

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimate filmate  
Komboglyze 2,5 mg/1000 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține saxagliptin 2,5 mg (sub formă de clorhidrat) și metformin clorhidrat 850 mg.

### Komboglyze 2,5 mg/1000 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține saxagliptin 2,5 mg (sub formă de clorhidrat) și metformin clorhidrat 1000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

### Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare maron până la maron deschis, biconvexe, rotunde, având inscripționat “2.5/850” pe o parte și “4246” pe cealaltă parte, cu cerneală albastră.

### Komboglyze 2,5 mg/1000 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare galben pal până la galben deschis, biconvexe, ovale, având inscripționat “2.5/1000” pe o parte și “4247” pe cealaltă parte, cu cerneală albastră.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Komboglyze este indicat la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2, ca tratament adjuvant la dietă și exercițiu fizic în scopul îmbunătățirii controlului glicemic:

- la pacienții inadecvat controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie
- în terapia combinată, în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului, inclusiv cu insulină, când metformin și acestea nu asigură un control adecvat al glicemiei (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru datele disponibile pentru diferite combinații).
- la pacienții deja tratați cu combinația de saxagliptin și metformin sub formă de comprimate separate.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

*Adulți cu funcție renală normală (RFG  $\geq$  90 ml/min)*

Pentru pacienții controlați inadecvat cu doză maximă tolerată de metformin în monoterapie

Pacienții care nu au un control adecvat cu metformin în monoterapie trebuie să fie tratați cu o doză de acest medicament echivalentă la o doză totală zilnică de 5 mg saxagliptin, administrată în două doze zilnice a 2,5 mg, plus doza de metformin care se administrează deja.

Pentru pacienții care trec de la comprimate separate de saxagliptin și metformin

Pacienții care trec de la comprimate separate de saxagliptin și metformin trebuie să primească aceleași doze de saxagliptin și metformin pe care le iau deja.

Pentru pacienții inadecvat controlați cu terapia asociată cu insulină și metformin sau pentru pacienții controlați prin terapie combinată triplă, cu insulină și metformin plus saxagliptin, comprimate individuale.

Doza de acest medicament trebuie să asigure saxagliptin 2,5 mg de două ori pe zi (o doză zilnică totală de 5 mg) și o doză de metformin similară cu doza deja administrată. În cazul în care acest medicament este utilizat în asociere cu insulina, poate fi necesară scăderea dozei de insulină pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.4).

Pentru pacienții inadecvat controlați cu terapia asociată cu o sulfoniluree și metformin sau pentru pacienții care trec de la terapie combinată triplă cu saxagliptin și metformin plus o sulfoniluree, comprimate individuale.

Doza de acest medicament trebuie să asigure saxagliptin 2,5 mg de două ori pe zi (o doză zilnică totală de 5 mg) și o doză de metformin similară cu doza deja administrată. În cazul în care acest medicament este utilizat în asociere cu o sulfoniluree, poate fi necesară scăderea dozei de insulină pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.4).

Pentru pacienții inadecvat controlați cu terapia combinată dublă cu dapagliflozin și metformin, sau pentru pacienții care trec de la terapie combinată triplă cu saxagliptin, metformin și dapagliflozin luate sub formă de comprimate separate

Doza de acest medicament trebuie să asigure saxagliptin 2,5 mg de două ori pe zi (o doză zilnică totală de 5 mg) și o doză de metformin similară cu doza deja administrată.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFG 60-89 ml/min).

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformin și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni. Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformin să fie împărțită în 2-3 doze pe zi. Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformin la pacienții cu RFG < 60 ml/min, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4).

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Komboglyze, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

**Tabelul 1. Dozele pentru pacienții cu insuficiență renală**

RFG ml/min	Metformin	Saxagliptin
60-89	Doza maximă zilnică este de 3000 mg. Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.	Doza zilnică totală maximă este 5 mg.
45-59	Doza maximă zilnică este de 2000 mg Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Doza zilnică totală maximă este 5 mg.
30-44	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Doza zilnică totală maximă este 2,5 mg.
<30	Metformin este contraindicat	Doza zilnică totală maximă este 2,5 mg.

#### *Insuficiență hepatică*

Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

#### *Vârstnici (≥ 65 de ani)*

Deoarece metformin și saxagliptin se excretă renal, acest medicament trebuie utilizat cu precauție la vârstnici. Monitorizarea funcției renale este necesară pentru a preveni acidoza lactică asociată metforminului, mai ales la vârstnici (vezi pct. 4.3 și 4.4 și 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea acestui medicament la copii și adolescenți de la naștere la vârstă < 18 ani nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Komboglyze se administrează de două ori pe zi, la mese, pentru a reduce reacțiile adverse gastrointestinale asociate cu metformin.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele activae sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau antecedente de reacție severă de hipersensibilitate, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și edem angioneurotic la administrarea oricărui inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP4) (vezi pct. 4.4 și 4.8);
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- Pre-comă diabetică;
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min) (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2);
- Condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale, precum:
  - deshidratare,
  - infecție severă,
  - șoc;
- Suferință acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, precum:
  - insuficiență cardiacă sau respiratorie,
  - infarct miocardic recent,
  - șoc;
- Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.5);
- Intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism (vezi pct. 4.5);
- Alăptare (vezi pct. 4.6).

## 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

### Generale

Komboglyze nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

### Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor DPP4 a fost asociată cu riscul crescut de dezvoltare a pancreatitei acute.

Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă. În cazul în care se suspectează pancreatita, se va întrerupe administrarea acestui medicament; dacă diagnosticul de pancreatită acută se confirmă, tratamentul cu acest medicament nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenție sporită pacienților cu pancreatită în antecedente.

În experiența după punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute.

### Acidoza lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformin survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea de metformin trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (de exemplu antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformin. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. În caz de simptome suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea de metformin și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin ( $< 7,35$ ), creștere a concentrațiilor plasmatiche de lactat ( $> 5$  mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

### Funcția renală

Deoarece metformin este excretat renal, funcția renală trebuie evaluată:

- Înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).
- La pacienții cu valori ale RFG apropiate de cele observate în insuficiență renală moderată și la pacienții vârstnici, de cel puțin 2 până la 4 ori pe an.
- La pacienții cu insuficiență renală moderată, cu RFG de la  $\geq 30$  la  $< 45$  mL/min, în absența altor afecțiuni care ar putea crește riscul de acidoză lactică, doza este 2,5 mg/1000 mg sau 2,5 mg/850 mg o dată pe zi. Inițierea tratamentului la acești pacienți nu este recomandată. Tratamentul poate fi continuat în cazul pacienților bine informați, cu monitorizare atentă.
- Metformina este contraindicată la pacienții cu RFG  $< 30$  ml/min și administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală, vezi pct. 4.3.

Diminuarea funcției renale la vârstnici este frecventă și asimptomatică. Este necesară o precauție deosebită în situațiile în care funcția renală poate fi afectată, de exemplu la inițierea unui tratament antihipertensiv sau diuretic sau la inițierea unui tratament cu un AINS.

#### Intervenție chirurgicală

Administrarea de metformin trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

#### Administrarea de substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformin și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea de Komboglyze trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.5.

#### Afecțiuni cutanate

Au fost raportate leziuni ulcerative și necrotice cutanate la nivelul extremităților la maimuțe, în studii non-clinice de toxicitate pentru saxagliptin (vezi pct. 5.3). Leziunile cutanate nu s-au observat cu incidență crescută în studiile clinice. În cazul clasei inhibitorilor DPP4, s-au descris raportări de erupții cutanate după punerea pe piață. Erupția cutanată este, de asemenea, observată ca eveniment advers (EA) la saxagliptin (vezi pct. 4.8). De aceea, este recomandată monitorizarea afecțiunilor cutanate, cum sunt veziculele, ulcerările sau erupțiile, în îngrijirea de rutină a pacientului diabetic.

