst fordeles på 2-3 daglige doser. Faktorer som kan øke risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), bør vurderes før man overveier å igangsette behandling med metformin hos pasienter med GFR < 60 ml/min.

Dersom ingen passende styrke av Komboglyze er tilgjengelig, bør enkeltkomponenter brukes i stedet for fastdose-kombinasjonen.

**Tabell 1 Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon**

GFR ml/min	Metformin	Saksagliptin
60-89	Maksimal daglig dose er 3000 mg. Dosereduksjon kan vurderes i forhold til sviktende nyrefunksjon.	Maksimal total daglig dose er 5 mg.
45-59	Maksimal daglig dose er 2000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	Maksimal total daglig dose er 5 mg.
30-44	Maksimal daglig dose er 1000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	Maksimal total daglig dose er 2,5 mg.
< 30	Metformin er kontraindisert.	Maksimal total daglig dose er 2,5 mg.

Nedsatt leverfunksjon

Dette legemidlet skal ikke brukes av pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, og 4.5).

### *Eldre (≥65 år)*

Da metformin og saksagliptin blir utskilt i nyrene, bør dette legemidlet brukes med forsiktighet hos eldre personer. Kontroll av nyrefunksjonen er nødvendig for å hindre metforminassosiert melkesyreacidose, særlig hos eldre (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av dette legemidlet hos barn og ungdom fra nyfødt til < 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Komboglyze bør gis to ganger daglig sammen med måltider for å redusere de gastrointestinale bivirkningene assosiert med metformin.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller tidligere alvorlig overfølsomhetsreaksjon, inkludert anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk og angioødem, mot en dipeptidylpeptidase-4-hemmer (DPP-4-hemmer) (se pkt. 4.4 og 4.8)
- Enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose)
- Diabetisk pre-koma
- Alvorlig nyresvikt (GFR < 30 ml/min) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2)
- Akutte tilstander med potensial til å forandre nyrefunksjonen, slik som:
  - dehydrering
  - alvorlig infeksjon
  - sjokk
- Akutt eller kronisk sykdom som kan forårsake vevshypoksi, slik som:
  - hjerte- eller lungesvikt
  - nylig hjerteinfarkt
  - sjokk
- Nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.5)
- Akutt alkoholforgiftning, alkoholisme (se pkt. 4.5)
- Amming (se pkt. 4.6).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Generelt

Komboglyze bør ikke brukes av pasienter med type 1 diabetes mellitus eller for behandling av diabetisk ketoacidose.

### Akutt pankreatitt

Bruk av DPP-4-hemmere har blitt assosiert med en risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Pasienter bør informeres om de karakteristiske symptomene på akutt pankreatitt: vedvarende, kraftige magesmerter. Hvis det er mistanke om pankreatitt, skal dette legemidlet seponeres. Ved bekreftet akutt pankreatitt skal behandling med dette legemidlet ikke gjenopptas. Det må utvises forsiktighet hos pasienter med tidligere pankreatitt.

Etter markedsføring av saksagliptin er det spontanrapportert om akutt pankreatitt som en bivirkning.

### Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis. Metforminakkumulering oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og dette øker risikoen for laktacidose.

Ved eventuell dehydrering (kraftig diaré eller oppkast, feber eller redusert væskeinntak) bør metformin seponeres midlertidig, og det anbefales å kontakte helsepersonell.

Oppstart av behandling med legemidler som kan føre til akutt svekket nyrefunksjon (som antihypertensiva, diuretika og NSAIDs), skal skje med forsiktighet hos pasienter behandlet med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose er høyt alkoholinntak, leverinsuffisiens, utilstrekkelig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand som er forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, abdominal smerte, muskeltremor, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta metformin og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet ( $< 7,35$ ), økt laktatnivå i plasma ( $> 5$  mmol/l) og økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold.

### Nyrefunksjon

Da metformin utskilles i nyrene bør nyrefunksjon vurderes:

- Før oppstart av behandling og deretter regelmessig (se pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2).
- Minst 2-4 ganger årlig når GFR-nivå nærmer seg moderat nedsatt nyrefunksjon og hos eldre.
- Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, som har  $GFR \geq 30$  til  $< 45$  ml/min, ved fravær av andre tilstander som kan øke risiko for melkesyreacidose, er dosen 2,5 mg/1000 mg eller 2,5 mg/850 mg én gang daglig. Det anbefales ikke oppstart av behandling hos disse pasientene. Behandling kan fortsette med tett oppfølging hos velinformerte pasienter.
- Metformin er kontraindisert hos pasienter med  $GFR < 30$  ml/min, og bør seponeres midlertidig dersom det foreligger tilstander som endrer nyrefunksjonen, se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon hos eldre pasienter forekommer hyppig og asymptomatisk. Spesiell forsiktighet bør utvises i situasjoner der nyrefunksjonen kan være nedsatt, for eksempel ved oppstart av antihypertensiv eller diuretisk behandling, eller ved oppstart av behandling med et NSAID.

### Kirurgi

Metformin må seponeres idet det skal utføres kirurgi under generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen kan gjenopptas tidligst 48 timer etter operasjonen eller etter gjenopptatt peroral ernæring, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil.

### Administrering av joderte kontrastmidler

Intravaskulær administrering av joderte kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan medføre metforminakkumulering og økt risiko for laktacidose. Metformin skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

### Hudlidelser

Ulcererende og nekrotiske hudskader har blitt rapportert i ekstremiteter hos aper i ikke-kliniske toksikologistudier med saksagliptin (se pkt. 5.3). Det ble ikke observert noen økt insidens av hudlidelser i kliniske forsøk. Etter markedsføring er det rapportert om utslett i DPP-4-hemmergruppen. Utslett er også påvist som en bivirkning av saksagliptin (se pkt. 4.8). Derfor er det anbefalt ved rutineoppfølging av diabetespasienter at hudlidelser slik som blemmedannelse, sårddannelser eller utslett kontrolleres.

### Bulløs pemfigoid

Tilfeller av bulløs pemfigoid med behov for sykehusinnleggelse har vært rapportert etter markedsføring ved bruk av DPP4-hemmere, inkludert saksagliptin. I de rapporterte tilfellene har pasientene vanligvis respondert på topikal eller systemisk immunsuppressiv behandling og seponering av DPP4-hemmeren. Dersom en pasient utvikler blemmer eller erosjoner ved behandling med saksagliptin, og det mistenkes bulløs pemfigoid, skal dette legemidlet seponeres, og henvisning til dermatolog bør vurderes for diagnose og hensiktsmessig behandling (se pkt. 4.8).

### Overfølsomhetsreaksjoner

Da dette legemidlet inneholder saksagliptin, bør det ikke brukes av pasienter som har hatt alvorlig overfølsomhetsreaksjon overfor dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmer.

Etter markedsføring, inkludert spontane rapporter og kliniske studier, er følgende bivirkninger rapportert ved bruk av saksagliptin: alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk og angioødem. Hvis det er mistanke om alvorlig overfølsomhetsreaksjon mot saksagliptin, skal man seponere dette legemidlet, vurdere om det kan være andre potensielle årsaker til bivirkningen og starte alternativ behandling av diabetes (se pkt. 4.3 og 4.8).

### Forandring av klinisk status for pasienter med tidligere kontrollert type 2 diabetes

Da dette legemidlet inneholder metformin bør en pasient med type 2 diabetes som tidligere er godt kontrollert med Komboglyze og som utvikler unormale laboratoriefunn eller klinisk sykdom (spesielt svak eller dårlig definert sykdom), straks bli undersøkt for tegn på ketoacidose eller melkesyreacidose. Undersøkelsen bør omfatte serumelektrolytter og ketoner, blodglukose og, hvis indisert, pH i blod, laktat-, pyruvat- og metforminnivåer. Dersom det forekommer en type acidose, må dette legemidlet seponeres umiddelbart og det må startes opp med andre korrektive tiltak.

### Hjertesvikt

SAVOR-studien viste en liten økning i antall sykehusinnleggelser på grunn av hjertesvikt hos pasienter som ble behandlet med saksagliptin sammenlignet med placebo, en årsakssammenheng er ikke bekreftet (se pkt. 5.1). Forsiktighet bør utvises dersom dette legemidlet brukes hos pasienter med kjent risiko for sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt, som tidligere hjertesvikt eller moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Pasientene bør informeres om de karakteristiske symptomene på hjertesvikt, og om umiddelbart å rapportere slike symptomer.

### Artralgi

Leddsmerter, som kan være alvorlige, er rapportert etter markedsføring av DPP-4-hemmere (se pkt. 4.8). Pasienter opplevde at symptomene avtok etter seponering av legemidlet, og noen opplevde at symptomene kom tilbake ved gjenopptak av den samme eller en annen DPP-4-hemmer. Forekomst av symptomer etter oppstart av legemiddelbehandling kan inntreffe akutt, eller oppstå etter lengre behandling. Dersom en pasient har alvorlige leddsmerter bør videre legemiddelbehandling vurderes individuelt.

### Immunkompromitterte pasienter

Immunkompromitterte pasienter slik som pasienter som har gjennomgått organtransplantasjon eller pasienter diagnostisert med humant immunsvikt-syndrom, er ikke blitt studert i det kliniske program med saksagliptin. Derfor har ikke effekt og sikkerhetsprofilen til saksagliptin blitt fastslått for disse pasientene.

### Bruk av potente CYP3A4-induktorer

Bruk av CYP3A4-induktorer som karbamazepin, deksametason, fenobarbital, fenytoin og rifampicin kan redusere den blodglukosesenkende effekten av saksagliptin (se pkt. 4.5).

### Bruk sammen med legemidler som er kjent for å forårsake hypoglykemi

Insulin og sulfonylureapreparater er kjent for å forårsake hypoglykemi. Derfor kan en lavere dose med insulin eller sulfonylureapreparatet være nødvendig for å redusere risikoen for hypoglykemi når det brukes i kombinasjon med Komboglyze.

### Vitamin B<sub>12</sub>-reduksjon/-mangel

Metformin kan redusere serumnivået av vitamin B<sub>12</sub>. Risikoen for lavt nivå av vitamin B<sub>12</sub> øker ved økende metformindose, økende behandlingsvarighet og/eller hos pasienter med kjente risikofaktorer for vitamin B<sub>12</sub>-mangel. Ved mistanke om vitamin B<sub>12</sub>-mangel (f.eks. anemi eller nevropati) skal serumnivået av vitamin B<sub>12</sub> overvåkes. Periodisk overvåking av vitamin B<sub>12</sub> kan være nødvendig hos pasienter med risikofaktorer for vitamin B<sub>12</sub>-mangel. Behandling med metformin skal fortsette så lenge det tolereres og ikke er kontraindisert, og passende korrektiv behandling for vitamin B<sub>12</sub>-mangel gis i samsvar med gjeldende kliniske retningslinjer.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrasjon av flere doser med saksagliptin (2,5 mg to ganger daglig) og metformin (1000 mg to ganger daglig) ga ingen relevant forandring av farmakokinetikken til verken saksagliptin eller metformin hos pasienter med type 2 diabetes.

Det har ikke vært utført noen formelle interaksjonsstudier for Komboglyze. De følgende uttalelsene viser informasjonen som er tilgjengelig om de enkelte virkestoffene.

### Saksagliptin

Kliniske data som er beskrevet nedenfor antyder at risikoen for klinisk relevante interaksjoner ved samtidig administrasjon av andre legemidler er lav.

Metaboliseringen av saksagliptin er primært mediert av cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Saksagliptin eller hovedmetabolitten verken hemmet CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4, eller induerte CYP1A2, 2B6, 2C9, eller 3A4 i in vitro-studier. I studier utført med friske personer ble ikke farmakokinetikken til saksagliptin og hovedmetabolitten signifikant endret av metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, simvastatin, omeprazol, antacida eller famotidin. Dessuten ble ikke farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, simvastatin, de aktive komponentene i et peroralt kombinasjonskontraseptivum (etinylostradiol og norgestimat), diltiazem eller ketokonazol signifikant endret av saksagliptin.

Samtidig administrasjon av saksagliptin og den moderate CYP3A4/5-hemmeren diltiazem økte  $C_{max}$  og AUC for saksagliptin med hhv. 63 % og 2,1 ganger og de tilsvarende verdier for den aktive metabolitten ble redusert med hhv. 44 % og 34 %.

Samtidig administrasjon av saksagliptin og den potente CYP3A4/5-hemmeren ketokonazol økte  $C_{max}$  og AUC for saksagliptin med hhv. 62 % og 2,5 ganger og de tilsvarende verdier for den aktive metabolitten ble redusert med hhv. 95 % og 88 %.

