

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Vaaleankellertäviä tai vaaleankeltaisia, kaksoiskuperia, soikeita kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu "2.5/1000" ja toiselle puolelle "4247" sinisellä musteella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Komboglyze on tarkoitettu ruokavaliohoidon ja liikunnan lisänä parantamaan vähintään 18-vuotiaiden aikuisten tyypin 2 diabeetikkojen glukoositasapainoa, kun hoitotasapaino on riittämätön, vaikka potilas käyttää suurinta siedettyä annosta pelkkää metformiinia tai hän käyttää entuudestaan erillisiä saksagliptiini- ja metformiinitabletteja.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Potilaat, jotka käyttävät erillisiä saksagliptiini- ja metformiinitabletteja

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosmuutoksia ei suositella, jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Komboglyze-hoitoa ei pidä käyttää, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Komboglyze-hoitoa ei pidä käyttää, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat (≥ 65 v)

Metformiini ja saksagliptiini erittyvät munuaisteitse, joten iäkkäiden potilaiden Komboglyze-hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Munuaistoimintaa on seurattava metformiiniin liittyvän maitohappoasidoosin riskin vuoksi etenkin iäkkäiltä potilailta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Kokemus 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta saksagliptiinilla on hyvin vähäistä, ja tämän potilasryhmän hoidossa on noudatettava varovaisuutta. (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Komboglyze-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Komboglyze on vasta-aiheinen, jos potilaalla on jokin seuraavista:

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille tai anamneesissa minkä tahansa dipeptidyylipeptidaasi 4:n estäjän (DPP-4:n estäjän) aiheuttama vakava yliherkkyysreaktio kuten anafylaktinen reaktio, anafylaktinen šokki tai angioedeema (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)
- diabeettinen ketoasidoosi, diabeettisen kooman esivaihe (prekooma)
- keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min) (ks. kohta 4.4)
- akuutti tila, joka saattaa vaikuttaa munuaistoimintaan, esim.
 - nestehukka
 - vaikea infektio
 - šokki
- akuutti tai krooninen sairaus, joka voi aiheuttaa kudoshypoksiaa, esim.
 - sydämen vajaatoiminta tai hengitysvajaus
 - hiljattain sairastettu sydäninfarkti
 - šokki
- maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2)
- akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi (ks. kohta 4.5)
- imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

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

Haimatulehdus

Saksagliptiinin myyntiintulon jälkeen spontaaneissa haittavaikutusraporteissa on ilmoitettu akuuttia haimatulehdusta. Potilaille on kerrottava akuutin haimatulehduksen tyypioireesta eli pitkittyvästä, vaikeasta vatsakivusta. Haimatulehduksen on havaittu korjautuneen, kun saksagliptiinihoito on lopetettu. Jos potilaalla epäillään haimatulehdusta, Komboglyzen ja mahdollisten muiden reaktion aiheuttajiksi epäiltyjen lääkevalmisteiden käyttö on lopetettava.

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen, mutta vakava (ilman pikaista hoitoa suurta kuolleisuutta aiheuttava) aineenvaihduntahäiriö, joka voi johtua metformiinin (Komboglyze-valmisteen toisen vaikuttavan aineen) kertymisestä elimistöön. Metformiinihoidon aikana on ilmoitettu esiintyneen maitohappoasidoositapauksia lähinnä diabeetikoilla, joilla on huomattava munuaisten vajaatoiminta. Maitohappoasidoosin ilmaantuvuutta voidaan ja tulee vähentää kartoittamalla kaikki muut riskitekijät, kuten diabeteksen huono hoitotasapaino, ketoosi, pitkittynyt paasto, alkoholin liikakäyttö, maksan vajaatoiminta ja hypoksiaa aiheuttavat tilat.

Diagnoosi

Maitohappoasidoosin tyypillisiä oireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, hypotermia ja lopulta kooma. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH, plasman laktaattipitoisuus yli 5 mmol/l, lisääntynyt anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhde. Jos metabolista asidoosia

epäillään, valmisteen käyttö on lopetettava ja potilas on toimitettava välittömästi sairaalahoitoon (ks. kohta 4.9).