#### Pemfigoid bulos

După punerea pe piață, la pacienții cărora li s-a administrat inhibitor DPP4, inclusiv saxagliptin, au existat raportări privind cazuri de pemfigoid bulos care au necesitat spitalizare. În cazurile raportate, pacienții au răspuns în mod obișnuit la tratamentul topic sau sistemic cu medicamente imunosupresive și la întreruperea inhibitorului DPP4. Dacă un pacient dezvoltă vezicule sau eroziuni în timp ce primește saxagliptin și se suspectează pemfigoid bulos, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu acest medicament și trimiterea la un dermatolog pentru diagnostic și tratament adecvat (vezi pct. 4.8).

#### Reacții de hipersensibilitate

Deoarece acest medicament conține saxagliptin, nu trebuie administrat la pacienții care au prezentat orice reacție gravă de hipersensibilitate la un inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP4).

După punerea pe piață incluzând și cazurile raportate spontan și în studiile clinice, s-au raportat următoarele reacții adverse asociate administrării saxagliptin: reacții grave de hipersensibilitate, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și edem angioneurotic. În cazul în care se suspectează apariția unei reacții severe de hipersensibilitate la saxagliptin, se întrerupe terapia cu acest medicament, se evaluează alte cauze posibile ale apariției acestei reacții și se instituie un tratament alternativ pentru diabetul zaharat (vezi pct. 4.3 și 4.8).

#### Modificări ale stării clinice a pacienților cu diabet zaharat tip 2 anterior controlat

Deoarece acest medicament conține metformin, un pacient cu diabet zaharat tip 2 anterior bine controlat cu Komboglyze, care dezvoltă anomalii de laborator sau suferință clinică (mai ales o suferință vagă și slab definită) va trebui să fie prompt evaluat cu căutarea semnelor de cetoacidoză sau acidoză lactică. Evaluarea trebuie să includă electroliții și cetonile serice, glicemia și, dacă este indicat, pH-ul sanguin și concentrațiile plasmatiche de lactat, piruvat și metformin. Dacă este prezentă acidoza sub oricare formă, acest medicament trebuie oprit imediat și trebuie inițiate măsurile corective adecvate.

#### Insuficiența cardiacă

În studiul clinic SAVOR s-a observat o creștere ușoară a ratei de spitalizare pentru insuficiență cardiacă în cazul pacienților tratați cu saxagliptin, comparativ cu placebo, cu toate că nu a fost stabilită

o relație cauzală (vezi pct. 5.1). Este necesară o atenție sporită în cazul pacienților tratați cu acest medicament care prezintă factori de risc cunoscuți pentru spitalizare pentru insuficiență cardiacă, cum sunt antecedente de insuficiență cardiacă sau insuficiență renală moderată și severă. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice insuficienței cardiace și sfătuiți să raporteze imediat astfel de simptome.

#### Artralgie

Durerile articulare, care pot fi severe, au fost incluse în rapoartele de după punerea pe piață pentru inhibitorii DPP4 (vezi pct. 4.8). Pacienții au experimentat remisia simptomelor după întreruperea medicamentului iar unii au experimentat reapariția simptomelor la reluarea tratamentului cu același inhibitor DPP4, sau cu un altul. Apariția simptomelor după inițierea tratamentului medicamentos poate fi rapidă sau se poate întâmpla după perioade lungi de tratament. Dacă un pacient prezintă artralgii severe, continuarea tratamentului trebuie evaluată individual.

#### Pacienți imunocompromiși

Pacienții imunocompromiși, cum sunt cei care au suferit transplant de organ sau cei diagnosticați cu sindromul imunodeficienței umane, nu au fost investigați în programul clinic cu saxagliptin. Prin urmare, nu s-a stabilit profilul de siguranță și eficacitate al saxagliptinului la această categorie de pacienți.

#### Utilizarea cu inductori puternici ai CYP3A4

Utilizarea de inductori ai CYP3A4, precum carbamazepina, dexametazona, fenobarbitalul, fenitoina și rifampicina, poate reduce efectul saxagliptinului de scăderea glicemiei (vezi pct. 4.5).

#### Administrare în asociere cu medicamente cu efect hipoglicemiant

Insulina și preparatele sulfonilureice au efect hipoglicemiant recunoscut. Din acest motiv, la administrarea acestora în asociere cu Komboglyze, poate fi necesară reducerea dozelor de insulină sau de sulfonilureice, în scopul diminuării riscului de hipoglicemie.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea concomitentă a unor doze multiple de saxagliptin (2,5 mg de două ori pe zi) și metformin (1000 mg de două ori pe zi) nu a modificat în mod semnificativ nici farmacocinetica saxagliptinului, nici pe cea a metforminului, la pacienți cu diabet zaharat tip 2.

Nu s-au efectuat studii oficiale de interacțiune pentru Komboglyze. Următoarele afirmații reflectă informațiile disponibile pentru fiecare substanță activă în parte.

#### Saxagliptin

Datele clinice descrise mai jos sugerează că riscul de interacțiuni relevante clinic cu medicamente administrate concomitent este mic.

Metabolizarea saxagliptinului este mediată în principal de citocromul P450 3A4/5 (CYP3A4/5). În studiile *in vitro*, saxagliptinul și principalul său metabolit nici nu au inhibat CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4, nici nu au indus CYP1A2, 2B6, 2C9 sau 3A4. În studiile efectuate la voluntari sănătoși, nici farmacocinetica saxagliptinului și nici cea a metabolitului său principal nu au fost semnificativ modificate de metformin, glibenclamidă, pioglitazonă, digoxină, simvastatină, omeprazol, antiacide sau famotidină. În plus, saxagliptinul nu a modificat semnificativ farmacocinetica metforminului, glibenclamidei, pioglitazonei, digoxinei, simvastatinei, substanțelor active dintr-un contraceptiv oral combinat (etinil-estradiol și norgestimat), diltiazemului sau ketoconazolului.

Administrarea concomitentă a saxagliptinului cu diltiazem, inhibitor moderat al CYP3A4/5, a determinat creșterea  $C_{max}$  și ASC ale saxagliptinului cu 63%, respectiv, de 2,1 ori, iar valorile corespunzătoare pentru metabolitul activ au fost scăzute cu 44%, respectiv 34%.

Administrarea concomitentă a saxagliptinului cu ketoconazol, inhibitor puternic al CYP3A4/5 a determinat creșterea  $C_{max}$  și ASC ale saxagliptinului cu 62%, respectiv, de 2,5 ori, iar valorile corespunzătoare pentru metabolitul activ au fost scăzute cu 95%, respectiv 88%.

Administrarea concomitentă de saxagliptin cu rifampicină, inductor puternic al CYP3A4/5, a determinat scăderea  $C_{max}$  și ASC ale saxagliptinului cu 53%, respectiv, 76%. Expunerea la metabolitul activ și inhibarea activității plasmatice a DPP4 pe parcursul unui interval de doze nu au fost influențate de rifampicină (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă de saxagliptin și inductori CYP3A4/5, alții decât rifampicină (precum carbamazepină, dexametazonă, fenobarbital sau fenitoină) nu a fost studiată și poate determina scăderea concentrației plasmatice de saxagliptin și creșterea concentrației metabolitului său principal. Controlul glicemic trebuie să fie evaluat cu atenție atunci când saxagliptinul este utilizat concomitent cu un inductor puternic al CYP3A4.