Samtidig administrasjon av saksagliptin med den potente CYP3A4/5-induktoren rifampicin reduserte  $C_{max}$  og AUC for saksagliptin med hhv. 53 % og 76 %. Eksponeringen for den aktive metabolitten og hemming av plasma DPP-4-aktivitet over et doseintervall ble ikke påvirket av rifampicin (se pkt. 4.4).

Samtidig administrasjon av saksagliptin og andre CYP3A4/5-induktorer enn rifampicin (slik som karbamazepin, deksametason, fenobarbital og fenytoin) er ikke blitt studert og kan resultere i nedsatt plasmakonsentrasjon av saksagliptin og økt konsentrasjon av dets hovedmetabolitt. Glykemisk kontroll bør vurderes grundig når saksagliptin blir brukt sammen med en potent CYP3A4-induktor.

Effekten av røyking, kosthold, naturmidler og alkoholbruk på farmakokinetikken til saksagliptin er ikke undersøkt spesifikt.

### Metformin

#### Samtidig bruk anbefales ikke

Kationiske stoffer som utskilles via renal tubulær sekresjon (for eksempel cimetidin) kan innvirke på metformin ved å konkurrere om det samme tubulære transportsystemet i nyrene. En studie utført med sju normalt friske frivillige viste at cimetidin administrert som 400 mg 2 ganger daglig, økte den systemiske eksponeringen for metformin (AUC) med 50 % og  $C_{max}$  med 81 %. Derfor må god overvåking av glykemisk kontroll, dosejustering innenfor anbefalt dosering og forandring av diabetesbehandlingen vurderes når det samtidig gis kationiske legemidler som blir utskilt via renal tubulær sekresjon.

### *Alkohol*

Alkoholforgiftning er forbundet med økt risiko for laktacidose, spesielt ved faste, underernæring/feilernæring eller nedsatt leverfunksjon, på grunn av virkestoffet metformin i Komboglyze (se pkt. 4.4). Inntak av alkohol og legemidler som inneholder alkohol bør unngås.

### *Joderte kontrastmidler*

Intravaskulær administrasjon av joderte kontrastmidler kan medføre kontrastindusert nefropati som resulterer i metforminakkumulering og økt risiko for melkesyreacidose. Metformin må seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

### Kombinasjoner som krever forholdsregler for bruk

Glukokortikosteroider (gitt systemisk og lokalt), beta-2-agonister og diuretika har en glykemisk egenaktivitet. Pasienten bør informeres og det bør gjennomføres hyppigere kontroll av blodglukose, spesielt ved begynnelsen av behandlingen med slike legemidler. Dersom det er nødvendig bør dosen av anti-hyperglykemiske legemidler justeres under behandlingen med det andre legemidlet og ved dets seponering.

Noen legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt og gi økt risiko for laktacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklooksigenase-2-hemmere (COX II-hemmere), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika. Ved oppstart eller bruk av slike legemidler i kombinasjon med metformin, er nøye overvåking av nyrefunksjonen nødvendig.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Bruk av Komboglyze eller saksagliptin er ikke blitt studert hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet ved høye doser av saksagliptin alene eller i kombinasjon med metformin (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent. En begrenset mengde data tyder på at bruk av metformin til gravide kvinner ikke er assosiert med en økt risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier med metformin indikerer ikke noen skadelige effekter med hensyn til graviditet, embryo- eller fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Dette legemidlet bør ikke brukes under graviditet. Dersom pasienten ønsker å bli gravid eller hvis det oppstår graviditet, bør behandling med dette legemidlet stoppes og insulinbehandling igangsettes så snart som mulig.

### Amming

Dyrestudier har vist utskillelse av både saksagliptin og/eller metabolitter og metformin i melk. Det er ikke kjent om saksagliptin utskilles i morsmelk hos mennesker, men metformin blir utskilt i små mengder i morsmelk. Dette legemidlet må derfor ikke brukes av kvinner som ammer (pkt. 4.3).

### Fertilitet

Effekten av saksagliptin på fertilitet hos mennesker har ikke blitt studert. Effekter på fertilitet ble observert hos hann- og hunnrotter ved høye doser som ga åpenbare tegn på toksisitet (se pkt. 5.3). Når det gjelder metformin har dyrestudier ikke påvist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Saksagliptin eller metformin har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner bør det tas hensyn til at det er rapportert om svimmelhet i studier med saksagliptin. I tillegg bør pasienter være klar over risikoen for hypoglykemi når Komboglyze gis i kombinasjon med andre antidiabetiske legemidler som kan gi hypoglykemi (f.eks. insulin, sulfonylureapreparater).

## **4.8 Bivirkninger**

Det har ikke vært noen terapeutiske kliniske forsøk utført med Komboglyze-tabletter. Imidlertid er det vist bioekvivalens mellom Komboglyze og samtidig administrert saksagliptin og metformin (se pkt. 5.2).

### Saksagliptin

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen



4148 pasienter med type 2 diabetes, inkludert 3021 pasienter som ble behandlet med saksagliptin, ble randomisert i seks dobbeltblinde, kontrollerte kliniske sikkerhets- og effektstudier for å evaluere effekten av saksagliptin på glykemisk kontroll. I randomiserte, kontrollerte, dobbeltblinde kliniske studier (inkludert erfaring fra utvikling og etter markedsføring) har over 17 000 pasienter med diabetes mellitus type 2 blitt behandlet med saksagliptin.

I en samlet analyse av 1681 pasienter med diabetes mellitus type 2, inkludert 882 pasienter behandlet med saksagliptin 5 mg, randomisert i fem dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske sikkerhets- og effektstudier utført for å evaluere saksagliptins effekt på glykemisk kontroll, var total forekomst av bivirkninger hos pasienter som ble behandlet med saksagliptin 5 mg, tilsvarende som for placebo. Seponering på grunn av bivirkninger forekom hyppigere hos pasienter som fikk saksagliptin 5 mg sammenlignet med placebo (3,3 % sammenlignet med 1,8 %).

#### Tabell over bivirkninger

I tabell 2 oppgis rapporterte bivirkninger som forekom hos  $\geq 5$  % av pasientene behandlet med saksagliptin 5 mg og som forekom oftere enn hos pasienter som ble behandlet med placebo, eller som ble rapportert hos  $\geq 2$  % av pasientene som ble behandlet med saksagliptin 5 mg og som forekom  $\geq 1$  % hyppigere med placebo.

Bivirkningene er listet opp etter organklassesystem og absolutt frekvens. Frekvensen er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $1/1000$ ) eller svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

**Tabell 2 Frekvens av bivirkninger etter organklassesystem**

<b>Organklassesystem</b>	<b>Frekvens av bivirkninger ved behandling</b>
Bivirkninger	<b>Saksagliptin med metformin<sup>1</sup></b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
Øvre luftveisinfeksjoner	Vanlige
Urinveisinfeksjoner	Vanlige
Gastroenteritt	Vanlige
Sinusitt	Vanlige
Nasofaryngitt	Vanlige <sup>2</sup>
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Hodepine	Vanlige
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Oppkast	Vanlige

<sup>1</sup>Inkluderer saksagliptin som tillegg til metformin og startkombinasjon med metformin.

<sup>2</sup>Bare ved startkombinasjonsbehandling.

#### Erfaring etter markedsføring fra kliniske studier og spontane rapporter

Tabell 3 viser ytterligere bivirkninger som er rapportert etter markedsføring av saksagliptin. Frekvensen er basert på erfaringer fra kliniske studier.

**Tabell 3 Frekvens av ytterligere bivirkninger etter organklassesystem**

<b>Organklassesystem</b>	<b>Frekvens av bivirkninger<sup>1</sup></b>
Bivirkning	
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Kvalme	Vanlige
Pankreatitt	Mindre vanlige
Forstoppelse	Ikke kjent

---

**Forstyrrelser i immunsystemet**

---

Overfølsomhetsreaksjoner <sup>2</sup> (se pkt. 4.3 og 4.4)	Mindre vanlige
Anafylaktiske reaksjoner inkludert anafylaktisk sjokk (se pkt. 4.3 og 4.4)	Sjeldne

---

**Hud- og underhudssykdommer**

---

Angioødem (se pkt. 4.3 og 4.4)	Sjeldne
Dermatitt	Mindre vanlige
Pruritt	Mindre vanlige
Utslett <sup>2</sup>	Vanlige
Urticaria	Mindre vanlige
Bulløs pemfigoid	Ikke kjent

---

<sup>1</sup> Frekvensestimaterne er basert på en sammenslått analyse av kliniske studier av saksagliptin-monoterapi, tilleggsbehandling til metformin og initiell kombinasjon med metformin, tilleggsbehandling til sulfonylurea og tilleggsbehandling til tiazolidindion.

<sup>2</sup> Disse reaksjonene ble også identifisert i de kliniske studiene før godkjenning, men oppfyller ikke kriteriene for Tabell 2.

*Resultater fra SAVOR-studien*

SAVOR-studien inkluderte 8240 pasienter som ble behandlet med 5 mg eller 2,5 mg saksagliptin én gang daglig og 8173 pasienter som fikk placebo. Samlet forekomst av bivirkninger hos saksagliptin-behandlede pasienter i denne studien var sammenlignbar med placebo (henholdsvis 72,5 % versus 72,2 %).

Forekomsten av bekrefte pankreatitthendelser var 0,3 % i både saksagliptingruppen og placebogrupperen i "intent-to-treat" (ITT) populasjonen.

Forekomsten av hypersensitivitetsreaksjoner var 1,1 % i både saksagliptingruppen og placebogrupperen.

Samlet forekomst av rapportert hypoglykemi (loggført daglig i pasientdagbøker) var 17,1 % i saksagliptingruppen og 14,8 % i placebogrupperen. Prosentandel pasienter som rapporterte hendelser av alvorlig hypoglykemi (definert som en hendelse som krevde assistanse fra en annen person) mens de ble behandlet, var høyere i saksagliptingruppen enn i placebogrupperen (henholdsvis 2,1 % og 1,6 %). Den økte risikoen for total hypoglykemi og alvorlig hypoglykemi sett i saksagliptingruppen forekom hovedsakelig hos pasienter som ble behandlet med SU ved baseline og ikke hos pasienter som fikk monoterapi med insulin eller metformin ved baseline. Den økte risikoen for total og alvorlig hypoglykemi ble hovedsakelig sett hos pasienter med A1C < 7 % ved baseline.

Reduserte lymfocytall ble rapportert hos 0,5 % av pasientene i saksagliptingruppen og hos 0,4 % av pasientene i placebogrupperen.

Sykehusinnleggelseser pga. hjertesvikt forekom hyppigere i saksagliptingruppen (3,5 %) sammenlignet med placebogrupperen (2,8 %), med nominell statistisk signifikans i favør av placebo [HR = 1,27; 95 % KI 1,07, 1,51]; P = 0,007]. Se også pkt. 5.1.

*Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*

Bivirkninger, vurdert av utprøver til i det minste muligens legemiddelrelatert og rapportert hos minst to eller flere pasienter som ble behandlet med saksagliptin 5 mg sammenlignet med kontroll, er beskrevet nedenfor ved behandlingsregimet.

Som monoterapi: svimmelhet (vanlige) og utmattelse (vanlige).

Som et tillegg til metformin: dyspepsi (vanlige) og myalgi (vanlige).

Som initial kombinasjonsbehandling med metformin: gastritt (vanlige), artralgi\* (mindre vanlige), myalgi (mindre vanlige) og erektil dysfunksjon (mindre vanlige).

Som tilleggshandling til metformin og et sulfonylureapreparat: svimmelhet (vanlige), tretthet (vanlige) og flatulens (vanlige).

\* Artralgi er også rapportert ved overvåkning etter markedsføring (se pkt. 4.4).

#### *Hypoglykemi*

Bivirkninger som hypoglykemi var basert på alle rapporter om hypoglykemi. En samtidig glukosemåling var ikke nødvendig. Forekomst av rapportert hypoglykemi for saksagliptin 5 mg versus placebo gitt som en tilleggshandling til metformin var 5,8 % versus 5 %. Forekomst av rapportert hypoglykemi var 3,4 % hos behandlingsnaive pasienter som fikk saksagliptin 5 mg pluss metformin og 4,0 % hos pasienter som bare fikk metformin. Brukt som tillegg til insulin (med eller uten metformin), var den totale forekomsten av rapportert hypoglykemi 18,4 % for saksagliptin 5 mg og 19,9 % for placebo.

Ved bruk som tillegg til metformin og et sulfonylureapreparat var total insidens av rapportert hypoglykemi 10,1 % for saksagliptin og 6,3 % for placebo.