Munuaistoiminta

Metformiini eliminoituu munuaisten kautta, joten seerumin kreatiniinipitoisuuksia on seurattava säännöllisesti:

- vähintään kerran vuodessa, jos potilaan munuaistoiminta on normaali
- vähintään 2-4 kertaa vuodessa, jos seerumin kreatiniiniarvo on viitealueen ylärajalla tai suurempi, ja iäkkäiltä potilailta.

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

Leikkaushoito

Komboglyze sisältää metformiinia, joten hoito tulee lopettaa 48 tuntia ennen elektiiivisiä leikkauksia, joissa käytetään yleisanestesiaa, spinaali- tai epiduraalipuudutusta. Komboglyze-hoitoa ei yleensä tule jatkaa ennen kuin leikkauksesta on kulunut 48 tuntia ja munuaistoiminta on todettu normaaliksi.

Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden anto verisuoneen radiologisten tutkimusten yhteydessä voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan, johon on liittynyt maitohappoasidoosia metformiinihoitoa käyttävillä potilailla. Tästä syystä Komboglyze-hoito on lopetettava ennen tutkimusta tai sen yhteydessä ja aloittaa uudelleen vasta 48 tunnin kuluttua tutkimuksesta, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu normaaliksi (ks. kohta 4.5).

Ihomuutokset

Saksagliptiinin pre-kliinisissä toksisuustutkimuksissa on raportoitu apinoiden raajoissa esiintyneen haavaisia ja nekroottisia iholeesioita. (ks. kohta 5.3). Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu iholeesioiden ilmaantuvuuden kasvua, mutta kokemusta käytöstä on niukasti potilaista, joilla on diabetekseen liittyviä ihokomplikaatioita. Myyntiintulon jälkeen dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) estäjien lääkeryhmän lääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen ihottumaa. Myös saksagliptiinin häiritsevä vaikutus on ilmoitettu ihottumaa (ks. kohta 4.8). Siksi ihomuutosten kuten rakkuloiden, haavaumien tai ihottuman seuranta suositellaan, kuten diabeetikkojen rutiinihoitoon kuuluu.

Yliherkkyysoireet

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

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

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

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

Läkkäät potilaat

Kokemus 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta saksagliptiinilla on hyvin vähäistä, ja tämän potilasryhmän hoidossa on noudatettava varovaisuutta. (ks. kohta 5.2).

Immunosuppressoidut potilaat

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

Voimakkaiden CYP3A4:n indusoiden samanaikainen käyttö

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Saksagliptiini

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

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

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

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

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

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

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

Metformiini

Yhdistelmät, joiden käyttöä ei suositella

Komboglyzen toinen vaikuttava aine on metformiini, joten maitohappoosidoosin riski suurenee akuutin alkoholimyrkytyksen yhteydessä (varsinkin jos siihen liittyy paasto, aliravitsemus tai maksan vajaatoiminta) (ks. kohta 4.4). Alkoholien ja alkoholia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä tulee välttää.

Kationisilla lääkkeillä, jotka eliminoituvat erittymällä munuaisten kautta tubulussekreetion välityksellä (esim. simetidiini) voi olla yhteisvaikutuksia metformiinin kanssa, sillä ne kilpailevat munuaistubuluksessa samoista kuljetusmekanismeista. Tutkimus, johon osallistui seitsemän tervettä vapaaehtoista, osoitti, että simetidiini (400 mg x 2) suurensi systeemistä metformiiniinialtistusta (AUC 50 % ja maksimipitoisuutta (C_{max}) 81 %). Glukoositasapainon tarkkaa seuranta, annosten muuttamista annostussuositusten puitteissa ja diabeteshoitojen muuttamista tulee harkita, jos potilas käyttää samanaikaisesti kationisia lääkevalmisteita, jotka eliminoituvat erittymällä aktiivisesti munuaistubuluksista.

Jodivarjoaineiden anto verisuoneen radiologisten tutkimusten yhteydessä voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja se vuorostaan metformiinin kertymiseen elimistöön ja maitohappoosidoosin riskin suurenemiseen. Tästä syystä Komboglyze-hoito on keskeytettävä ennen tutkimusta tai sen yhteydessä ja aloittaa uudelleen vasta 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu normaaliksi (ks. kohta 4.4).