Nu au fost studiate în mod specific efectele fumatului, alimentației, produselor din plante și consumului de alcool etilic asupra farmacocineticii saxagliptinului.

### Metformin

#### Administrări concomitente nerecomandate

Substanțele cationice care se elimină prin secreție tubulară renală (de exemplu cimetidină) pot interacționa cu metforminul prin competiție la nivelul sistemelor de transport tubular renal. Un studiu efectuat la șapte voluntari normali sănătoși a arătat că cimetidina, administrată în doză de 400 mg de două ori pe zi, a crescut expunerea sistemică la metformin (ASC) cu 50% și  $C_{max}$  cu 81%. De aceea, atunci când sunt administrate concomitent medicamente cationice eliminate prin secreție renală tubulară, trebuie luate în considerare monitorizarea atentă a controlului glicemic, ajustarea dozei în cadrul schemei terapeutice recomandate și modificări ale tratamentului antidiabetic.

#### *Alcool etilic*

Intoxicația cu alcool etilic se asociază cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică, din cauza substanței active metformin din Komboglyze (vezi pct. 4.4). Consumul de alcool etilic și de medicamente care conțin alcool etilic trebuie evitat.

#### *Substanțe de contrast iodate*

Administrarea substanțelor de contrast iodate poate determina nefropatie indusă de substanța de contrast, ducând la acumulare de metformin și risc crescut de acidoză lactică. Administrarea de Komboglyze trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### Asocieri care necesită prudență la utilizare

Glucocorticoizii (administrați pe cale sistemică și locală), beta-2-agoniștii și diureticele au activitate hiperglicemiantă intrinsecă. Pacientul trebuie informat și controlul glicemic trebuie monitorizat mai frecvent, mai ales la începutul tratamentului cu astfel de medicamente. Dacă este necesar, doza de medicament antidiabetic trebuie ajustată în timpul terapiei cu celălalt medicament și la oprirea acestuia.

Unele medicamente pot avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază (COX) II, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformin, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Nu a fost studiată administrarea Komboglyze sau a saxagliptinului la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari de saxagliptin administrat în monoterapie sau în asociere cu metformin (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om este necunoscut. O cantitate limitată de date sugerează că utilizarea metforminului la gravide nu se asociază cu un risc crescut de malformații congenitale. Studiile efectuate cu metformin la animale nu indică efecte toxice asupra sarcinii, dezvoltării embrionare și fetale, parturii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Dacă pacienta dorește să rămână gravidă sau dacă apare o sarcină, tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt, trecându-se la tratament cu insulină cât mai repede posibil.

### Alăptarea

Studiile la animale au demonstrat excreția în lapte atât pentru saxagliptin și/sau metabolitul său, cât și pentru metformin. Nu se cunoaște dacă saxagliptinul se excretă în laptele uman, dar metforminul se excretă în laptele uman în cantități mici. Acest medicament nu trebuie așadar utilizat de către femeile care alăptează (vezi pct. 4.3).

### Fertilitatea

Efectul saxagliptinului asupra fertilității nu a fost studiat la om. Efectele asupra fertilității au fost observate la șobolani masculi și femele, la doze mari producând semne evidente de toxicitate (vezi pct. 5.3). Pentru metformin, studiile la animale nu au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Saxagliptinul sau metforminul pot avea o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce și folosi utilaje. În cazul conducerii sau folosirii utilajelor, trebuie ținut cont de faptul că amețeala a fost raportată în studiile cu saxagliptin. În plus, pacienții trebuie informați asupra riscului de hipoglicemie la utilizarea Komboglyze în asociere cu alte medicamente antidiabetice cu efect hipoglicemiant recunoscut (de exemplu insulină, sulfoniluree).

## 4.8 Reacții adverse

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu comprimatele de Komboglyze, fiind demonstrată totuși bioechivalența Komboglyze cu saxagliptin și metformin administrate concomitent (vezi pct. 5.2).

### Saxagliptin

#### *Rezumatul profilului de siguranță*

4148 de pacienți cu diabet zaharat tip 2, incluzând 3021 de pacienți tratați cu saxagliptin, au fost randomizați în șase studii clinice controlate, dublu-orb, de siguranță și eficacitate, efectuate în scopul evaluării efectelor saxagliptinului asupra controlului glicemic. Mai mult de 17000 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost tratați cu saxagliptin în studii clinice randomizate, controlate, dublu-orb (incluzând experiența de dezvoltare și de după punerea pe piață).

Într-o analiză cumulată cu 1681 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 incluzând 882 pacienți tratați cu saxagliptin 5 mg, randomizați în cinci studii clinice dublu-orb, controlate placebo, de siguranță și eficacitate, desfășurate pentru evaluarea efectului saxagliptin asupra controlului glicemic, incidența totală a EA la pacienții tratați cu saxagliptin 5 mg a fost similară cu cea observată la placebo. Întreruperea tratamentului din cauza EA a fost mai mare la pacienții cărora li s-a administrat saxagliptin 5 mg în comparație cu placebo (3,3% în comparație cu 1,8%).



### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate la  $\geq 5\%$  dintre pacienții tratați cu saxagliptin 5 mg și mai frecvent decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo sau care au fost raportate la  $\geq 2\%$  dintre pacienții tratați cu saxagliptin 5 mg și  $\geq 1\%$  mai frecvent comparativ cu placebo sunt prezentate în Tabelul 2.

Reacțiile adverse sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) sau foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimată pe baza datelor disponibile).

**Tabelul 2: Frecvența reacțiilor adverse pe aparate, sisteme și organe**

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvența reacțiilor adverse în funcție de regimul terapeutic</b>
Reacția adversă	<b>Saxagliptin cu metformin<sup>1</sup></b>
<b>Infecții și infestări</b>	
Infecții ale căilor aeriene superioare	Frecvente
Infecții ale tractului urinar	Frecvente
Gastroenterită	Frecvente
Sinuzită	Frecvente
Nazofaringită	Frecvente <sup>2</sup>
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Cefalee	Frecvente
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Vărsături	Frecvente

<sup>1</sup> Include saxagliptin ca terapie adjuvantă la metformin și asocierea inițială cu metformin.

<sup>2</sup> Numai în terapia asociată inițială

### Experiența după punerea pe piață provenită din studiile clinice și din raportările spontane.

Tabelul 3 prezintă reacții adverse suplimentare raportate după punerea pe piață. Frecvențele se bazează pe experiența provenită din studiile clinice.

**Tabelul 3 Frecvența reacțiilor adverse suplimentare pe aparate, sisteme și organe**

<b>Aparate, sisteme și organe</b> Reacția adversă	<b>Categoria de frecvență a reacției adverse<sup>1</sup></b>
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Greață	Frecvente
Pancreatită	Mai puțin frecvente
Constipație	Frecvență necunoscută
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Reacții de hipersensibilitate <sup>2</sup> (vezi pct. 4.3 și 4.4)	Mai puțin frecvente
Reacții anafilactice inclusiv șoc anafilactic (vezi pct. 4.3 și 4.4)	Rare
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4)	Rare
Dermatită	Mai puțin frecvente
Prurit	Mai puțin frecvente
Erupție cutanată tranzitorie <sup>2</sup>	Frecvente
Urticarie	Mai puțin frecvente
Pemfigoid bulos	Frecvență necunoscută

<sup>1</sup> Estimările referitoare la frecvență se bazează pe analiza cumulată a datelor privind monoterapia cu saxagliptin, asocierea cu metformin și asocierea inițială cu metformin, terapia asociată cu o sulfoniluree și terapia asociată cu o tiazolidindionă în studiile clinice.