#### *Undersøkelser*

I de kliniske studiene var forekomsten av laboratoriemålte bivirkninger lik hos pasienter som ble behandlet med saksagliptin 5 mg og hos pasienter som ble behandlet med placebo. En mindre nedgang i antall lymfocytter ble observert. I en placebokontrollert, samlet analyse ble det observert en gjennomsnittlig nedgang på ca. 100 celler/mikroliter fra baseline, hvor gjennomsnittlig absolutt lymfocytall var ca. 2200 celler/mikroliter, sammenlignet med placebo. Gjennomsnittlig antall lymfocytter forble stabilt ved daglig dosering i opptil 102 uker. Nedgang i antall lymfocytter ble ikke assosiert med klinisk relevante bivirkninger. Den kliniske signifikansen av denne nedgangen i antall lymfocytter sammenlignet med placebo er ikke kjent.

#### Metformin

##### Kliniske studiedata og data etter markedsføring

Tabell 4 viser bivirkninger i henhold til organklasser og frekvenskategori.

Frekvenskategoriene er basert på tilgjengelig informasjon fra preparatomtalen til metformin som er tilgjengelig innenfor EU/EØS.

**Tabell 4** Frekvensen av metformin-bivirkninger identifisert i kliniske studier og i data etter markedsføring

<b>Organklasser</b>	<b>Frekvens</b>
<b>Bivirkning</b>	
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Vitamin B <sub>12</sub> -reduksjon/-mangel	Vanlige
Melkesyreacidose	Svært sjeldne
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Metallsmak	Vanlige
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Gastrointestinale symptomer <sup>1</sup>	Svært vanlige
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Nedsatt leverfunksjon, hepatitt	Svært sjeldne
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Urticaria, erytem, pruritus	Svært sjeldne

<sup>1</sup> Gastrointestinale symptomer slik som kvalme, oppkast, diaré, abdominalsmerter og redusert appetitt forekommer oftest ved oppstart av behandlingen og forsvinner spontant i de fleste tilfellene.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.](#)

## 4.9 Overdosering

Det er ingen data tilgjengelig med hensyn til overdose av Komboglyze.

### Saksagliptin

Det er vist at saksagliptin blir godt tolerert uten noen klinisk relevante effekter på QTc-intervall eller hjerterytme ved orale doser opp til 400 mg daglig i to uker (80 ganger den anbefalte dosen). Ved overdose skal hensiktsmessig støttebehandling initieres basert på pasientens kliniske tilstand. Saksagliptin og hovedmetabolitten kan fjernes ved hemodialyse (23 % av dosen i løpet av 4 timer).

### Metformin

Høy overdose av metformin, eller samtidige risikofaktorer, kan medføre melkesyreacidose. Melkesyreacidose er en medisinsk nødsituasjon og må behandles på sykehus. Den mest effektive måten å fjerne laktat og metformin er hemodialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, kombinasjoner av orale blodglukosesenkende midler, ATC-kode: A10 BD10.

### Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

I Komboglyze kombineres to antihyperglykemiske legemidler med komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll hos pasienter med type 2 diabetes: saksagliptin (en dipeptidylpeptidase-4-hemmer (DPP-4-hemmer) og metforminhydroklorid (et stoff i biguanidgruppen).

### Saksagliptin

Saksagliptin er en høypotent ( $K_i$  1,3 nM), selektiv, reversibel, kompetitiv DPP-4-hemmer. Hos pasienter med type 2 diabetes forårsaket administrasjon av saksagliptin hemming av DPP-4-enzymaktivitet i en 24 timers periode. Etter en oral glukosebelastning, resulterte denne DPP-4-hemmingen i 2-3 ganger økning i sirkulerende nivåer av aktive inkretin-hormoner, inkludert glukagonliknende peptid-1 (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotropisk polypeptid (GIP), nedsatt glukagonkonsentrasjon og økt glukoseavhengig beta-cellerespons som medførte høyere insulin- og C-peptidkonsentrasjoner. Økningen i insulin fra beta-cellene i pankreas og reduksjon av glukagon fra alfa-cellene i pankreas var assosiert med lavere glukosekonsentrasjoner ved faste og redusert glukoseutslag etter en oral glukosebelastning eller et måltid. Saksagliptin forbedrer glykemisk kontroll ved å redusere fastende og postprandiale glukosekonsentrasjoner hos pasienter med type 2 diabetes.

### Metformin

Metformin er et biguanid med antihyperglykemisk effekt som nedsetter både basal og postprandial plasmaglukose. Det stimulerer ikke insulinsekresjonen og forårsaker derfor ikke hypoglykemi.

Metformin kan virke via tre mekanismer:

- ved å redusere glukoseproduksjonen i leveren ved å hemme glukoneogenesen og glykogenolysen
- ved å øke følsomheten for insulin, bedre perifert glukoseopptak og utnyttelsen av glukose i muskulaturen
- ved å nedsette absorpsjonen av glukose fra tarmen.

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved å påvirke glykogensyntase. Metformin øker transportkapasiteten hos spesifikke typer glukosetransportører i membraner (GLUT-1 og GLUT-4).

Uavhengig av dens virkning på glykemi, så har metformin en gunstig effekt på lipidmetabolismen hos mennesker. Dette er vist ved terapeutiske doser i kontrollerte, middels lange eller langvarige kliniske studier: metformin reduserer nivået av totalkolesterol, LDL-C og triglyserider.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

I randomiserte, kontrollerte, dobbeltblinde kliniske studier (inkludert erfaring fra utvikling og etter markedsføring) har over 17 000 pasienter med diabetes mellitus type 2 blitt behandlet med saksagliptin.

#### *Saksagliptin i kombinasjon med metformin for glykemisk kontroll*

Samtidig administrasjon av saksagliptin og metformin har blitt studert hos pasienter med type 2 diabetes som ikke er tilfredsstillende kontrollert med metformin alene, og hos behandlingsnaive pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med diett og fysisk aktivitet. Behandling med saksagliptin 5 mg én gang daglig ga klinisk relevante og statistisk signifikante forbedringer i hemoglobin A1c (HbA1c), fastende plasmaglukose (FPG) og postprandial glukose (PPG) sammenlignet med placebo i kombinasjon med metformin (initial eller tilleggsbehandling). Reduksjoner i A1c ble sett i alle undergrupper inkludert kjønn, alder, rase og baseline BMI. Reduksjon i kroppsvekt i behandlingsgruppene som fikk saksagliptin i kombinasjon med metformin, var omtrent den samme som i gruppene som fikk metformin alene. Saksagliptin pluss metformin var ikke assosiert med signifikante forandringer fra baseline for serumlipider i fastende tilstand, sammenlignet med metformin alene.

#### *Saksagliptin som tilleggsbehandling til metformin*

En 24 ukers placebokontrollert studie på tilleggsbehandling til metformin, ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av saksagliptin i kombinasjon med metformin hos pasienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c 7-10 %) med metformin alene. Saksagliptin (n=186) ga signifikant forbedring i HbA1c, FPG og PPG sammenlignet med placebo (n=175). Forbedring av HbA1c, PPG og FPG etter behandling med saksagliptin 5 mg + metformin vedvarte frem til uke 102. Endringen i HbA1c for saksagliptin 5 mg + metformin (n=31) sammenlignet med placebo + metformin (n=15) var -0,8 % i uke 102.

#### *Saksagliptin to ganger daglig som tilleggsbehandling til metformin*

En 12 ukers placebokontrollert studie på tilleggsbehandling til metformin, ble utført for å evaluere effekten og sikkerheten av saksagliptin 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med metformin hos pasienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c 7-10 %) med metformin alene. Etter 12 uker hadde saksagliptingruppen (n=74) en større gjennomsnittlig HbA1c-reduksjon fra baseline enn placebogruppen (n=86) (hhv. -0,6 % versus -0,2 %, en differanse på -0,34 %, for en gjennomsnittlig baseline HbA1c på 7,9 % for saksagliptingruppen og 8,0 % for placebogruppen), og en større FPG-reduksjon (-13,73 mg/dl versus -4,22 mg/dl), men uten statistisk signifikans (p=0,12, 95 % KI [-21,68; 2,66]).

#### *Saksagliptin som tilleggsbehandling til metformin sammenlignet med sulfonylurea som tilleggsbehandling til metformin*

En 52 ukers studie ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av saksagliptin 5 mg i kombinasjon med metformin (428 pasienter) sammenlignet med et sulfonylureapreparat (glipizid, 5 mg titrert etter behov til 20 mg, gjennomsnittsdose 15 mg) i kombinasjon med metformin (430 pasienter) hos 858 pasienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c 6,5-10 %), som bare fikk metformin. Gjennomsnittlig metformindose var ca. 1900 mg i begge behandlingsgrupper. Etter 52 uker hadde saksagliptin- og glipizidgruppene tilsvarende gjennomsnittsreduksjon i HbA1c fra baseline i per-protokoll-analysen (henholdsvis -0,7 % mot -0,8 %, gjennomsnittlig HbA1c baseline var 7,5 % i begge gruppene). "Intent-to-treat"-analysen viste tilsvarende resultater. Reduksjonen i FPG var noe lavere i saksagliptingruppen, og det var flere behandlingsavbrudd (3,5 % mot 1,2 %) på grunn av manglende effekt ut fra FPG-kriterier i de første 24 ukene av studien. Saksagliptin resulterte også i et betydelig lavere antall pasienter med hypoglykemi, 3 % (19 tilfeller hos 13 pasienter) mot 36,3 % (750 tilfeller hos 156 pasienter) for glipizid. Pasienter som ble behandlet med saksagliptin viste

signifikant redusert kroppsvekt fra baseline sammenlignet med vektøkning hos pasienter som fikk glipizid (-1,1 mot +1,1 kg).

#### *Saksagliptin som tilleggsbehandling til metformin sammenlignet med sitagliptin som tilleggsbehandling til metformin*

En 18 ukers studie ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av saksagliptin 5 mg i kombinasjon med metformin (403 pasienter) sammenlignet med sitagliptin 100 mg i kombinasjon med metformin (398 pasienter) hos 801 pasienter med inadekvat glykemisk kontroll, som bare fikk metformin. Etter 18 uker hadde saksagliptin og sitagliptin tilsvarende gjennomsnittsreduksjon i HbA1c fra baseline både i per-protokoll-analysen og samlet for analysesettene. Reduksjonen i HbA1c fra baseline for henholdsvis saksagliptin og sitagliptin i den primære per-protokoll-analysen var -0,5 % (gjennomsnitt og median) og -0,6 % (gjennomsnitt og median). I det samlede kontrollanalysesettet var gjennomsnittlig reduksjon henholdsvis -0,4 % og -0,6 % for saksagliptin og sitagliptin, med median reduksjon på -0,5 % for begge grupper.

#### *Saksagliptin som tilleggsbehandling til metformin som startbehandling*

En 24 ukers studie ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av saksagliptin 5 mg i kombinasjon med metformin som initial kombinasjonsbehandling av behandlingsnaive pasienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c 8-12 %). Saksagliptin 5 mg + metformin (n=306) som initial kombinasjonsbehandling ga signifikant forbedring av HbA1c, FPG og PPG sammenlignet med saksagliptin (n=317) eller metformin (n=313) som initial monoterapi. Reduksjoner i HbA1c fra baseline til uke 24 ble sett i alle evaluerte subgrupper, som ble definert ut ifra baseline HbA1c. Større reduksjon ble sett hos pasienter med baseline HbA1c  $\geq 10$  % (se tabell 5). Forbedring av HbA1c, PPG og FPG etter initialbehandling med saksagliptin 5 mg + metformin vedvarte frem til uke 76. Endringen i HbA1c for saksagliptin 5 mg + metformin (n=177) sammenlignet med metformin + placebo (n=147) var -0,5 % i uke 76.

#### *Saksagliptin som kombinert tilleggsbehandling med insulin (med eller uten metformin)*

Totalt 455 pasienter med type 2 diabetes deltok i en 24 ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie for å evaluere effekten og sikkerheten av saksagliptin i kombinasjon med en stabil dose med insulin (baselinegjennomsnitt: 54,2 enheter) hos pasienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c  $\geq 7,5$  % og  $\leq 11$  %) på insulin alene (n=141) eller på insulin i kombinasjon med en stabil dose metformin (n=314). Saksagliptin 5 mg i tillegg til insulin med eller uten metformin ga signifikante forbedringer etter 24 uker i HbA1c og PPG sammenlignet med placebo i tillegg til insulin med eller uten metformin. Lignende HbA1c-reduksjoner versus placebo ble oppnådd hos pasienter som fikk saksagliptin 5 mg i tillegg til insulin uansett metforminbruk (-0,4 % for begge undergrupper). Forbedringer fra baseline for HbA1c var vedvarende i saksagliptin som tillegg til insulingruppen sammenlignet med placebo som tillegg til insulingruppen med eller uten metformin ved uke 52. HbA1c-forandringen for saksagliptingruppen (n=244) sammenlignet med placebo (n=124) var -0,4 % ved uke 52.