Varotoimia vaativat lääkeyhdistelmät

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

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Saksagliptiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Suurilla annoksilla, jotka aiheuttivat selvästi havaittavaa toksisuutta, todettiin uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Metformiinilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Saksagliptiinilla ja metformiinilla saattaa olla erittäin vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Saksagliptiinitutkimuksissa on ilmoitettu huimausta, jonka mahdollisuus on otettava huomioon ajamisen tai koneiden käytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

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

Saksagliptiini

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kuuteen kaksoissokkoutettuun, kontrolloituun kliiniseen turvallisuus- ja tehotutkimukseen, joissa arvioitiin saksagliptiinin vaikutusta glukoositasapainoon, satunnaistettiin 4 148 tyyppin 2 diabeetikkoa, joista 3 021 sai saksagliptiinihoitoa.

Eri tutkimuksista yhdistettyjen tulosten analyysissä todettiin, että haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuus oli 5 mg saksagliptiiniannoksia käyttäneiden joukossa samaa luokkaa kuin lumeryhmässä. Hoidon lopettaminen haittatapahtumien vuoksi oli yleisempää 5 mg saksagliptiinia käyttäneiden joukossa kuin lumeryhmässä (3,3 % ja 1,8 %).

Haittavaikutustaulukko

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

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1 Haittavaikutusten esiintymistiheys elinjärjestelmittäin

Elinjärjestelmä	Haittavaikutusten esiintymistiheys hoitotyypeittäin
Haittavaikutus	Saksagliptiini ja metformiini¹
Infektiot	
Ylähengitystieinfektio	Yleinen
Virtsatieinfektio	Yleinen
Gastroenteriitti	Yleinen
Sinuiitti	Yleinen
Nenänielutulehdus	Yleinen ²
Hermosto	
Päänsärky	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	
Oksentelu	Yleinen

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

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

Myyntiintulon jälkeen saadut kliiniset tutkimustiedot ja spontaanit raportit

Taulukossa 2 luetellaan saksagliptiinin myyntiintulon jälkeen ilmoitetut muut haittavaikutukset. Esiintymistiheydet perustuvat kliinisten tutkimusten tietoihin.

Taulukko 2 Muiden haittavaikutusten esiintymistiheys elinjärjestelmäluokittain

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

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

² Näitä reaktioita havaittiin myös ennen myyntiluvan myöntämistä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, mutta ne eivät täytä taulukon 1 kriteereitä.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

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

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

Hypoglykemia

Hypoglykemiahaittojen tiedot perustuvat kaikkiin ilmoitettuihin hypoglykemia-tapahtuksiin. Glukoosi-arvojen mittausta tapahtuman yhteydessä ei vaadittu. 5 mg saksagliptiiniiryhmässä hypoglykemia-ilmoitusten ilmaantuvuus oli 5,8 % ja lumeryhmässä 5 %, kun molempia käytettiin metformiinihoidon lisänä. Hypoglykemia-ilmoitusten ilmaantuvuus oli 3,4 % aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat 5 mg saksagliptiiniä ja metformiinia, ja 4,0 % potilailla, jotka saivat pelkkää metformiinia.

Tutkimukset

Kliinisissä tutkimuksissa laboratorioarvoista havaittujen haittatapahtumien ilmaantuvuus oli samaa luokkaa sekä 5 mg saksagliptiiniä saaneissa että lumeryhmässä. Lymfosyyttien absoluuttisen määrän pientä vähenemistä havaittiin. Kun lähtötason absoluuttinen lymfosyyttimäärän keskiarvo oli noin 2 200 solua/mikrolitra, lumekontrolloidussa yhdistetyssä analyysissä havaittiin keskimäärin noin 100 solun/mikrol suuruista alenemista lumelääkkeeseen verrattuna. Absoluuttisen lymfosyyttimäärän keskiarvo pysyi stabiilina, kun tutkimuslääkettä annettiin päivittäin korkeintaan 102 viikon ajan.

Lymfocyttimäärän vähenemiseen ei liittynyt kliinisesti merkitseviä haittavaikutuksia.
Lymfocyttimäärän vähenemisen kliinistä merkitystä lumelääkkeeseen verrattuna ei tunneta.