<sup>2</sup> Aceste reacții au fost identificate de asemenea în studiile clinice efectuate înainte de aprobare, însă nu îndeplinesc criteriile pentru includerea în Tabelul 2.

#### *Rezultatele studiului clinic SAVOR*

În studiul clinic SAVOR au fost incluși 8240 pacienți tratați cu saxagliptin 5 mg sau 2,5 mg o dată pe zi și 8173 pacienți la care s-a administrat placebo. Incidența totală a RA la pacienții tratați cu saxagliptin în acest studiu a fost similară cu cea obținută la pacienții la care s-a administrat placebo (72,5% , respectiv 72,2%).

Incidența evenimentelor atribuite pancreatitei a fost de 0,3% atât în cazul pacienților tratați cu saxagliptin, cât și la pacienții tratați cu placebo, la populația care a luat cel puțin o doză din medicația de studiu.

Incidența reacțiilor de hipersensibilitate a fost de 1,1% a atât în cazul pacienților tratați cu saxagliptin, cât și la administrarea de placebo.

Incidența totală a raportărilor de hipoglicemie (înregistrate în jurnalele zilnice ale pacienților) a fost de 17,1% la pacienții tratați cu saxagliptin și de 14,8% în grupul tratat cu placebo. Procentul subiecților cu raportări de evenimente de hipoglicemie majoră (definită ca un eveniment care necesită asistență din partea altei persoane) a fost mai mare în grupul tratat cu saxagliptin decât în grupul placebo (2,1% și respectiv 1,6%). Riscul general crescut de hipoglicemie și de hipoglicemie majoră observat în grupul tratat cu saxagliptin a apărut mai ales la pacienții tratați inițial cu SU și nu la pacienții tratați inițial cu insulină sau metformin în monoterapie. Riscul crescut de hipoglicemie și de hipoglicemie majoră a fost observat mai ales la pacienții cu valoarea inițială a A1C <7%.

Scăderea numărului de limfocite a fost raportată la 0,5% dintre pacienții tratați cu saxagliptin și la 0,4% dintre pacienții tratați cu placebo.

Spitalizarea pentru insuficiență cardiacă, care a apărut mai frecvent în grupul tratat cu saxagliptin (3,5%) comparativ cu grupul placebo (2,8%), cu semnificație statistică în favoarea placebo [RR = 1,27; 95% ÎI 1,07; 1,51); P = 0,007]. Vezi și pct. 5.1.

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

EA, considerate de investigator a fi cel puțin posibil legate de medicament și raportate la cel puțin doi pacienți tratați cu saxagliptin 5 mg comparativ cu medicamentul de control, sunt descrise mai jos în funcție de regimul de tratament.

Ca monoterapie: amețală (frecvent) și fatigabilitate (frecvent)

Asociat la metformin: dispepsie (frecvent) și mialgie (frecvent).

În asociere inițială cu metformin: gastrită (frecvent), artralgie\* (mai puțin frecvent) și disfuncție erectilă (mai puțin frecvent).

Ca adjuvant la tratamentul asociat cu metformin și sulfoniluree: amețeli (frecvent), oboseală (frecvent) și flatulență (frecvent).

\* Artralgia a fost de asemenea identificată prin supravegherea de după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

### Hipoglicemia

Reacțiile adverse au fost identificate pe baza raportărilor de hipoglicemie; nu a fost necesară o măsurare concomitentă a glicemiei. Incidența hipoglicemiei raportate pentru saxagliptin 5 mg versus placebo, administrat ca tratament adjuvant la metformin a fost 5,8% versus 5%. Incidența hipoglicemiei raportate a fost 3,4% la pacienții care nu au fost tratați anterior și la care s-a administrat saxagliptin 5 mg plus metformin și 4,0% la pacienții la care s-a administrat metformin. În asociere inițială cu insulină (cu sau fără metformin), incidența totală a raportărilor de hipoglicemie a fost de 18,4% pentru saxagliptin 5 mg și 19,9% pentru placebo.

Atunci când este utilizat ca adjuvant la tratamentul asociat cu metformin și sulfoniluree, incidența totală a hipoglicemiei a fost de 10,1% pentru administrarea de saxagliptin 5 mg și de 6,3% pentru administrarea de placebo.

### Investigații diagnostice

În toate studiile clinice, incidența EA de laborator a fost similară la pacienții tratați cu saxagliptin 5 mg comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo. A fost observată o mică reducere a numărului absolut de limfocite. Într-o analiză cumulată placebo-controlată, a fost observată o scădere medie de aproximativ 100 celule/ $\mu$ l în comparație cu placebo, față de o valoare medie la momentul inițial de aproximativ 2200 celule/ $\mu$ l a numărului absolut de limfocite. Valorile medii ale numărului absolut de limfocite au rămas stabile în condițiile administrării zilnice timp de până la 102 săptămâni. Reducerea numărului de limfocite nu a fost asociată cu reacții adverse clinic relevante. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei reduceri a numărului de limfocite față de placebo.

### Metformin

#### Date din studiile clinice și date după punerea pe piață

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe și pe categorie de frecvență. Categoriile de frecvență se bazează pe informațiile disponibile în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru metformin din Uniunea Europeană.

**Tabelul 4 Frecvența reacțiilor adverse la metformin identificate din studiile clinice și din datele după punerea pe piață**

<b>Aparate, sisteme, organe</b>	<b>Frecvență</b>
Reacție adversă	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Acidoza lactică	Foarte rar
Deficit de vitamina B12 <sup>1</sup>	Foarte rar
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	

Gust metalic	Frecvent
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	
Simptome gastrointestinale <sup>2</sup>	Foarte frecvent
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Tulburări ale funcției hepatice, hepatită	Foarte rar
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Urticarie, eritem, prurit	Foarte rar

<sup>1</sup> Tratatamentul pe termen lung cu metformin a fost asociat cu o scădere a absorbției vitaminei B12 ce poate duce foarte rar la un deficit clinic semnificativ de vitamină B12 (de exemplu anemia megaloblastică).

<sup>2</sup> Simptomele gastrointestinale precum greață, vărsături, diaree, durere abdominală și inapetență apar cel mai frecvent la inițierea tratamentului și se rezolvă spontan în majoritatea cazurilor.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Nu există date privind supradozajul cu Komboglyze.

#### Saxagliptin

Saxagliptin s-a dovedit bine tolerat, fără efecte semnificative clinic asupra intervalului QTc sau a frecvenței cardiace, la doze administrate oral de până la 400 mg pe zi timp de 2 săptămâni (de 80 de ori mai mult decât doza recomandată). În eventualitatea unui supradozaj, trebuie inițiat tratamentul de susținere adecvat, în funcție de starea clinică al pacientului. Saxagliptinul și principalul său metabolit pot fi eliminate prin hemodializă (23% din doză în 4 ore).

#### Metformin

Supradoza de metformin sau factorii de risc concomitenți poate determina acidoză lactică. Acidoza lactică constituie o urgență medicală și trebuie tratată în spital. Cea mai eficientă metodă de îndepărtare a lactatului și metforminului este hemodializa.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente folosite în diabet, Combinații de medicamente administrate pe cale orală care scad nivelul glucozei din sânge, codul ATC: A10BD10.

#### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Komboglyze combină două medicamente antihyperglicemice, cu mecanisme complementare de acțiune, pentru a ameliora controlul glicemiei la pacienți cu diabet zaharat tip 2: saxagliptin, un inhibitor de dipeptidil peptidază 4 (DPP4), și metformin clorhidrat, un membru al clasei biguanidelor.

#### Saxagliptin

Saxagliptin este un inhibitor al DPP4 foarte puternic (K<sub>i</sub>: 1,3 nM), selectiv, reversibil, competitiv. La pacienții cu diabet zaharat tip 2, administrarea saxagliptinului a dus la inhibarea activității enzimatică a DPP4 timp de 24 ore. După o doză de încărcare orală cu glucoză, această inhibare a DPP4 a condus la creșteri de 2-3 ori ale nivelurilor circulante de hormoni endogeni activi, precum peptidul-1 glucagon-like (PGL-1) și polipeptidul insulinotrop glucozo-dependent (IG), a scăzut concentrațiile de glucagon și a crescut responsivitatea celulelor beta glucozo-dependente, ceea ce a determinat concentrații mai mari ale insulinei și peptidului C. Creșterea secreției de insulină din celulele beta pancreatice și reducerea secreției de glucagon din celulele alfa pancreatice au fost asociate cu concentrații mai mici ale glicemiei în condiții de repaus alimentar și cu reducerea variațiilor glicemiei

după o doză de încărcare orală cu glucoză sau postprandial. Saxagliptinul îmbunătățește controlul glicemic prin reducerea valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar și postprandial la pacienții cu diabet zaharat tip 2.

### Metformin

Metformin este o biguanidă cu efecte antihyperglicemice, ce scade atât glicemia bazală cât și pe cea postprandială. Nu stimulează secreția de insulină și de aceea nu produce hipoglicemie.

Metforminul poate acționa prin trei mecanisme:

- prin reducerea producției hepatice de glucoză prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei în mușchi
- prin creșterea modestă a sensibilității la insulină, ameliorând captarea periferică și utilizarea glucozei
- prin întârzierea absorbției intestinale a glucozei.

Metformin stimulează sinteza intracelulară de glicogen acționând asupra glicogen-sintetazei.

Metformin crește capacitatea de transport a tipurilor specifice de transportori membranari de glucoză (GLUT- 1 și GLUT- 4).

La oameni, independent de acțiunea asupra glicemiei, metformin are un efect favorabil asupra metabolismului lipidelor. Acest lucru a fost demonstrat la doze terapeutice în studii clinice controlate de durată medie și lungă: metformin reduce valorile colesterolului total, LDL-C și trigliceridelor.

### Eficacitate și siguranță clinică

Mai mult de 17000 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost tratați cu saxagliptin în studii clinice randomizate, controlate, dublu-orb (incluzând experiența de dezvoltare și de după punerea pe piață).

### Saxagliptin în combinație cu metformin pentru control glicemic

Administrarea concomitentă de saxagliptin și metformin a fost studiată la pacienți cu diabet zaharat tip 2 inadecvat controlați cu metformin în monoterapie și în cazul tratamentului la pacienți netratați anterior inadecvat controlați cu dietă și exerciții fizice. Tratamentul cu saxagliptin 5 mg o dată pe zi a determinat îmbunătățiri relevante clinic și semnificative statistic ale hemoglobinei A1c (HbA1c), glicemiei în condiții de repaus alimentar (GRP) și glicemiei postprandiale (GPP) în comparație cu placebo în asociere cu metformin (inițial sau adăugat la tratament). Reducerile A1c au fost observate în toate subgrupurile clasificate în funcție de sex, vârstă, rasă și valoarea de la momentul inițial a indicelui de masă corporală (IMC). Scăderea masei corporale în grupurile tratate cu saxagliptin în combinație cu metformin a fost similară cu cea din grupurile tratate cu metformin în monoterapie. Combinația saxagliptin plus metformin nu s-a asociat cu modificări semnificative de la momentul inițial ale lipidelor serice comparativ cu metformin în monoterapie.

### Saxagliptin adăugat la tratamentul cu metformin

A fost efectuat un studiu placebo-controlat cu durată de 24 săptămâni, cu scopul de a evalua eficacitatea și siguranța saxagliptin în asociere cu metformin, la pacienți cu control glicemic inadecvat (HbA1c între 7 și 10%) sub monoterapie cu metformin. Saxagliptin (n=186) a determinat îmbunătățiri semnificative ale HbA1c, GRP și GPP în comparație cu placebo (n=175). Îmbunătățirea concentrațiilor de HbA1c, GPP și GRP după tratamentul cu saxagliptin 5 mg în asociere cu metformin s-a menținut până la săptămâna 102. Modificarea HbA1c la administrarea de saxagliptin 5 mg în asociere cu metformin (n=31), comparativ cu placebo plus metformin (n=15) a fost de - 0,8% la săptămâna 102.

### Saxagliptin de două ori pe zi adăugat la tratamentul cu metformin

A fost efectuat un studiu placebo-controlat, cu durată de 12 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea și siguranța saxagliptinului 2,5 mg de două ori pe zi în combinație cu metformin la pacienți cu control glicemic inadecvat (HbA1c 7-10%) cu metformin în monoterapie. După 12 săptămâni, grupul tratat cu saxagliptin (n=74) a prezentat o mai mare reducere medie a HbA1c de la momentul inițial decât grupul tratat cu placebo (n=86) (- 0,6% vs. - 0,2%, respectiv o diferență de - 0,34 % pentru o HbA1c medie la momentul inițial de 7,9% pentru grupul tratat cu saxagliptin și 8,0% pentru grupul tratat cu placebo) și

o reducere mai mare a GRP (-13,73 mg/dl versus -4,22 mg/dl, dar fără semnificație statistică (p=0,12, 95% Î [-21,68; 2,66].

#### *Saxagliptin adăugat la tratamentul cu metformin comparativ cu sulfonilureea adăugată la tratamentul cu metformin*

Un studiu cu durata de 52 săptămâni a fost efectuat cu scopul de a evalua eficacitatea și siguranța saxagliptin 5 mg în asociere cu metformin (428 pacienți) comparativ cu sulfonilureea (glipizid, doză de 5 mg crescută progresiv până la 20 mg dacă a fost necesar, doza medie 15 mg) în combinație cu metformin (430 pacienți) la 858 pacienți cu control glicemic inadecvat (HbA1c între 6,5 și 10%) în cazul administrării metformin ca monoterapie. Doza medie de metformin a fost de aproximativ 1900 mg în fiecare grup de tratament. După 52 săptămâni, grupurile tratate cu saxagliptin și glipizid au prezentat reduceri medii similare, față de momentul inițial, ale HbA1c în analiza per-protocol (-0,7% versus -0,8%, respectiv, valoarea medie a HbA1c fiind de 7,5% pentru ambele grupuri). Analiza în intenție de tratament a prezentat rezultate concludente. Reducerea GRP a fost ușor mai mică în grupul tratat cu saxagliptin și au apărut mai multe întreruperi (3,5% versus 1,2%) din cauza lipsei de eficacitate bazată pe valoarea GRP în timpul primelor 24 săptămâni ale studiului. Saxagliptinul a determinat, de asemenea, o proporție scăzută de pacienți cu hipoglicemie, 3% (19 evenimente la 13 subiecți) versus 36,3% (750 evenimente la 156 pacienți) pentru glipizid. Pacienții tratați cu saxagliptin au prezentat o scădere semnificativă a greutatei corporale comparativ cu creșterea în greutate observată la pacienții tratați cu glipizid (-1,1 versus +1,1 kg).