#### *Saksagliptin som kombinasjonsbehandling med metformin og et sulfonylureapreparat*

Totalt 257 pasienter med type 2 diabetes deltok i en 24 ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie for å evaluere effekt og sikkerhet av saksagliptin (5 mg én gang daglig) i kombinasjon med metformin og et sulfonylureapreparat (SU) hos pasienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c  $\geq 7$  % og  $\leq 10$  %). Saksagliptin (n=127) ga signifikant forbedring i HbA1c og PPG sammenlignet med placebo (n=128). Endringen i HbA1c for saksagliptin sammenlignet med placebo var -0,7 % ved uke 24.

#### *Saksagliptin som tilleggsbehandling til dapagliflozin pluss metformin*

En 24-ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie, utført hos pasienter med type 2 diabetes mellitus, sammenlignet saksagliptin 5 mg med placebo som tilleggsbehandling til dapagliflozin (en SGLT2-hemmer) og metformin hos pasienter med HbA1c 7-10,5 %. Pasienter som fullførte den innledende 24 uker lange studieperioden kvalifiserte til å delta i en kontrollert 28-ukers studieforlengelse (52 uker).

Pasienter behandlet med saksagliptin som tilleggshandling til dapagliflozin og metformin (n=153) oppnådde statistisk signifikant (p-verdi < 0,0001) større reduksjon i HbA1c sammenlignet med gruppen som fikk placebo som tilleggshandling til dapagliflozin pluss metformin (n=162) etter 24 uker (se tabell 5). Effekten på HbA1c observert ved uke 24 var vedlikeholdt ved uke 52. Sikkerhetsprofilen til saksagliptin som tilleggshandling til dapagliflozin pluss metformin over den langvarige behandlingsperioden var tilsvarende observasjonene i behandlingsperioden på 24 uker i denne studien, samt i studien hvor saksagliptin og dapagliflozin ble gitt samtidig som tilleggshandling til pasienter behandlet med metformin (beskrevet nedenfor).

#### *Andel pasienter som oppnådde HbA1c < 7 %*

Andelen pasienter som oppnådde HbA1c < 7 % ved uke 24 var høyere i gruppen som fikk saksagliptin 5 mg pluss dapagliflozin pluss metformin: 35,3 % (95 % KI [28,2, 42,4]), sammenlignet med gruppen som fikk placebo pluss dapagliflozin pluss metformin: 23,1 % ((95 % KI [16,9, 29,3])). Effekten på HbA1c sett ved uke 24 var vedlikeholdt ved uke 52.

**Tabell 5 Hovedresultater ved placebokontrollerte kombinasjonsterapistudier av saksagliptin og metformin**

	Gj.sn. baseline HbA1c (%)	Gj.sn. endring <sup>1</sup> fra baseline HbA1c (%)	Placebokorrigert gj.sn.forandring i HbA1c (%) (95 % KI)
<b>Studier av tillegg til/innledende kombinasjon med metformin</b>			
<b>24 uker</b>			
Saxa 5 mg daglig som tillegg til metformin; Studie CV181014 (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) <sup>2</sup>
Saxa 5 mg daglig som initial kombinasjon med metformin; Studie CV181039 <sup>3</sup> :			
Total populasjon (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) <sup>4</sup>
Baseline HbA1c ≥ 10 % strata (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) <sup>5</sup>
<b>12 uker</b>			
Saxa 2,5 mg to ganger daglig som tillegg til metformin; Studie CV181080 (n=74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6,-0,1) <sup>6</sup>
<b>Studier av tillegg til/innledende kombinasjon med ytterligere terapier</b>			
<b>Tillegg til insulin (+/- metformin)</b>			
Saxa 5 mg daglig, studie CV181057: Total populasjon (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) <sup>2</sup>
<b>24 uker</b>			
Saxa 5 mg daglig som tillegg til metformin og et sulfonylureapreparat; Studie D1680L00006 (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9,-0,5) <sup>2</sup>
Saxa 5 mg daglig som tillegg til metformin og dapagliflozin Studie CV181168 (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5, -0,2) <sup>7</sup>

n=randomiserte pasienter

<sup>1</sup> Justert gjennomsnittsförändring fra baseline justert for baseline-verdi (ANCOVA).

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

<sup>3</sup> Metformin ble titrert opp fra 500 til 2000 mg daglig alt etter hva som ble tolerert.

<sup>4</sup> Gjennomsnittlig förändring av HbA1c er differansen mellom saksagliptin 5 mg + metformin og grupper på metformin alene (p< 0,0001).

<sup>5</sup> Gjennomsnittlig förändring av HbA1c er differansen mellom saksagliptin 5 mg + metformin og grupper på metformin alene.

<sup>6</sup> p-verdi = 0,0063 (sammenlikning av grupper, signifikant ved  $\alpha = 0,05$ ).

<sup>7</sup> Gjennomsnittlig förändring av HbA1c er differansen mellom saksagliptin 5 mg + dapagliflozin + metformin- og dapagliflozin + metformin-gruppen (p< 0,0001).

### *Saksagliptin og dapagliflozin som tilleggsbehandling til metformin.*

Totalt 534 voksne pasienter med type 2 diabetes mellitus, hvor metformin alene ikke ga adekvat glykemisk kontroll (HbA1c 8 %-12 %), deltok i en 24-ukers randomisert, dobbeltblindet studie med aktiv kontroll for å sammenligne kombinasjonen av saksagliptin og dapagliflozin gitt samtidig som tilleggsbehandling til metformin, versus saksagliptin eller dapagliflozin som tilleggsbehandling til metformin. Pasientene ble randomisert til én av tre dobbeltblindede behandlingsgrupper for å få enten saksagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg som tillegg til metformin, saksagliptin 5 mg og placebo som tillegg til metformin, eller dapagliflozin 10 mg og placebo som tillegg til metformin.

Saksagliptin og dapagliflozin-gruppen oppnådde signifikant større reduksjoner i HbA1c sammenlignet med både saksagliptin-gruppen og dapagliflozin-gruppen ved uke 24 (se tabell 6).

**Tabell 6 HbA1c ved uke 24 i studie med aktiv kontroll ved kombinasjon med saksagliptin og dapagliflozin gitt samtidig som tillegg til metformin, sammenlignet med enten saksagliptin eller dapagliflozin som tillegg til metformin.**

Effektparameter	Saksagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 <sup>2</sup>	Saksagliptin 5 mg + metformin N=176 <sup>2</sup>	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 <sup>2</sup>
<b>HbA1c (%) ved uke 24<sup>1</sup></b>			
Baseline (gjennomsnitt)	8,93	9,03	8,87
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt <sup>3</sup> ) (95 % konfidensintervall [KI])	-1.47 (-1,62, -1,31)	-0.88 (-1,03, -0,72)	-1.20 (-1,35, -1,04)
Differansen fra saksagliptin + metformin (justert gjennomsnitt <sup>3</sup> ) (95 % KI)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81, -0,37)	-	-
Differansen fra dapagliflozin + metformin (justert gjennomsnitt <sup>3</sup> ) (95 % KI)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48, -0,05)	-	-

<sup>1</sup> LRM = gjentatte langsgående malinger (Longitudinal repeated measures) (verdier før tilleggsbehandling).

<sup>2</sup> Randomiserte og behandlede pasienter med effektmåling ved baseline og minst 1 effektmåling etter baseline.

<sup>3</sup> Minste kvadraters gjennomsnitt justert for baseline-verdi.

<sup>4</sup> p-verdi < 0,0001.

<sup>5</sup> p-verdi=0,0166.

### *Andel pasienter som oppnådde HbA1c < 7 %*

I kombinasjonsgruppen med saksagliptin og dapagliflozin oppnådde 41,4 % (95 % KI [34,5, 48,2]) av pasientene HbA1c-nivåer på mindre enn 7 % sammenlignet med 18,3 % (95 % KI [13,0, 23,5]) av pasientene i saksagliptin-gruppen og 22,2 % (95 % KI [16,1, 28,3]) av pasientene i dapagliflozin-gruppen.

### *Saksagliptin vurdering av vaskulære resultater registrert hos pasienter med diabetes mellitus - trombolyse ved hjerteinfarkt (SAVOR) studien*

SAVOR var en studie på kardiovaskulære effekter med 16 492 pasienter med HbA1c ≥ 6,5 % og < 12 % (12 959 med etablert kardiovaskulær sykdom, 3533 med kun multiple risikofaktorer) som ble randomisert til å få saksagliptin (n=8280) eller placebo (n=8212) i tillegg til regionale standardbehandlinger av HbA1c og kardiovaskulære risikofaktorer. Studiepopulasjonen bestod av de



≥ 65 år (n=8561) og ≥ 75 år (n=2330), med normal eller mildt nedsatt nyrefunksjon (n=13 916) i tillegg til moderat (n=2240) eller alvorlig (n=336) nedsatt nyrefunksjon.

Det primære sikkerhets- (noninferiority) og effektsendepunktet (superiority) var et sammensatt endepunkt som bestod at tid-til-første forekomst av en av de følgende alvorlige kardiovaskulære hendelsene (MACE): kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt eller ikke-fatalt iskemisk slag.

Etter en oppfølging som varte i gjennomsnitt i 2 år nådde studien det primære sikkerhetsendepunktet som viste at saksagliptin ikke øker den kardiovaskulære risikoen hos pasienter med diabetes mellitus type 2 sammenlignet med placebo når det legges til allerede eksisterende behandling.

Det ble ikke observert noen fordeler med hensyn til MACE eller mortalitet uansett årsak.

**Tabell 7: Primære og sekundære kliniske endepunkter for behandlingsgruppene i SAVOR-studien\***

Endepunkt	Saksagliptin (N=8280)		Placebo (N=8212)		Hazard Ratio (95 % KI) <sup>†</sup>
	Pasienter med hendelser n (%)	Hendelsesrate per 100 pasientår	Pasienter med hendelser n (%)	Hendelsesrate per 100 pasientår	
Primært sammensatt endepunkt: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) <sup>‡,§, #</sup>
Sekundært sammensatt endepunkt: MACE pluss	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) <sup>¶</sup>
Mortalitet, alle årsaker	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) <sup>¶</sup>

\* Intent-to-treat populasjon

<sup>†</sup> Hazard ratio justert for baseline nyrefunksjonskategori og baseline risikokategori for kardiovaskulær sykdom.

<sup>‡</sup> p-verdi < 0,001 for noninferiority (basert på HR < 1,3) sammenlignet med placebo.

<sup>§</sup> p-verdi = 0,99 for superiority (basert på HR < 1,0) sammenlignet med placebo.

<sup>#</sup> hendelser akkumulerte konsekvent over tid og hendelsesraten for saksagliptin og placebo avvek ikke merkbart over tid.

<sup>¶</sup> Signifikans ikke testet.

En komponent av det sekundære sammensatte endepunktet, sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt, forekom med en høyere rate i saksagliptingruppen (3,5 %) sammenlignet med placebogruppen (2,8 %), med nominell statistisk signifikans (dvs. uten justering for testing av multiple endepunkt) til fordel for placebo [HR=1,27; (95 % KI 1,07, 1,51); P=0,007]. Klinisk relevante faktorer som kunne forutsi økt relativ risiko ved saksagliptinbehandling kunne ikke identifiseres med sikkerhet. Pasienter med en høyere risiko for sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt, uavhengig av hvilken behandling de sto på, kunne identifiseres basert på kjente risikofaktorer for hjertesvikt, som baseline anamnese med hjertesvikt eller nedsatt nyrefunksjon. Pasienter som fikk saksagliptin og som hadde hjertesvikt eller nedsatt nyrefuksjon i anamnesen ved baseline, hadde imidlertid ingen økt risiko for de primære eller sekundære sammensatte endepunktene eller mortalitet av alle årsaker i forhold til placebo.

Et annet sekundært endepunkt, mortalitet uansett årsak, forekom med en rate på 5,1 % i saksagliptingruppen og 4,6 % i placebogruppen (se tabell 7). Forekomsten av kardiovaskulær død var lik i de ulike behandlingsgruppene. Det var en numerisk forskjell i forekomst av ikke-kardiovaskulær død, med flere hendelser med saksagliptin (1,8 %) enn med placebo (1,4 %) [HR=1,27; (95 % KI 1,00, 1,62); P=0,051].