Metformiini

Kliinisten tutkimusten tiedot ja valmisteen myyntiintulon jälkeen saadut tiedot

Taulukossa 3 esitetään haittavaikutukset elinryhmittäin ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuna. Esiintymistiheysluokat perustuvat metformiinin valmisteyhteenvedoon Euroopan unionin alueella.

Taulukko 3 Metformiiniin liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys kliinisten tutkimusten ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisten tietojen perusteella

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

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

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

4.9 Yliannostus

Komboglyzen yliannostuksesta ei ole tietoja.

Saksagliptiini

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

Metformiini

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Komboglyze on yhdistelmävalmiste, joka sisältää kahta diabeteslääkettä. Niiden vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan, mikä edistää tyypin 2 diabeetikon glukoositasapainon paranemista. Nämä

lääkkeet ovat saksagliptiini, joka on dipeptidyylipeptidaasi-4:n eli DPP-4:n estäjä, ja metformiinihydrokloridi, joka kuuluu biguanidien lääkeriikeryhmään.

Saksagliptiini

Saksagliptiini on hyvin voimakas (K_i : 1,3 nM), selektiivinen, reversiibeli, kilpaileva DPP-4:n estäjä. Saksagliptiinin anto tyyppin 2 diabeetikoille johti DPP-4-entsyymitoiminnan estymiseen 24 tunnin ajaksi. Peroraalisen glukoosirasituksen jälkeen tämä DPP-4:n esto suurensi veren aktiivisten inkretiinihormonien (mm. glukagonin kaltainen peptidi 1 eli GLP-1 ja glukoosiriippuvainen insulinoatrooppinen polypeptidi, GIP) pitoisuuksia 2-3-kertaisiksi, pienensi glukagonipitoisuuksia ja voimisti beetasolujen vastetta glukoosiin, jolloin insuliini- ja C-peptidipitoisuudet suurenivat. Haiman beetasolujen insuliinierityksen lisääntyminen ja haiman alfasolujen glukagonierityksen väheneminen johtivat paastoglukoosipitoisuuksien alenemiseen ja glukoosiarvojen vähäisempään nousuun peroraalisen glukoosirasituksen tai aterian jälkeen. Saksagliptiini parantaa glukoositasapainoa pienentämällä tyyppin 2 diabeetikkojen paastoglukoosiarvoja ja aterianjälkeisiä glukoosipitoisuuksia.

Metformiini

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

Metformiinilla on kolme mahdollista vaikutusmekanismia:

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

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Saksagliptiini yhdessä metformiinin kanssa

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

Saksagliptiini metformiinihoidon lisänä

Saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin lumekontrolloidussa, 24 viikon pituisessa tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, joiden hoitotasapaino oli riittämätön (HbA_{1c} 7-10 %) pelkällä metformiinihoidolla. Saksagliptiini (n = 186) paransi merkitsevästi HbA_{1c} -arvoja, plasman paastoglukoosiarvoja ja aterianjälkeisiä glukoosiarvoja verrattuna lumehoitoon (n = 175). Saksagliptiinin (5 mg) ja metformiinin yhdistelmällä saavutettu HbA_{1c} -, paastoglukoosi- ja aterianjälkeisten glukoosiarvojen paraneminen säilyi viikolle 102 asti. Lumelääkkeen ja metformiinin

(n=15) yhdistelmähoitoryhmään verrattuna HbA_{1c}-arvon muutos saksagliptiini 5 mg:n ja metformiinin (n=31) yhdistelmähoitoryhmässä oli -0,8 % viikolla 102.