#### *Saxagliptin adăugat la tratamentul cu metformin comparativ cu sitagliptin adăugat la tratamentul cu metformin*

Un studiu cu durata de 18 săptămâni a fost efectuat cu scopul de a evalua eficacitatea și siguranța saxagliptin 5 mg în asociere cu metformin (403 pacienți), comparativ cu sitagliptin 100 mg în asociere cu metformin (398 pacienți), la 801 pacienți cu un control glicemic inadecvat în cazul administrării metformin în monoterapie. După 18 săptămâni, saxagliptin nu a fost inferior sitagliptin în ceea ce privește reducerea medie a valorii HbA1c față de momentul inițial, atât în analiza per-protocol cât și în seturile complete de analiză. Reducerile valorilor HbA1c față de momentul inițial pentru saxagliptin și sitagliptin în analiza per-protocol au fost de -0,5% (medie și mediană) și de -0,6% (medie și mediană). În setul analizei complete de confirmare, reducerile medii au fost de -0,4% și respectiv -0,6% pentru saxagliptin și sitagliptin, cu o reducere mediană de -0,5% pentru ambele grupuri.

#### *Saxagliptin în asociere cu metformin ca terapie inițială*

Un studiu cu durata de 24 săptămâni a fost efectuat cu scopul de a evalua eficacitatea și siguranța saxagliptin 5 mg în asociere cu metformin ca terapie asociată inițială la pacienții netratați anterior cu control glicemic inadecvat (HbA1c 8-12%). Terapia inițială cu asocierea saxagliptin 5 mg plus metformin (n=306) a asigurat îmbunătățiri semnificative ale HbA1c, ale GRP și ale GPP în comparație cu saxagliptin (n=317) sau metformin (n=313) în monoterapie ca terapie inițială. Reducerile HbA1c în săptămâna 24 față de momentul inițial au fost observate în toate subgrupurile analizate definite prin HbA1c inițială, reduceri mai mari fiind observate la pacienții cu o valoare inițială a HbA1c  $\geq 10\%$  (vezi tabelul 5). Îmbunătățirea concentrațiilor de HbA1c, GPP și GRP după tratamentul inițial cu saxagliptin 5 mg în asociere cu metformin s-a menținut până la săptămâna 76. Modificarea HbA1c cu saxagliptin 5 mg în asociere cu metformin (n=177) comparativ cu metformin plus placebo (n=147) a fost de -0,5% la săptămâna 76.

#### *Saxagliptin adăugat la terapia cu insulină (cu sau fără metformin)*

Un număr de 455 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au participat la un studiu dublu orb, randomizat, controlat-placebo, cu durata de 24 săptămâni, cu scopul de a evalua eficacitatea și siguranța saxagliptin administrat în asociere cu o doză stabilă de insulină (valoare medie: 54,2 unități) la pacienții cu control glicemic inadecvat (HbA1c  $\geq 7,5\%$  și  $\leq 11\%$ ) sub monoterapie cu insulină (n=141) sau combinație de insulină cu o doză stabilă de metformin (n=314). Saxagliptin 5 mg asociat cu insulină cu sau fără metformin a determinat îmbunătățiri semnificative ale HbA1c și GPP după 24 săptămâni, în comparație cu asocierea placebo insulină cu sau fără metformin. Reduceri similare ale HbA1c în comparație cu placebo au fost obținute pentru pacienții care au utilizat saxagliptin 5 mg adjuvant la insulină cu sau fără metformin (-0,4% pentru ambele subgrupuri). Au fost confirmate scăderi ale HbA1c față de momentul inițial în grupul tratat cu saxagliptin adjuvant la terapia cu

insulină comparativ cu grupul tratat cu placebo adjuvant la terapia cu insulină cu sau fără metformin la săptămâna 52. Modificarea HbA1c pentru grupul tratat cu saxagliptin (n=244) comparativ cu placebo (n=124) a fost de -0,4% la săptămâna 52.

#### *Saxagliptin adjuvant la tratamentul asociat cu metformin și sulfoniluree*

Un total de 257 pacienți cu diabet de tip 2 au participat la un studiu randomizat, dublu orb, placebo-controlat, cu durată de 24 săptămâni cu scopul de a evalua eficacitatea și siguranța saxagliptin (5mg o dată pe zi) în asociere cu combinația metformin cu sulfoniluree (SU) la pacienți cu control glicemic inadecvat (HbA1c  $\geq 7\%$  and  $\leq 10\%$ ). Saxagliptin (n=127) a determinat îmbunătățiri semnificative ale HbA1c și GPP comparativ cu placebo (n=128). Modificarea HbA1c pentru grupul tratat cu saxagliptin comparativ cu placebo a fost de -0,7% la săptămâna 24.

#### *Saxagliptin asociat la tratamentul cu dapagliflozin și metformin*

Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu durata de 24 de săptămâni la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 a comparat saxagliptin 5 mg și placebo ca terapie de asociere la pacienți cu HbA1c 7-10,5% în tratament cu dapagliflozin (inhibitor SGLT2) și metformin. Pacienții care au finalizat perioada inițială de studiu de 24 de săptămâni au fost eligibili să participe în extensia pe termen lung, de 28 de săptămâni a studiului, cu design controlat (52 de săptămâni).

Pacienții în tratament cu saxagliptin adjuvant la dapagliflozin și metformin (n=153) au obținut, după 24 de săptămâni, reducerea semnificativă statistic (valoarea  $p < 0,0001$ ) a valorilor HbA1c față de grupul cu placebo adjuvant la dapagliflozin plus metformin (n=162) (vezi tabelul 5). Efectul asupra HbA1c observat în săptămâna 24 a fost menținut în săptămâna 52. Profilul de siguranță al saxagliptin adjuvant la dapagliflozin plus metformin în perioada de tratament pe termen lung a fost similar celui observat în perioada de 24 de săptămâni a studiului și în studiul în care saxagliptin și dapagliflozin au fost administrate concomitant ca terapii de asociere la pacienții în tratament cu metformin (descrie în continuare).

#### *Ponderele pacienților care au obținut HbA1c < 7%*

Ponderele pacienților care au obținut valori HbA1c < 7% în săptămâna 24 a fost mai mare în grupul cu saxagliptin 5 mg plus dapagliflozin plus metformin 35,3% (ÎI 95% [28,2, 42,4]) comparativ cu grupul cu placebo plus dapagliflozin plus metformin 23,1% (ÎI 95% [16,9, 29,3]). Efectul asupra HbA1c observat în săptămâna 24 a fost menținut în săptămâna 52.

**Tabelul 5 Rezultate-cheie privind eficacitatea studiilor cu saxagliptin administrat în asociere cu metformin, controlate cu placebo**

	<b>Valoare a medie inițială HbA1c (%)</b>	<b>Modificare medie<sup>1</sup> față de momentul inițial a HbA1c (%)</b>	<b>Modificarea medie cu corecție placebo a HbA1c (%) (În 95%)</b>
<b>Studiile cu terapie adăugată/combinăție cu metformin inițială</b>			
<b>24 săptămâni</b>			
Saxagliptin 5 mg pe zi ca terapie adăugată la metformin			
Studiul CV181014(n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) <sup>2</sup>
Saxagliptin 5 mg pe zi în combinație inițială cu metformin; Studiul CV181039 <sup>3</sup>			
Populația generală (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) <sup>4</sup>
Valoarea inițială HbA1c ≥10% straturi (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) <sup>5</sup>
<b>12 săptămâni</b>			
Saxagliptin 2,5 mg de două ori pe zi ca terapie adăugată la metformin; Studiul CV181080 (n=74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6,-0,1) <sup>6</sup>
<b>Studiile cu terapie adăugată/combinăție cu terapii suplimentare</b>			
<b>Adăugat la tratamentul cu insulină (+/- metformin)</b>			
Saxagliptin 5 mg pe zi, Studiul CV181057: Populația totală (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) <sup>2</sup>
<b>24 săptămâni</b>			
Saxagliptin 5 mg pe zi ca adjuvant la tratamentul asociat cu metformin și sulfoniluree;			
Studiul D1680L00006 (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9, -0,5) <sup>2</sup>
Saxagliptin 5 mg pe zi ca adjuvant la tratamentul asociat cu metformin și dapagliflozin			
Studiul CV181168 (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5, -0,2) <sup>7</sup>



n = Pacienți randomizați

<sup>1</sup> Modificare medie ajustată față de momentul inițial, ajustată pentru valoarea inițială (ANCOVA).