A1C var lavere med saksagliptin sammenlignet med placebo i en eksploratorisk analyse.

### Metformin

Den prospektive randomiserte (UKPDS) studien har fastslått den langsiktige fordelene ved intensiv kontroll av blodglukose i type 2 diabetes. Analyse av resultatene for overvektige pasienter behandlet med metformin etter at diett alene feilet, viste:

- En signifikant reduksjon av absolutt risiko for alle diabetesrelaterte komplikasjoner i metformingruppen (29,8 tilfeller/1000 pasientår) versus diett alene (43,3 tilfeller/1000 pasientår),  $p=0,0023$ , og versus de kombinerte sulfonurea- og insulinmonoterapigruppene (40,1 tilfeller/1000 pasientår),  $p=0,0034$
- En signifikant reduksjon av absolutt risiko for all diabetesrelatert mortalitet: metformin 7,5 tilfeller/1000 pasientår, diett alene 12,7 tilfeller/1000 pasientår,  $p=0,017$
- En signifikant reduksjon av absolutt risiko for total mortalitet: metformin 13,5 tilfeller/1000 pasientår versus diett alene 20,6 tilfeller/1000 pasientår, ( $p=0,11$ ), og versus de kombinerte sulfonurea- og insulinmonoterapigruppene 18,9 tilfeller/1000 pasientår ( $p=0,021$ )
- En signifikant reduksjon av absolutt risiko for hjerteinfarkt: metformin 11 tilfeller/1000 pasientår, diett alene 18 tilfeller/pasientår ( $p=0,01$ ).

### Eldre populasjon

I SAVOR-studiens subgrupper over 65 år og over 75 år, var effekt og sikkerhet i overensstemmelse med den samlede studiepopulasjonen.

GENERATION var en 52 ukers studie på glykemisk kontroll hos 720 eldre pasienter, gjennomsnittlig alder var 72,6 år; 433 pasienter (60,1 %) var < 75 år og 287 pasienter (39,9 %) var  $\geq 75$  år. Primærendepunktet var andelen pasienter som nådde  $HbA1c < 7\%$  uten bekreftet eller alvorlig hypoglykemi. Det så ikke ut til å være en prosentvis forskjell i respondere: 37,9 % (saksagliptin) og 38,2 % (glimepirid) oppnådde det primære endepunktet. En mindre andel pasienter i saksagliptingruppen (44,7 %) sammenlignet med glimepiridgruppen (54,7 %) oppnådde  $HbA1c$ -målet på 7 %. En mindre andel pasienter i saksagliptingruppen (1,1 %) sammenlignet med glimepiridgruppen (15,3 %) opplevde en bekreftet eller alvorlig hypoglykemisk hendelse.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Komboglyze i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved type 2 diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Resultatene fra bioekvivalens-studier med friske personer viste at Komboglyze kombinasjonstabletter er bioekvivalent til samtidig administrasjon av tilsvarende doser med saksagliptin og metforminhydroklorid som individuelle tabletter.

Nedenfor omtales de farmakokinetiske egenskapene til de individuelle virkestoffene i Komboglyze.

### Saksagliptin

Farmakokinetikken til saksagliptin og dets hovedmetabolitt var omtrent den samme hos friske personer og pasienter med type 2 diabetes.

### Absorpsjon

Saksagliptin ble raskt absorbert etter oral administrasjon ved fastende tilstand med maksimale plasmakonsentrasjoner ( $C_{max}$ ) av saksagliptin og dets hovedmetabolitt oppnådd innen hhv. 2 og 4 timer ( $T_{max}$ ).  $C_{max}$  og AUC-verdier for saksagliptin og dets hovedmetabolitt økte proporsjonalt med saksagliptindosen og denne doseproporsjonaliteten ble observert med doser opp til 400 mg. Etter en 5 mg oral enkeltdose med saksagliptin til friske personer var gjennomsnittlige plasma AUC-verdier for saksagliptin og dets hovedmetabolitt hhv. 78 ng·time/ml og 214 ng·time/ml. Tilsvarende  $C_{max}$  for plasma var hhv. 24 ng/ml og 47 ng/ml. Variasjonskoeffisientene for forskjeller mellom personene for saksagliptin  $C_{max}$  og AUC var mindre enn 12 %.

Saksagliptin hemmer plasma DPP-4-aktivitet i minst 24 timer etter oral administrasjon på grunn av høy virkningsgrad, høy affinitet og forlenget binding til det aktive stedet.

### Interaksjon med mat

Mat hadde relativt liten effekt på farmakokinetikken til saksagliptin hos friske personer. Administrasjon sammen med mat (et fettrikt måltid) resulterte ikke i noen forandring i saksagliptin  $C_{max}$ , men ga 27 % økning i AUC sammenlignet med fastende tilstand. Tiden til  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) for saksagliptin sammen med mat var omtrent 0,5 timer lengre enn i fastende tilstand. Disse forandringene ble ikke betraktet som klinisk relevante.

### Distribusjon

In vitro proteinbinding av saksagliptin og dets hovedmetabolitt i humant serum er neglisjerbart. Forandringer i proteinnivåene i blodet ved forskjellige sykdomstilstander (for eksempel nedsatt nyre- eller leverfunksjon) er derfor ikke forventet å forandre distribusjonen av saksagliptin.

### Biotransformasjon

Metabolismen av saksagliptin er primært mediert via cytokrom P4503A4/5 (CYP3A4/5). Hovedmetabolitten av saksagliptin er også en selektiv, reversibel, konkurrerende DPP-4-hemmer, halvparten så potent som saksagliptin.

### Eliminasjon

Gjennomsnittlige verdier for terminale halveringstider ( $t_{1/2}$ ) for saksagliptin og dets hovedmetabolitt i plasma er hhv. 2,5 timer og 3,1 timer, og gjennomsnittlig  $t_{1/2}$ -verdi for plasma DPP-4-hemming var 26,9 timer. Saksagliptin elimineres via både nyre og lever. Etter en 50 mg enkeltdose av  $^{14}C$ -saksagliptin ble 24 %, 36 %, og 75 % av dosen utskilt i urinen som hhv. saksagliptin, dets hovedmetabolitt og total radioaktivitet. Gjennomsnittlig nyreclearance av saksagliptin (~230 ml/min) var høyere enn gjennomsnittlig estimert glomerulær filtrasjonshastighet (~120 ml/min), noe som indikerte en viss aktiv utskillelse i nyrene. For hovedmetabolitten var nyreclearance-verdiene sammenliknbare med estimert glomerulær filtrasjonshastighet. Totalt 22 % av administrert radioaktivitet ble gjenfunnet i feces og representerte den delen av saksagliptindosen som utskilles i galle og/eller legemiddel som ikke er blitt absorbert fra tarmen.

### Linearitet

$C_{max}$  og AUC for saksagliptin og dets hovedmetabolitt økte proporsjonalt med saksagliptindosen. Det ble ikke observert noen merkbar akkumulering av verken saksagliptin eller dets hovedmetabolitt ved gjentatt dosering én gang daglig ved noe dosenivå. Det ble ikke observert dose- og tidsavhengig clearance for saksagliptin og dets hovedmetabolitt, målt over 14 dager med dosering av saksagliptin én gang daglig ved doser i området fra 2,5 mg til 400 mg.

### Spesielle populasjoner

#### Nedsatt nyrefunksjon

En åpen enkeltdosestudie ble gjennomført for å evaluere farmakokinetikken for en 10 mg oral dose med saksagliptin hos personer med varierende grad av kronisk nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Studien omfattet pasienter med nedsatt nyrefunksjon klassifisert på grunnlag av kreatininclearance som lett (tilnærmet  $GFR \geq 45$  til  $<90$  ml/min), moderat (tilnærmet  $GFR \geq 30$  til  $<45$  ml/min) eller alvorlig (tilnærmet  $GFR < 30$  ml/min) nedsatt nyrefunksjon. Eksponeringen for saksagliptin var hhv. 1,2, 1,4 og 2,1 ganger høyere, og eksponeringen for BMS-510849 var hhv. 1,7, 2,9 og 4,5 ganger høyere enn det som ble observert hos personer med normal nyrefunksjon.

#### Nedsatt leverfunksjon

Hos personer med lett (Child-Pugh Class A), moderat (Child-Pugh Class B) eller alvorlig (Child-Pugh Class C) nedsatt leverfunksjon var eksponeringen for saksagliptin hhv. 1,1, 1,4 og 1,8 ganger høyere og eksponeringene for BMS-510849 var hhv. 22 %, 7 % og 33 % lavere enn de som ble observert hos friske personer.

#### Eldre ( $\geq 65$ år)

AUC for saksagliptin var omtrent 60 % høyere for eldre (65-80 år) enn unge pasienter (18-40 år). Dette anses ikke som klinisk relevant. Dosejustering av dette legemidlet basert kun på alder anbefales derfor ikke.

## Metformin

### Absorpsjon

Etter en oral dose med metformin er  $t_{\max}$  nådd i løpet av 2,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet for en 500 mg metformin-tablett er omtrent 50-60 % hos friske pasienter. Etter en oral dose var den ikke-absorberte fraksjonen som ble gjenfunnet i feces 20-30 %.

Etter oral administrasjon er metformin-absorpsjonen mettbart og ufullstendig. Det er antatt at farmakokinetikken for metformin-absorpsjon er ikke-lineær. Ved vanlige metformindoser og doseringsrutiner er steady-state plasmakonsentrasjon nådd innen 24-48 timer og er generelt mindre enn 1 mikrogram/ml. I kontrollerte kliniske forsøk overskred ikke maksimalt plasmanivå av metformin ( $C_{\max}$ ) 4 mikrogram/ml, selv ved maksimumsdoser.

### Interaksjon med mat

Mat reduserer absorpsjonsgraden og forsinket absorpsjonen av metformin. Etter administrasjon av en dose på 850 mg, ble det observert 40 % lavere  $C_{\max}$ , 25 % reduksjon av AUC og 35 minutter lengre tid til maksimal plasmakonsentrasjon. Den kliniske effekten av disse reduksjonene er ukjent.

### Distribusjon

Proteinbindingsgraden i plasma er ubetydelig. Metformin distribueres i erytrocytter.  $C_{\max}$  i blodet er lavere enn  $C_{\max}$  i plasma og opptrer omtrent samtidig. De røde blodcellene representerer sannsynligvis et sekundært distribusjonsvolum (Vd). Gjennomsnittlig Vd er mellom 63-276 l.

### Biotransformasjon

Metformin utskilles uforandret i urinen. Det er ikke påvist noen metabolitter hos mennesker.

### Eliminasjon

Nyreclearance for metformin er  $> 400$  ml/min, noe som indikerer at metformin utskilles ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Etter en oral dose er den tilsynelatende terminale halveringstid for eliminering omtrent 6,5 timer. Ved nedsatt nyrefunksjon er nyreclearance redusert proporsjonalt med kreatinin og derfor er halveringstiden for eliminering forlenget, noe som medfører økte nivåer av metformin i plasma.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### Samtidig administrasjon av saksagliptin og metformin

En 3 måneders studie med hunder og studier av embryoføtal utvikling hos rotter og kaniner har blitt utført med en kombinasjon av saksagliptin og metformin.

Samtidig administrasjon av saksagliptin og metformin til drektige rotter og kaniner under organogenesen var verken embryoletalt eller teratogent i noen arter ved testing med doser som ga systemisk eksponering (AUC) opp til hhv. 100 og 10 ganger maksimal anbefalt human dose (5 mg saksagliptin og 2000 mg metformin) hos rotter og 249 og 1,1 ganger maksimal anbefalt human dose hos kaniner. Hos rotter var en liten utviklingstoksitet begrenset til en økt insidens av forsinket ossifikasjon ("wavy ribs") og assosiert maternal toksitet var begrenset til vektreduksjon på 5-6 % i løpet av drektighetsperioden 13. til og med 18. dag og relaterte reduksjoner av maternalt matinntak. Hos kaniner ble samtidig administrasjon dårlig tolerert hos mange hunddyr og resulterte i døde og døende dyr samt aborter. Hos overlevende hunddyr med evaluerbare kull var imidlertid maternal toksitet begrenset til marginal reduksjon av kroppsvekt i drektighetsperioden 21. til 19. dag, og assosiert utviklingstoksitet i disse kullene var begrenset til reduksjon av føtal kroppsvekt på 7 % og lav insidens av forsinket ossifikasjon av føtal hyoideus.

En 3 måneders studie med hunder ble utført med kombinasjonen av saksagliptin og metformin. Ingen kombinasjonstoksitet ble observert ved AUC-eksponeringer 68 og 1,5 ganger anbefalt human dose for hhv. saksagliptin og metformin.