Kahdesti vuorokaudessa otettu saksagliptiini metformiinihoidon lisänä

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

Saksagliptiinin käyttö metformiinin lisänä verrattuna sulfonyyliurean käyttöön metformiinin lisänä

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

Saksagliptiinin käyttö metformiinin lisänä verrattuna sitagliptiinin käyttöön metformiinin lisänä

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

Saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmä ensimmäisenä hoitona

24 viikon pituisessa tutkimuksessa arvioitiin hoidon tehoa ja turvallisuutta, kun saksagliptiinin (5 mg) ja metformiinin yhdistelmää käytettiin ensimmäisenä hoitona aiemmin hoitamattomille potilaille, joiden hoitotasapaino oli riittämätön (HbA_{1c} 8-12 %). Saksagliptiinin (5 mg) ja metformiinin yhdistelmän käyttö ensimmäisenä hoitona (n = 306) paransi HbA_{1c}-, paastoglukoosi- ja aterianjälkeisiä glukoosiarvoja merkitsevästi verrattuna joko pelkän saksagliptiinin (n = 317) tai pelkän metformiinin (n = 313) käyttöön ensimmäisenä hoitona. Viikolla 24 todettiin, että HbA_{1c}-arvot alenivat lähtötilanteesta kaikissa arvioiduissa alaryhmissä, kun ryhmittelyperusteena oli lähtötilanteen HbA_{1c}-arvo. Alenema oli suurin, kun lähtötilanteen HbA_{1c} oli \geq 10 % (ks. taulukko 4). Saksagliptiinin (5 mg) ja metformiinin yhdistelmän käyttö ensimmäisenä hoitona paransi HbA_{1c}-, paastoglukoosi- ja aterianjälkeisiä glukoosiarvoja viikolle 76 asti. Saksagliptiinin (5 mg) ja metformiinin yhdistelmä

(n = 177) alensi HbA_{1c}-arvoja 0,5 % verrattuna metformiinin ja lumeen yhdistelmään (n = 147) viikolla 76.

Taulukko 4 Keskeiset tehosta kertovat tulokset tutkimuksista, joissa saksagliptiinia käytettiin metformiinin lisänä tai ensimmäisenä hoitona yhdessä metformiinin kanssa

	Lähtötilanteen HbA _{1c} -keskiarvo (%)	Lähtötilanteen HbA _{1c} -arvon keskimuutos ¹ (%)	HbA _{1c} -arvon keski-muutos korjattuna lumeen suhteen (%) (95 % luottamusväli)
Tutkimukset, joissa saksagliptiinia käytettiin metformiinin lisänä tai aloitus-hoitona yhdessä metformiinin kanssa			
24 viikkoa	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ²
Saksagliptiini 5 mg/vrk metformiinin lisänä; Tutkimus CV181014 (n = 186)			
Saksagliptiini 5 mg/vrk ensiyhdistelmänä metformiinin kanssa; Tutkimus CV181039 ³			
Koko populaatio (n = 306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁴
Ryhmä, jossa lähtötilanteen HbA _{1c} ≥ 10 % (n = 107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) ⁵
12 viikkoa			
Saksagliptiini 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa metformiinin lisänä; Tutkimus CV181080 (n = 74)			
	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6,-0,1) ⁶

n = satunnaistetut potilaat

¹ Lähtötilanteen arvojen suhteen korjattu keskimuutos lähtötilanteesta (ANCOVA).

² p < 0,0001 verrattuna lumeeseen.

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

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

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

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

Metformiini

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

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

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Komboglyzen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa tyypin 2 diabeteksessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

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

Komboglyzen kummankin vaikuttavan aineen farmakokinetiikasta kerrotaan alla.

Saksagliptiini

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

Imeytyminen

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

Suun kautta otettu saksagliptiini esti plasman DPP-4-aktiivisuutta vähintään 24 tunnin ajan annon jälkeen, sillä sen teho on voimakas, affiniteetti suuri ja sitoutuminen entsyymin aktiiviseen kohtaan pitkäkestoista.

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Saksagliptiinin biotransformaatio tapahtuu lähinnä CYP3A4/5-välitteisesti. Myös saksagliptiinin päämetaboliitti on selektiivinen, reversiibeli, kilpaileva DPP-4:n estäjä, jonka teho on puolet saksagliptiinin tehosta.