<sup>2</sup> p<0,0001 în comparație cu placebo.

<sup>3</sup> Doza de metformin a fost crescută treptat de la 500 la 2000 mg pe zi, în funcție de tolerabilitate.

<sup>4</sup> Modificarea medie a HbA1c este diferența dintre grupurile tratate cu saxagliptin 5 mg + metformin și metformin în monoterapie (p<0,0001).

<sup>5</sup> Modificarea medie a HbA1c este diferența dintre grupurile tratate cu saxagliptin+metformin și metformin în monoterapie.

<sup>6</sup> Valoarea p= 0,0063 (între grupurile comparate semnificativ la  $\alpha = 0,05$ )

<sup>7</sup> Modificarea medie a HbA1c este reprezentată de diferența dintre grupurile la care s-au administrat saxagliptin 5 mg + dapagliflozin + metformin și dapagliflozin + metformin (p< 0,0001).

### *Saxagliptin și dapagliflozin ca terapie adjuvantă la metformin*

În total, 534 pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 2 și control glicemic inadecvat cu metformin în monoterapie (HbA1c 8%-12%) au participat în acest studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu comparator activ și durata de 24 de săptămâni, care a comparat asocierea saxagliptin și dapagliflozin administrate concomitent la metformin cu saxagliptin sau dapagliflozin în asociere la metformin. Pacienții au fost randomizați la unul din cele trei grupuri de tratament dublu-orb cu saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg adăugate la metformin, saxagliptin 5 mg și placebo adăugate la metformin sau dapagliflozin 10 mg și placebo adăugate la metformin.

După 24 de săptămâni, grupul cu saxagliptin și dapagliflozin a obținut reduceri semnificativ mai mari ale HbA1c comparativ atât cu grupul cu saxagliptin, cât și cu cel cu dapagliflozin (vezi tabelul 6).

**Tabelul 6 HbA1c în săptămâna 24 în studiul clinic cu comparator activ, care a evaluat combinația saxagliptin și dapagliflozin adăugate concomitent la metformin cu saxagliptin sau dapagliflozin adăugate la metformin**

Parametrul de eficacitate	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 <sup>2</sup>	Saxagliptin 5 mg + metformin N=176 <sup>2</sup>	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 <sup>2</sup>
<b>HbA1c (%) în săptămâna 24<sup>1</sup></b>			
Valoarea inițială (medie)	8,93	9,03	8,87
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată <sup>3</sup> ) (Interval de încredere [ÎÎ] 95%)	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Diferența față de saxagliptin + metformin (medie ajustată <sup>3</sup> ) (ÎÎ 95%)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81, -0,37)	-	-
Diferența față de dapagliflozin + metformin (medie ajustată <sup>3</sup> ) (ÎÎ 95%)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48, -0,05)	-	-

<sup>1</sup> LRM = Măsurile longitudinale repetate (utilizând valorile înainte de medicația de salvare).

<sup>2</sup> Pacienți randomizați și tratați pentru care sunt disponibile valorile inițiale și cel puțin 1 valoare după momentul inițial a parametrilor de eficacitate.

<sup>3</sup> Media celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valorile inițiale.

<sup>4</sup> valoarea p < 0,0001.

<sup>5</sup> valoarea p=0,0166.

### *Ponderea pacienților care au obținut HbA1c < 7%*

În grupul cu tratament combinat cu saxagliptin și dapagliflozin, 41,4% (ÎÎ 95% [34,5, 48,2]) dintre pacienți au obținut niveluri HbA1c sub 7%, comparativ cu 18,3% (ÎÎ 95% [13,0, 23,5]) dintre pacienți în grupul cu saxagliptin și 22,2% (ÎÎ 95% [16,1, 28,3]) dintre pacienți în grupul cu dapagliflozin.

### *Evaluarea efectelor vasculare ale saxagliptin înregistrate la pacienții cu diabet zaharat - tromboliză în infarct miocardic- (Studiul SAVOR)*

SAVOR a fost un studiu cu privire la efectele CV efectuat la 16492 pacienți cu HbA1c  $\geq 6,5\%$  și  $< 12\%$  (12959 cu afecțiuni CV stabilite; 3533 numai cu factori de risc multipli) care au fost randomizați pentru administrare de saxagliptin (n=8280) sau administrare de placebo (n=8212) ca tratament asociat standardului regional de îngrijire pentru HbA1c și factorii de risc cardiovascular. Populația studiului include pacienți cu vârsta  $\geq 65$  ani (n=8561) și cu vârsta  $\geq 75$  de ani (n=2330), cu funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară (n=13916), moderată (n=2240) sau severă (n=336).

Criteriul de evaluare primar de siguranță (noninferioritate) și eficacitate (superioritate) a fost un criteriu de evaluare compus constând în determinarea timpului până la prima apariție a oricăruia dintre următoarele evenimente adverse majore cardiovasculare (major adverse CV events - MACE): deces de cauză CV, infarct miocardic neletal, sau accident vascular cerebral ischemic neletal.

După o perioadă medie de urmărire de 2 ani, studiul și-a îndeplinit criteriul de evaluare primar de siguranță demonstrând că saxagliptin nu crește riscul cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 comparativ cu placebo, când este adăugat terapiei de fond.

Nu a fost observat un beneficiu în privința MACE sau mortalității de orice cauză.

**Tabelul 7: Criterii de evaluare primare și secundare pe grupuri de tratament în studiul SAVOR\***

Criteriu de evaluare	Saxagliptin (N=8280)		Placebo (N=8212)		Rata de risc (95% ÎI) <sup>†</sup>
	Subiecți cu evenimente n (%)	Rata evenimentelor la 100 pacienți-ani	Subiecți cu evenimente n (%)	Rata evenimentelor la 100 pacienți- ani	
Criteriu de evaluare primar compus: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) <sup>‡,§,#</sup>
Criteriu de evaluare primar compus: MACE plus	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) <sup>¶</sup>
Mortalitate de orice cauză	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) <sup>¶</sup>

\* Populația 'Intent-to-treat'

<sup>†</sup> Rata de risc ajustată pentru categoria funcției renale inițiale și categoria de risc cardiovascular inițial.

<sup>‡</sup> Valoarea p < 0,001 pentru noninferioritate (bazată pe RR < 1,3) comparativ cu placebo.

<sup>§</sup> Valoarea p = 0,99 pentru superioritate (bazată pe RR < 1,0) comparativ cu placebo.

<sup>#</sup> Evenimente acumulate consistent în timp; rata evenimentelor pentru saxagliptin și placebo nu au diferit notabil în timp.

<sup>¶</sup> Semnificație netestată.