Det er ikke blitt utført dyrestudier med kombinasjonen av virkestoffene i Komboglyze for å vurdere karsinogenitet, mutagenitet eller nedsatt fertilitet. De følgende data er basert på funn i studier med saksagliptin og metformin individuelt.

#### Saksagliptin

Hos cynomolgusaper ga saksagliptin reversible hudlesjoner (skabb, sårdannelser og nekrose) i ekstremiteter (hale, fingre, tær, skrotum og/eller nese) ved doser  $\geq 3$  mg/kg/dag. Nivået uten effekt ("no-observed-effect-level", NOEL) for hudlesjonene er 1 og 2 ganger human eksponering for henholdsvis saksagliptin og hovedmetabolitten ved den anbefalte humane døgndosen (AHD) på 5 mg.

Den kliniske relevansen av hudlesjonene er ikke kjent, og klinisk korrelasjon til hudlesjonene hos aper har ikke blitt sett i kliniske studier med saksagliptin.

Immunrelaterte funn av minimal, ikke-progressiv, lymfoid hyperplasi i milt, lymfeknuter og benmarg uten skadelige følger har blitt rapportert i noen arter testet med eksponeringer fra 7 ganger AHD.

Saksagliptin ga gastrointestinal toksisitet i hunder, inkludert blodig/slimete avføring og enteropati ved høyere doser. NOEL var 4 og 2 ganger human eksponering for henholdsvis saksagliptin og hovedmetabolitten ved AHD.

Saksagliptin var ikke gentoksisik i en serie av konvensjonelle gentoksisitetsstudier in vitro og in vivo. Det ble ikke observert noe karsinogenitetspotensial i en to-årig karsinogenitetsstudie med mus og rotter.

Effekter på fertilitet ble observert hos hann- og hunnrotter ved høye doser som forårsaket tegn på toksisitet. Saksagliptin var ikke teratogent ved noen doser evaluert hos rotter og kaniner. Ved høye doser hos rotter forårsaket saksagliptin redusert ossifikasjon (forsinket utvikling) av føtal pelvis og redusert føtal kroppsvekt (ved maternal toksisitet), med NOEL 303 og 30 ganger den humane eksponeringen for hhv. saksagliptin og hovedmetabolitt ved AHD. Hos kaniner var effekten av saksagliptin begrenset til små skjelettvariasjoner som ble observert bare ved maternalt toksiske doser (NOEL 158 og 224 ganger den humane eksponeringen for hhv. saksagliptin og hovedmetabolitten ved AHD). I pre- og postnatale utviklingsstudier med rotter forårsaket saksagliptin redusert vekt av avkom ved maternalt toksiske doser med NOEL 488 og 45 ganger den humane dosen for hhv. saksagliptin og hovedmetabolitten ved AHD. Effekten på avkommets kroppsvekt ble observert inntil dag 92 og 102 etter fødselen til hhv. hunn- og hannrotter.

#### Metformin

Prekliniske data for metformin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitetspotensial eller reproduksjonstoksisitet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Tablettkjerne

Povidon K30

Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

*Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter*

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Titandioksid (E171)

Talkum (E553b)

Jernoksid, rødt (E172)

Jernoksid, gult (E172)

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

Polyvinylalkohol  
Makrogol 3350  
Titandioksid (E171)  
Talkum (E553b)  
Jernoksid, gult (E172)

Trykkfarge

Skjellakk  
Indigokarmin aluminiumlakk (E132)

## 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

## 6.3 Holdbarhet

3 år

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

Alu/Alu blisterpakning.

Pakningsstørrelse på 14, 28, 56 og 60 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blisterpakninger. Multipakninger som inneholder 112 (2 pakninger á 56) og 196 (7 pakninger á 28) filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blisterpakninger.

60x1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblister.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

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

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tablett

EU/1/11/731/007 28 filmdrasjerte tablett

EU/1/11/731/008 56 filmdrasjerte tablett

EU/1/11/731/009 60 filmdrasjerte tablett

EU/1/11/731/010 112 (2 pakninger á 56) filmdrasjerte tablett

EU/1/11/731/011 196 (7 pakninger á 28) filmdrasjerte tablett

EU/1/11/731/012 60x1 filmdrasjerte tablett

EU/1/11/731/014 14 filmdrasjerte tablett

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. november 2011

Dato for siste fornyelse: 15. juli 2016

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**



## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch-release

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Sverige

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- Når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **KARTONG**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter  
saksagliptin/metforminhydroklorid

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 2,5 mg saksagliptin (som hydroklorid) og 850 mg metforminhydroklorid.

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
60 filmdrasjerte tabletter  
Multipakke: 112 (2 pakker à 56) filmdrasjerte tabletter  
Multipakke: 196 (7 pakker à 28) filmdrasjerte tabletter  
60x1 filmdrasjerte tabletter

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP

#### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/731/001 28 filmdrasjerte tablett  
EU/1/11/731/002 56 filmdrasjerte tablett  
EU/1/11/731/003 60 filmdrasjerte tablett  
EU/1/11/731/004 112 (2 pakninger á 56) filmdrasjerte tablett  
EU/1/11/731/005 196 (7 pakninger á 28) filmdrasjerte tablett  
EU/1/11/731/006 60x1 filmdrasjerte tablett  
EU/1/11/731/013 14 filmdrasjerte tablett

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE****KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter  
saksagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 2,5 mg saksagliptin (som hydroklorid) og 850 mg metforminhydroklorid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakke, skal ikke selges separat.  
28 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakke, skal ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (PERFORERTE/IKKE-PERFORERTE)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Komboglyze 2,5 mg/850 mg tablett  
saksagliptin/metformin-HCl

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**



## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **KARTONG**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter  
saksagliptin/metforminhydroklorid

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 2,5 mg saksagliptin (som hydroklorid) og 1000 mg metforminhydroklorid.

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
60 filmdrasjerte tabletter  
Multipakke: 112 (2 pakker à 56) filmdrasjerte tabletter  
Multipakke: 196 (7 pakker à 28) filmdrasjerte tabletter  
60x1 filmdrasjerte tabletter

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP

#### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/731/007 28 filmdrasjerte tablett  
EU/1/11/731/008 56 filmdrasjerte tablett  
EU/1/11/731/009 60 filmdrasjerte tablett  
EU/1/11/731/010 112 (2 pakninger á 56) filmdrasjerte tablett  
EU/1/11/731/011 196 (7 pakninger á 28) filmdrasjerte tablett  
EU/1/11/731/012 60x1 filmdrasjerte tablett  
EU/1/11/731/014 14 filmdrasjerte tablett

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE****KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter  
saksagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 2,5 mg saksagliptin (som hydroklorid) og 1000 mg metforminhydroklorid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakke, skal ikke selges separat.  
28 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakke, skal ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (PERFORERTE/IKKE-PERFORERTE)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg tablett  
saksagliptin/metformin-HCl

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter** saksagliptin/metforminhydroklorid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemiddel er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Komboglyze er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Komboglyze
3. Hvordan du bruker Komboglyze
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Komboglyze
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Komboglyze er og hva det brukes mot**

Dette legemidlet inneholder to forskjellige stoffer som heter:

saksagliptin, som tilhører en legemiddelgruppe som kalles DPP-4-hemmere (dipeptidylpeptidase-4-hemmere) og metformin, som tilhører en legemiddelgruppe som kalles biguanider.

Begge tilhører en gruppe legemidler som kalles orale antidiabetika.

#### **Hva Komboglyze brukes mot**

Dette legemidlet brukes til å behandle en type diabetes som heter "type 2 diabetes".

#### **Hvordan Komboglyze virker**

Saksagliptin og metformin virker sammen for å kontrollere ditt blodsukker. De øker nivåene av insulin etter et måltid. De reduserer også mengden av sukker som kroppen din produserer. Sammen med diett og fysisk aktivitet hjelper dette til å redusere blodsukkeret ditt. Dette legemidlet kan brukes alene eller sammen med andre diabeteslegemidler, inkludert insulin.

For å kontrollere din diabetes må du fremdeles holde dietten og ha fysisk aktivitet selv om du tar dette legemidlet. Det er derfor viktig fortsatt å følge rådene om diett og fysisk aktivitet fra lege eller sykepleier.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Komboglyze**

##### **Bruk ikke Komboglyze**

- Dersom du er allergisk overfor saksagliptin, metformin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har hatt en alvorlig allergisk reaksjon (overfølsomhetsreaksjon) mot noen andre lignende legemidler som du tar for å kontrollere blodsukkeret.  
Symptomer på alvorlig allergisk reaksjon kan inkludere:
  - Utslett

- Røde blemmer på huden (elveblest)
  - Hevelse i ansiktet, lepper, tunge og hals, som kan føre til puste- eller svelgevansker.
- Hvis du har slike symptomer, slutt å ta dette legemidlet og kontakt straks lege eller sykepleier.
- Dersom du noen gang har hatt diabetes-koma.
  - Dersom du har ukontrollert diabetes med for eksempel alvorlig hyperglykemi (høyt blodsukker), kvalme, oppkast, diaré, raskt vekttap, laktacidose (se "Risiko for laktacidose" nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand der substanser som kalles ketonlegemer, samles opp i blodet, og dette kan føre til diabetisk pre-koma. Symptomer omfatter magesmerter, rask og dyp pusting, søvnighet eller at pusten får en uvanlig og fruktaktig lukt.
  - Dersom du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller problemer med leveren.
  - Dersom du i senere tid har hatt hjerteangrep eller hvis du har hjertesvikt eller alvorlige problemer med blodsløpet eller vanskeligheter med å puste som kan være et tegn på hjerteproblemer.
  - Dersom du har en alvorlig infeksjon eller er dehydrert (har mistet mye vann fra kroppen).
  - Dersom du ammer (se også "Graviditet og amming").
  - Dersom du drikker store mengder alkohol (enten hver dag eller bare enkelte ganger) (se pkt. "Komboglyze sammen med alkohol").

Du må ikke ta dette legemidlet dersom noe av dette gjelder deg. Dersom du ikke er sikker, skal du rådføre deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

#### **Risiko for laktacidose**

Komboglyze kan forårsake en svært sjelden, men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose, spesielt dersom nyrene dine ikke fungerer skikkelig. Risikoen for utvikling av laktacidose er også forhøyet ved ukontrollert diabetes, alvorlige infeksjoner, langvarig faste eller alkoholinntak, dehydrering (se ytterligere informasjon nedenfor), leverproblemer og enhver medisinsk tilstand der en del av kroppen har nedsatt oksygentilførsel (som akutt alvorlig hjertesykdom).

Snakk med legen din for ytterligere informasjon dersom noe av det ovennevnte gjelder deg.

**Avbryt behandlingen med Komboglyze i en kort periode dersom du har en tilstand som kan være forbundet med dehydrering** (har mistet mye kroppsvæske), som kraftig oppkast, diaré, feber, eksponering for varme eller dersom du drikker mindre væske enn normalt. Snakk med legen din for ytterligere informasjon.

**Avbryt behandlingen med Komboglyze og kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene på laktacidose**, da denne tilstanden kan føre til koma.

Symptomer på laktacidose omfatter:

- oppkast
- magesmerter (buksmerter)
- muskelkramper
- en generell følelse av uvelhet med kraftig tretthet
- pustevansker
- redusert kroppstemperatur og puls.

Laktacidose krever øyeblikkelig medisinsk behandling og må behandles på sykehus.

Snakk med lege eller apotek før du bruker Komboglyze

- Hvis du har type 1 diabetes (kroppen din produserer ikke insulin). Dette legemidlet skal ikke brukes til å behandle denne tilstanden.
- Hvis du har eller har hatt en pankreassykdom.
- Hvis du bruker insulin eller et antidiabetikum kjent som "sulfonylurea". Legen din kan ønske å redusere din dose av insulin eller sulfonylurea når du tar et av dem sammen med dette legemidlet, slik at du unngår lavt blodsukker.
- Hvis du har hatt allergiske reaksjoner overfor noen andre legemidler som du tar for å kontrollere mengden sukker i blodet ditt.
- Hvis du har et problem eller tar et legemiddel som kan nedsette kroppens forsvar mot infeksjoner.



- Hvis du noensinne har hatt hjertesvikt eller du har andre risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt, som for eksempel nyreproblemer. Legen din vil gi deg råd om tegnene og symptomene på hjertesvikt. Du bør kontakte lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene. Symptomene kan omfatte, men er ikke begrenset til, økende kortpustethet, hurtig vektøkning og hevelse i føttene (ødem).

Dersom du må gjennom en omfattende operasjon, må du avbryte behandlingen med Komboglyze under og i en tid etter inngrepet. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Komboglyze og når den kan gjenopptas.