Eliminaatio

Plasman saksagliptiinipitoisuuden terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on keskimäärin 2,5 h ja sen päämetaboliitin vastaava aika keskimäärin 3,1 h. Plasman DPP-4-aktiivisuuden estymisen $t_{1/2}$ -keskiarvo on 26,9 h. Saksagliptiini eliminoituu sekä munuaisten että maksan kautta. Kun kerta-annoksena annettiin 50 mg ^{14}C -leimattua saksagliptiinia, 24 % annoksesta erittyi virtsaan kanta-aineena ja 36 % päämetaboliittina. 75 % kokonaisradioaktiivisuudesta erittyi virtsaan. Saksagliptiinin munuaispuhdistuman keskiarvo (~230 ml/min) ylitti arvioidun GFR-nopeuden (~120 ml/min), mikä viittaa siihen, että lääke erittyy jossain määrin aktiivisesti munuaisten kautta. Päämetaboliitin

munuaispuhdistuma oli verrattavissa arvioituun GFR-nopeuteen. Yhteensä 22 % annetusta radioaktiivisuudesta erittyi ulosteisiin. Tämä määrä koostuu sappeen erittyneestä saksagliptiiniannoksesta ja/tai ruoansulatuskanavaan imeytymättömänä jääneestä lääkemäärästä.

Lineaarisuus

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

10 mg peroraalisten saksagliptiiniannosten farmakokinetiikkaa arvioitiin avoimessa kerta-annostutkimuksessa, jossa eriasteista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita verrattiin henkilöihin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Lievää ($> 50 \leq 80$ ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien saksagliptiini-altistus oli 1,2-kertainen, keskivaikeaa ($\geq 30 \leq 50$ ml/min) sairastavien 1,4-kertainen ja vaikeaa (19-30 ml/min) sairastavien 2,1-kertainen. BMS-510849-altistukset olivat 1,7-, 2,9- ja 4,5-kertaiset verrattuna henkilöihin, joiden munuaistoiminta oli normaali (> 80 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

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

Ääkkäät potilaat (≥ 65 v)

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

Metformiini

Imeytyminen

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

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

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Saksagliptiinin ja metformiinin samanaikainen käyttö

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

Saksagliptiinin ja metformiinin samanaikainen anto tiineille rotille ja kaneille organogeneesin aikana ei aiheuttanut alkiokuolemia eikä teratogeenisuutta kummallekaan lajille, kun testatuilla annoksilla saavutettu systeeminen altistus (AUC) vastasi rotassa enintään 100 ja 10 kertaa ihmisen suurimpia suositusannoksia (5 mg saksagliptiinia ja 2000 mg metformiinia) ja kanissa 249 ja 1,1 kertaa ihmisen suurimpia suositusannoksia. Rotasta havaittiin vähäistä kehitystoksisuutta, joka rajoittui luutumisen hidastumisen (kylkiluiden poimuisuus) runsastumiseen. Emoon kohdistunut toksisuus rajoittui painon laskuun 5-6 % tiineyspäivinä 13–18 ja emon ravinnonsaannin vastaavaan vähenemiseen. Kanilla valmistaiden samanaikainen käyttö oli monilla emoilla huonosti siedettyä ja johti kuolemaan, kuoleman uhkaan tai keskenmenoon. Eloon jääneissä emoissa, joiden pesueet pystyttiin arvioimaan, emoon kohdistunut toksisuus rajoittui kuitenkin painon vähäiseen laskuun tiineyspäivinä 21–29. Kyseisissä pesueissa havaittu kehitystoksisuus rajoittui sikiöiden painon laskuun 7 % ja sikiöiden kieliluun luutumisen hidastumiseen, jonka ilmaantuvuus oli pieni.

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

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

Saksagliptiini

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

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

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

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

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

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

Metformiini

Prekliiniset tiedot metformiinin tavanomaisista turvallisuusfarmakologisista tutkimuksista, toistuvaisannostutkimuksista sekä genotoksisuus-, karsinogeenisuus- ja lisääntymistoksisuustutkimuksista eivät paljasta erityistä vaaraa ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Povidoni K30

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi

Makrogoli 3350

Titaanidioksidi (E171)

Talkki (E553b)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Painomuste

Shellakka

Indigokarmiini (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Au/Al-läpipainopakkaus.

Pakkausissa on 28, 56, 60, 112 tai 196 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, joissa ei ole repäisyviivoja.

Pakkauksessa voi myös olla 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkaukokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/731/007
EU/1/11/731/008
EU/1/11/731/009
EU/1/11/731/010
EU/1/11/731/011
EU/1/11/731/012

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 25. marraskuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25. marraskuuta 2011

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