Diabetiske hudskader er en vanlig komplikasjon ved diabetes. Utslett er blitt sett med saksagliptin og med visse antidiabetiske legemidler i samme gruppe som saksagliptin. Følg anbefalingene for hud- og fotpleie som lege eller sykepleier gav deg. Kontakt legen din dersom du oppdager blemmedannelse i huden da dette kan være tegn på en tilstand som kalles bulløs pemfigoid. Legen kan be deg slutte å bruke Komboglyze.

Hvis noe av dette gjelder deg eller hvis du ikke er sikker, snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

### **Nyretester eller kontroller**

Under behandling med dette legemidlet vil legen din sjekke nyrefunksjonen din minst én gang per år, eller oftere dersom du er eldre og/eller dersom du har forverret nyrefunksjon.

### **Barn og ungdom**

Komboglyze er ikke anbefalt for bruk hos barn og ungdom under 18 år. Sikkerhet og effekt for dette legemidlet er ikke kjent når det gis til barn og ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Komboglyze**

Dersom du må ha en injeksjon i blodet med et kontrastmiddel som inneholder jod, for eksempel i sammenheng med en røntgenundersøkelse eller skanning, må du avbryte behandlingen med Komboglyze før eller på tidspunktet for injeksjonen. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Komboglyze og når den kan gjenopptas.

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det kan hende at det må tas hyppigere blodprøver og nyrefunksjonsprøver, eller det kan hende at legen din må justere dosen av Komboglyze. Det er spesielt viktig å nevne følgende:

- cimetidin, en medisin som brukes til å behandle mageproblemer
- ketokonazol, som brukes til å behandle soppinfeksjoner
- bronkodilatorer (beta-2-agonister), som brukes til å behandle astma
- diltiazem, som brukes mot høyt blodtrykk
- rifampicin, som er et antibiotikum som brukes til å behandle infeksjoner slik som tuberkulose
- kortikosteroider, som brukes til å behandle betennelser ved sykdommer som astma og artritt
- karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin, som brukes til å kontrollere anfall (epileptiske) eller langtidssmerte
- legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika)
- legemidler for behandling av smerter og betennelse (NSAIDs og COX-2-hemmere, som ibuprofen og celekoksib)
- visse legemidler for behandling av høyt blodtrykk (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister).

Hvis noe av dette gjelder deg eller hvis du ikke er sikker, snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

### **Inntak av Komboglyze sammen med alkohol**

Unngå høyt alkoholinntak mens du bruker Komboglyze, siden det kan øke risikoen for laktacidose (se avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler").

### **Graviditet og amming**

Ta ikke dette legemidlet dersom du er gravid eller kan bli gravid. Dette er fordi det kan skade barnet.

Ikke ta dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme. Dette er fordi metformin skilles ut i morsmelken i små mengder.

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Saksagliptin og metformin har en ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Lavt blodsukker (hypoglykemi) kan påvirke evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner eller jobbe med sikkert fotfeste. Det er risiko for hypoglykemi når man tar dette legemidlet sammen med legemidler som er kjent for å gi hypoglykemi som f.eks. insulin og sulfonylurea.

## **3. Hvordan du bruker Komboglyze**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvis legen din forskriver dette legemidlet sammen med et sulfonylurea preparat eller insulin, må du huske å bruke dette andre legemidlet slik legen din har forskrevet, så du oppnår optimale resultater for din helse.

### **Hvor mye du skal ta**

- Hvor mye av dette legemidlet du kan ta, avhenger av tilstanden din og hvor store doser du tar av metformin og/eller av saksagliptin og metformin i separate tabletter. Legen din vil fortelle deg nøyaktig hvor stor dose av dette legemidlet du skal ta.
- Den anbefalte dosen er én tablett to ganger daglig.

Dersom du har nedsatt nyrefunksjon, kan det hende legen din forskriver en lavere dose.

### **Hvordan du tar dette legemidlet**

- Ta dette legemidlet via munnen.
- Ta det sammen med et måltid for å redusere risikoen for mageproblemer.

### **Diett og fysisk aktivitet**

For å kontrollere din diabetes må du fortsette med å holde dietten og drive med fysisk aktivitet selv om du tar dette legemidlet. Det er derfor viktig å fortsette med å følge rådene fra lege eller sykepleier om diett og fysisk aktivitet. Dersom du følger en diett for diabetisk vektkontroll, må du spesielt fortsette med det mens du tar dette legemidlet.

### **Dersom du tar for mye av Komboglyze**

Dersom du tar flere Komboglyze-tabletter enn du skal, snakk med legen din eller dra straks til legevakt. Ta med legemiddelpakningen.

### **Dersom du har glemt å ta Komboglyze**

- Dersom du glemmer å ta en dose av dette legemidlet, ta den så fort du husker det. Dersom det snart er tid for neste dose, skal du la være å ta den glemte dosen og ta neste dose til vanlig tid.
- Du skal ikke ta dobbel dose av dette legemidlet som erstatning for en glemt dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Komboglyze**

Fortsett å ta dette legemidlet til legen din sier du skal slutte. Dette bidrar til å kontrollere blodsukkeret ditt.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Stopp å ta dette legemidlet og ta øyeblikkelig kontakt med legen din dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:**

- **Laktacidose**, Komboglyze kan forårsake en svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer), men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose (se avsnittet “Advarsler og forsiktighetsregler”). Dersom dette skjer med deg, må du **avbryte behandlingen med Komboglyze og kontakte lege eller nærmeste sykehus umiddelbart**, da laktacidose kan føre til koma.
- **Vedvarende, kraftige magesmerter** som kan stråle ut i ryggen, i tillegg til kvalme og oppkast, da det kan være et tegn på betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt).

Du bør kontakte lege dersom du får følgende bivirkning:

- Alvorlige leddsmerter

**Andre bivirkninger av Komboglyze omfatter:**

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- hodepine
- muskelsmerter (myalgi)
- kvalme eller fordøyelsesproblemer (dyspepsi)
- infeksjoner i urinveiene
- infeksjon i øvre luftveier
- betennelse i nese eller hals slik som ved forkjølelse eller sår hals
- betennelse i magen (gastritt) eller tarmen, noen ganger forårsaket av en infeksjon (gastroenteritt)
- infeksjon i bihuler, noen ganger med en følelse av smerte og trykk bak kinn og øyne (sinusitt)
- luft i mage/tarm
- svimmelhet
- tretthet (fatigue)

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- leddsmerter (artragi)
- vanskeligheter med å få ereksjon eller oppretholde en ereksjon (erektil dysfunksjon)

**Bivirkninger som sees når saksagliptin tas alene:**

Vanlige

- svimmelhet
- tretthet (fatigue)

**Bivirkninger som sees når saksagliptin tas alene eller i kombinasjon med andre legemidler:**

Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- forstoppelse
- blemmedannelse i huden (bulløs pemfigiod)

Noen pasienter har hatt en liten reduksjon i antall av en type hvite blodceller (lymfocytter) som er påvist i blodtester når de bruker saksagliptin som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler. I tillegg har noen pasienter rapportert utslett og hudreaksjoner (overfølsomhet) når de har tatt saksagliptin.

Under bruk av saksagliptin etter godkjenning er det rapportert om ytterligere bivirkninger, blant annet alvorlige allergiske reaksjoner (anafylakse) og hevelse i ansikt, lepper, tunge og hals, som kan føre til puste- eller svelgevansker. Hvis du får en allergisk reaksjon, slutt å ta dette legemidlet og kontakt legen din straks. Legen din kan forskrive én medisin for å behandle den allergiske reaksjonen og en annen medisin mot din diabetes.

### **Bivirkninger som kan oppstå når metformin tas alene:**

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- kvalme, oppkast
- diaré eller magesmerter
- tap av appetitt

Vanlige

- metallsmak i munnen
- redusert eller lavt nivå av vitamin B<sub>12</sub> i blodet (symptomer kan være ekstrem tretthet (fatigue), sår og rød tunge (glossitt), prikking og stikking (parestesi) eller blek eller gul hud). Det kan hende at legen tar noen prøver for å finne årsaken til symptomene dine, fordi noen av disse også kan skyldes diabetes eller andre ikke relaterte helseproblemer.

Svært sjeldne

- leverproblemer (hepatitt)
- rødhet på huden (utslett) eller kløe

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Komboglyze**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og kartongen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Bruk ikke dette legemidlet hvis pakningen er ødelagt eller viser tegn til å være forsøkt åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Komboglyze**

Virkestoffer er saksagliptin og metforminhydroklorid. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg saksagliptin (som hydroklorid) og 850 mg metforminhydroklorid.

Andre innholdsstoffer (hjelpstoffer) er:

- Tablettkjerne: povidon K30, magnesiumstearat.
- Filmdrasjering: polyvinylalkohol, makrogol 3350, titandioksid (E171), talkum (E553b), rødt jernoksid (E172), gult jernoksid (E172).
- Trykkfarge: skjellakk, indigokarmin aluminiumlakk (E132).

### **Hvordan Komboglyze ser ut og innholdet i pakningen**

- Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter (“tabletter”) er lysebrune til brune og runde, tabletter preget med “2,5/850” på én side og “4246” preget på den andre siden med blått blekk.
- Komboglyze er tilgjengelig i blisterpakninger av aluminiumsfolie. Pakningsstørrelsene er 14, 28, 56 og 60 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blisterpakninger, multipakninger som

inneholder 112 (2 pakninger á 56) og 196 (7 pakninger á 28) filmdrasjerte tablettar i ikke-perforerte blisterpakningar og 60 x1 filmdrasjerte tablettar i perforerte enhetsdose blisterpakningar.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### **Tilvirker**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Sverige

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

### **Danmark**

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

### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

### **Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no)

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter** saksagliptin/metforminhydroklorid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemiddel er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Komboglyze er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Komboglyze
3. Hvordan du bruker Komboglyze
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Komboglyze
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Komboglyze er og hva det brukes mot**

Dette legemidlet inneholder to forskjellige stoffer som heter:

saksagliptin, som tilhører en legemiddelgruppe som kalles DPP-4-hemmere (dipeptidylpeptidase-4-hemmere) og metformin, som tilhører en legemiddelgruppe som kalles biguanider.

Begge tilhører en gruppe legemidler som kalles orale antidiabetika.

#### **Hva Komboglyze brukes mot**

Dette legemidlet brukes til å behandle en type diabetes som heter ”type 2 diabetes”.

#### **Hvordan Komboglyze virker**

Saksagliptin og metformin virker sammen for å kontrollere ditt blodsukker. De øker nivåene av insulin etter et måltid. De reduserer også mengden av sukker som kroppen din produserer. Sammen med diett og fysisk aktivitet hjelper dette til å redusere blodsukkeret ditt. Dette legemidlet kan brukes alene eller sammen med andre diabeteslegemidler, inkludert insulin.

For å kontrollere din diabetes må du fremdeles holde dietten og ha fysisk aktivitet selv om du tar dette legemidlet. Det er derfor viktig fortsatt å følge rådene om diett og fysisk aktivitet fra lege eller sykepleier.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Komboglyze**

##### **Bruk ikke Komboglyze**

- Dersom du er allergisk overfor saksagliptin, metformin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har hatt en alvorlig allergisk reaksjon (overfølsomhetsreaksjon) mot noen andre lignende legemidler som du tar for å kontrollere blodsukkeret.  
Symptomer på alvorlig allergisk reaksjon kan inkludere:
  - Utslett

- Røde blemmer på huden (elveblest)
  - Hevelse i ansiktet, lepper, tunge og hals, som kan føre til puste- eller svelgevansker.
- Hvis du har slike symptomer, slutt å ta dette legemidlet og kontakt straks lege eller sykepleier.
- Dersom du noen gang har hatt diabetes-koma.
  - Dersom du har ukontrollert diabetes med for eksempel alvorlig hyperglykemi (høyt blodsukker), kvalme, oppkast, diaré, raskt vekttap, laktacidose (se "Risiko for laktacidose" nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand der substanser som kalles ketonlegemer, samles opp i blodet, og dette kan føre til diabetisk pre-koma. Symptomer omfatter magesmerter, rask og dyp pusting, søvnighet eller at pusten får en uvanlig og fruktaktig lukt.
  - Dersom du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller problemer med leveren.
  - Dersom du i senere tid har hatt hjerteanfall eller hvis du har hjertesvikt eller alvorlige problemer med blodomløpet eller vanskeligheter med å puste som kan være et tegn på hjerteproblemer.
  - Dersom du har en alvorlig infeksjon eller er dehydrert (har mistet mye vann fra kroppen).
  - Dersom du ammer (se også "Graviditet og amming").
  - Dersom du drikker store mengder alkohol (enten hver dag eller bare enkelte ganger) (se pkt. "Komboglyze sammen med alkohol").

Du må ikke ta dette legemidlet dersom noe av dette gjelder deg. Dersom du ikke er sikker, skal du rådføre deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

#### **Risiko for laktacidose**

Komboglyze kan forårsake en svært sjelden, men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose, spesielt dersom nyrene dine ikke fungerer skikkelig. Risikoen for utvikling av laktacidose er også forhøyet ved ukontrollert diabetes, alvorlige infeksjoner, langvarig faste eller alkoholinntak, dehydrering (se ytterligere informasjon nedenfor), leverproblemer og enhver medisinsk tilstand der en del av kroppen har nedsatt oksygentilførsel (som akutt alvorlig hjertesykdom).

Snakk med legen din for ytterligere informasjon dersom noe av det ovennevnte gjelder deg.

**Avbryt behandlingen med Komboglyze i en kort periode dersom du har en tilstand som kan være forbundet med dehydrering** (har mistet mye kroppsvæske), som kraftig oppkast, diaré, feber, eksponering for varme eller dersom du drikker mindre væske enn normalt. Snakk med legen din for ytterligere informasjon.

**Avbryt behandlingen med Komboglyze og kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene på laktacidose**, da denne tilstanden kan føre til koma.

Symptomer på laktacidose omfatter:

- oppkast
- magesmerter (buxmerter)
- muskelkramper
- en generell følelse av uvelhet med kraftig tretthet
- pustevansker
- redusert kroppstemperatur og puls.

Laktacidose krever øyeblikkelig medisinsk behandling og må behandles på sykehus.

Snakk med lege eller apotek før du bruker Komboglyze

- Hvis du har type 1 diabetes (kroppen din produserer ikke insulin). Dette legemidlet skal ikke brukes til å behandle denne tilstanden.
- Hvis du har eller har hatt en pankreassykdom.
- Hvis du bruker insulin eller et antidiabetikum kjent som "sulfonylurea". Legen din kan ønske å redusere din dose av insulin eller sulfonylurea når du tar et av dem sammen med dette legemidlet, slik at du unngår lavt blodsukker.
- Hvis du har hatt allergiske reaksjoner overfor noen andre legemidler som du tar for å kontrollere mengden sukker i blodet ditt.
- Hvis du har et problem eller tar et legemiddel som kan nedsette kroppens forsvar mot infeksjoner.



- Hvis du noensinne har hatt hjertesvikt eller du har andre risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt, som for eksempel nyreproblemer. Legen din vil gi deg råd om tegnene og symptomene på hjertesvikt. Du bør kontakte lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene. Symptomene kan omfatte, men er ikke begrenset til, økende kortpustethet, hurtig vektøkning og hevelse i føttene (ødem).

Dersom du må gjennom en omfattende operasjon, må du avbryte behandlingen med Komboglyze under og i en tid etter inngrepet. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Komboglyze og når den kan gjenopptas.

Diabetiske hudskader er en vanlig komplikasjon ved diabetes. Utslett er blitt sett med saksagliptin og med visse antidiabetiske legemidler i samme gruppe som saksagliptin. Følg anbefalingene for hud- og fotpleie som lege eller sykepleier gav deg. Kontakt legen din dersom du oppdager blemmedannelse i huden da dette kan være tegn på en tilstand som kalles bulløs pemfigoid. Legen kan be deg slutte å bruke Komboglyze.

Hvis noe av dette gjelder deg eller hvis du ikke er sikker, snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

### **Nyretester eller kontroller**

Under behandling med dette legemidlet vil legen din sjekke nyrefunksjonen din minst én gang per år, eller oftere dersom du er eldre og/eller dersom du har forverret nyrefunksjon.

### **Barn og ungdom**

Komboglyze er ikke anbefalt for bruk hos barn og ungdom under 18 år. Sikkerhet og effekt for dette legemidlet er ikke kjent når det gis til barn og ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Komboglyze**

Dersom du må ha en injeksjon i blodet med et kontrastmiddel som inneholder jod, for eksempel i sammenheng med en røntgenundersøkelse eller skanning, må du avbryte behandlingen med Komboglyze før eller på tidspunktet for injeksjonen. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Komboglyze og når den kan gjenopptas.

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det kan hende at det må tas hyppigere blodprøver og nyrefunksjonsprøver, eller det kan hende at legen din må justere dosen av Komboglyze. Det er spesielt viktig å nevne følgende:

- cimetidin, en medisin som brukes til å behandle mageproblemer
- ketokonazol, som brukes til å behandle soppinfeksjoner
- bronkodilatorer (beta-2-agonister), som brukes til å behandle astma
- diltiazem, som brukes mot høyt blodtrykk
- rifampicin, som er et antibiotikum som brukes til å behandle infeksjoner slik som tuberkulose
- kortikosteroider, som brukes til å behandle betennelser ved sykdommer som astma og artritt
- karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin, som brukes til å kontrollere anfall (epileptiske) eller langtidssmerte
- legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika)
- legemidler for behandling av smerter og betennelse (NSAIDs og COX-2-hemmere, som ibuprofen og celekoksib)
- visse legemidler for behandling av høyt blodtrykk (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister).

Hvis noe av dette gjelder deg eller hvis du ikke er sikker, snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

### **Inntak av Komboglyze sammen med alkohol**

Unngå høyt alkoholinntak mens du bruker Komboglyze, siden det kan øke risikoen for laktacidose (se avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler").

### **Graviditet og amming**

Ta ikke dette legemidlet dersom du er gravid eller kan bli gravid. Dette er fordi det kan skade barnet.

Ikke ta dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme. Dette er fordi metformin skilles ut i morsmelken i små mengder.

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Saksagliptin og metformin har en ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Lavt blodsukker (hypoglykemi) kan påvirke evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner eller jobbe med sikkert fotfeste. Det er risiko for hypoglykemi når man tar dette legemidlet sammen med legemidler som er kjent for å gi hypoglykemi som f.eks. insulin og sulfonylurea.

## **3. Hvordan du bruker Komboglyze**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvis legen din forskriver dette legemidlet sammen med et sulfonylurea preparat eller insulin, må du huske å bruke dette andre legemidlet slik legen din har forskrevet, så du oppnår optimale resultater for din helse.

### **Hvor mye du skal ta**

- Hvor mye av dette legemidlet du kan ta, avhenger av tilstanden din og hvor store doser du tar av metformin og/eller av saksagliptin og metformin i separate tabletter. Legen din vil fortelle deg nøyaktig hvor stor dose av dette legemidlet du skal ta.
- Den anbefalte dosen er én tablett to ganger daglig.

Dersom du har nedsatt nyrefunksjon, kan det hende legen din forskriver en lavere dose.

### **Hvordan du tar dette legemidlet**

- Ta dette legemidlet via munnen.
- Ta det sammen med et måltid for å redusere risikoen for mageproblemer.

### **Diett og fysisk aktivitet**

For å kontrollere din diabetes må du fortsette med å holde dietten og drive med fysisk aktivitet selv om du tar dette legemidlet. Det er derfor viktig å fortsette med å følge rådene fra lege eller sykepleier om diett og fysisk aktivitet. Dersom du følger en diett for diabetisk vektkontroll, må du spesielt fortsette med det mens du tar dette legemidlet.

### **Dersom du tar for mye av Komboglyze**

Dersom du tar flere Komboglyze-tabletter enn du skal, snakk med legen din eller dra straks til legevakt. Ta med legemiddelpakningen.

### **Dersom du har glemt å ta Komboglyze**

- Dersom du glemmer å ta en dose av dette legemidlet, ta den så fort du husker det. Dersom det snart er tid for neste dose, skal du la være å ta den glemte dosen og ta neste dose til vanlig tid.
- Du skal ikke ta dobbel dose av dette legemidlet som erstatning for en glemt dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Komboglyze**

Fortsett å ta dette legemidlet til legen din sier du skal slutte. Dette bidrar til å kontrollere blodsukkeret ditt.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Stopp å ta dette legemidlet og ta øyeblikkelig kontakt med legen din dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:**

- **Laktacidose**, Komboglyze kan forårsake en svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer), men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose (se avsnittet “Advarsler og forsiktighetsregler”). Dersom dette skjer med deg, må du **avbryte behandlingen med Komboglyze og kontakte lege eller nærmeste sykehus umiddelbart**, da laktacidose kan føre til koma.
- **Vedvarende, kraftige magesmerter** som kan stråle ut i ryggen, i tillegg til kvalme og oppkast, da det kan være et tegn på betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt).

Du bør kontakte lege dersom du får følgende bivirkning:

- Alvorlige leddsmerter

**Andre bivirkninger av Komboglyze omfatter:**

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- hodepine
- muskelsmerter (myalgi)
- kvalme eller fordøyelsesproblemer (dyspepsi)
- infeksjoner i urinveiene
- infeksjon i øvre luftveier
- betennelse i nese eller hals slik som ved forkjølelse eller sår hals
- betennelse i magen (gastritt) eller tarmen, noen ganger forårsaket av en infeksjon (gastroenteritt)
- infeksjon i bihuler, noen ganger med en følelse av smerte og trykk bak kinn og øyne (sinusitt)
- luft i mage/tarm
- svimmelhet
- tretthet (fatigue)

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- leddsmerter (artralgia)
- vanskeligheter med å få ereksjon eller opprettholde en ereksjon (erektile dysfunksjon)

**Bivirkninger som sees når saksagliptin tas alene:**

Vanlige

- svimmelhet
- tretthet (fatigue)

**Bivirkninger som sees når saksagliptin tas alene eller i kombinasjon med andre legemidler:**

Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- forstoppelse
- blemmedannelse i huden (bulløs pemfigiod)

Noen pasienter har hatt en liten reduksjon i antall av en type hvite blodceller (lymfocytter) som er påvist i blodtester når de bruker saksagliptin som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler. I tillegg har noen pasienter rapportert utslett og hudreaksjoner (overfølsomhet) når de har tatt saksagliptin.

Under bruk av saksagliptin etter godkjenning er det rapportert om ytterligere bivirkninger, blant annet alvorlige allergiske reaksjoner (anafylakse) og hevelse i ansikt, lepper, tunge og hals, som kan føre til puste- eller svelgevansker. Hvis du får en allergisk reaksjon, slutt å ta dette legemidlet og kontakt legen din straks. Legen din kan forskrive én medisin for å behandle den allergiske reaksjonen og en annen medisin mot din diabetes.

### **Bivirkninger som kan oppstå når metformin tas alene:**

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- kvalme, oppkast
- diaré eller magesmerter
- tap av appetitt

Vanlige

- metallsmak i munnen
- redusert eller lavt nivå av vitamin B<sub>12</sub> i blodet (symptomer kan være ekstrem tretthet (fatigue), sår og rød tunge (glossitt), prikking og stikking (parestesi) eller blek eller gul hud). Det kan hende at legen tar noen prøver for å finne årsaken til symptomene dine, fordi noen av disse også kan skyldes diabetes eller andre ikke relaterte helseproblemer.

Svært sjeldne

- leverproblemer (hepatitt)
- rødhet på huden (utslett) eller kløe

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Komboglyze**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og kartongen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Bruk ikke dette legemidlet hvis pakningen er ødelagt eller viser tegn til å være forsøkt åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Komboglyze**

Virkestoffer er saksagliptin og metforminhydroklorid. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg saksagliptin (som hydroklorid) og 1000 mg metforminhydroklorid.

Andre innholdsstoffer (hjelpstoffer) er:

- Tablettkjerne: povidon K30, magnesiumstearat.
- Filmdrasjering: polyvinylalkohol, makrogol 3350, titandioksid (E171), talkum (E553b), gult jernoksid (E172).
- Trykkfarge: skjellakk, indigokarmin, aluminiumlakk (E132).

### **Hvordan Komboglyze ser ut og innholdet i pakningen**

- Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter ("tabletter") er blekt gule til lysegule, bikonvekse og ovale, med "2,5/1000" preget på én side og "4247" preget på den andre siden, med blått blekk.

- Komboglyze er tilgjengelig i blisterpakninger av aluminiumfolie. Pakningsstørrelsene er 14, 28, 56 og 60 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blisterpakninger, multipakninger som inneholder 112 (2 pakninger á 56) og 196 (7 pakninger á 28) filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blisterpakninger og 60 x1 filmdrasjerte tabletter i perforerte enhetsdose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### **Tilvirker**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Sverige

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

### **Danmark**

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

### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

### **Ελλάδα**

### **Österreich**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no)