O componentă a criteriului de evaluare secundar compus, spitalizarea pentru insuficiență cardiacă, a apărut în procent mai mare în grupul tratat cu saxagliptin (3,5%) comparativ cu grupul placebo (2,8%), cu semnificație statistică nominală în favoarea placebo [RR = 1,27; (95% ÎI 1,07, 1,51); P = 0,007]. Factorii predictivi relevanți clinic ai riscului relativ crescut în cazul tratamentului cu saxagliptin nu au putut fi identificați. Subiecții cu risc mai crescut de spitalizare pentru insuficiență cardiacă, indiferent de tratamentul urmat, pot fi identificați pornind de la factorii de risc cunoscuți pentru insuficiență cardiacă precum antecedente de insuficiență cardiacă sau funcție renală alterată la momentul inițierii tratamentului. Cu toate acestea, pentru subiecții tratați cu saxagliptin cu antecedente de insuficiență cardiacă sau funcție renală alterată la momentul inițierii tratamentului, nu există un risc crescut comparativ cu placebo pentru criteriile de evaluare compuse primare și secundare sau pentru mortalitatea de orice cauză.

Un alt criteriu de evaluare secundar, mortalitatea de orice cauză, a apărut în procent de 5,1% în grupul tratat cu saxagliptin și în procent de 4,6% în grupul placebo (vezi tabelul 7). S-a observat o distribuție uniformă a deceselor de cauză CV în cadrul grupurilor de tratament. A existat un dezechilibru în ceea

ce privește numărul de decese de altă cauză decât cea CV, cu mai multe evenimente în cazul saxagliptin (1,8%) decât în cazul placebo (1,4%) [RR = 1,27; (95% ÎI 1,00, 1,62); P = 0,051.

Într-o analiză exploratorie, HbA1C a fost mai scăzută în cazul saxagliptin comparativ cu placebo.

### Metformin

Studiul randomizat prospectiv (UKPDS) a stabilit beneficiul pe termen lung al controlului glicemic intensiv în diabetul zaharat tip 2. Analiza rezultatelor pentru pacienții supraponderali tratați cu metformin după eșecul dietei ca monoterapie a arătat:

- o reducere semnificativă a riscului absolut al oricărei complicații a diabetului zaharat în grupul cu metformin (29,8 evenimente/1000 pacienți-ani) versus doar dietă (43,3 evenimente/1000 pacienți-ani),  $p=0,0023$ , și versus grupurile reunite cu sulfoniluree și insulină în monoterapie (40,1 evenimente/1000 pacienți-ani),  $p=0,0034$ ;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate de orice cauză legată de diabetul zaharat: metformin 7,5 evenimente/1000 pacienți-ani, doar dietă 12,7 evenimente/1000 pacienți-ani,  $p=0,017$ ;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate globală: metformin 13,5 evenimente/1000 pacienți-ani versus doar dietă 20,6 evenimente/1000 pacienți-ani, ( $p=0,011$ ), și versus grupurile reunite cu sulfoniluree și insulină în monoterapie 18,9 evenimente/1000 pacienți-ani ( $p=0,021$ );
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 evenimente/1000 pacienți-ani, doar dietă 18 evenimente/1000 pacienți-ani, ( $p=0,01$ ).

### Vârstnici

În subgrupurile cu vârsta de peste 65 și de peste 75 de ani din cadrul studiului SAVOR eficacitatea și siguranța au fost similare cu populația generală a studiului.

GENERATION a fost un studiu cu o durată de 52 de săptămâni referitor la controlul glicemic la 720 pacienți vârstnici; vârsta medie a fost de 72,6 ani; 433 subiecți (60,1%) au avut vârstă <75 de ani, și 287 subiecți (39,9%) au avut vârstă  $\geq 75$  de ani. Criteriul de evaluare primar a fost determinarea proporției de pacienți care ating HbA1c <7% fără hipoglicemie confirmată sau gravă. Nu s-a înregistrat o diferență în procentajul respondenților: 37,9% (pentru saxagliptin) și 38,2% (glimepirid) au atins criteriul de evaluare primar. Un procent mai scăzut de pacienți în grupul tratat cu saxagliptin (44,7%) comparativ cu grupul tratat cu glimepirid (54,7%) au atins ținta propusă privind valoarea HbA1c de 7,0%. Un procent mai scăzut de pacienți în grupul tratat cu saxagliptin (1,1%) comparativ cu grupul tratat cu glimepirid (15,3%), au experimentat un eveniment hipoglicemic confirmat sau un eveniment hipoglicemic grav.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentelor a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Komboglyze la toate subgrupurile de copii și adolescenți cu diabet zaharat tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Rezultatele studiilor de bioechivalență efectuate la subiecți sănătoși au demonstrat că comprimatele combinate de Komboglyze sunt bioechivalente cu administrarea concomitentă a dozelor corespunzătoare de saxagliptin și metformin clorhidrat sub formă de comprimate separate.

Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacocinetice ale fiecărei substanțe active din Komboglyze.

### Saxagliptin

Farmacocinetica saxagliptin și a principalului său metabolit a fost similară la subiecții sănătoși și pacienții cu diabet zaharat tip 2.

### Absorbție

Saxagliptin a fost rapid absorbit după administrarea orală în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatiche maxime ( $C_{max}$ ) ale saxagliptinului și ale principalului său metabolit fiind atinse în decurs de 2, respectiv, 4 ore ( $T_{max}$ ). Valorile  $C_{max}$  și ASC ale saxagliptinului și principalului său metabolit au crescut direct proporțional cu creșterea dozei de saxagliptin, iar această proporționalitate cu doza a fost observată la doze de până la 400 mg. După administrarea unei doze orale unice de 5 mg saxagliptin la subiecți sănătoși, valorile medii plasmatiche ale ASC pentru saxagliptin și principalul său metabolit au fost de 78 ng·h/ml, respectiv, 214 ng·h/ml. Valorile corespunzătoare ale  $C_{max}$  plasmatiche au fost 24 ng/ml, respectiv, 47 ng/ml. Coeficienții de variabilitate intra-individuală ai  $C_{max}$  și ASC pentru saxagliptin au fost sub 12%.

Inhibarea de către saxagliptin a activității DPP4 plasmatiche timp de cel puțin 24 ore după administrarea pe cale orală a saxagliptin se datorează potenței sale mari, afinității mari și legării în proporție mare de situsul activ.

### Interacțiunea cu alimentele

Alimentele au avut efecte relativ modeste asupra farmacocineticii saxagliptinului la subiecții sănătoși. Administrarea împreună cu alimentele (bogate în grăsimi) nu a modificat  $C_{max}$  a saxagliptinului și a crescut ASC cu 27%, față de ingestia medicamentului în condiții de repaus alimentar. Timpul necesar saxagliptinului pentru a atinge  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) a crescut cu aproximativ 0,5 ore după administrarea cu alimente, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Aceste modificări au fost considerate lipsite de semnificație clinică.

### Distribuție

*In vitro*, legarea de proteinele plasmatiche a saxagliptinului și a principalului său metabolit în serul uman este neglijabilă. Astfel, este improbabil ca modificările concentrațiilor proteinelor sanguine din diverse boli (de exemplu, insuficiență renală sau hepatică) să modifice distribuția saxagliptinului.

### Biotransformarea

Biotransformarea saxagliptinului este în principal mediată de citocromul P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Metabolitul principal al saxagliptinului este, de asemenea, un inhibitor competitive, reversibil, selectiv al DPP4, cu o potență egală cu jumătate din cea a saxagliptinului.

### Eliminare

Valorile medii ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) pentru saxagliptin și principalul său metabolit au fost de 2,5, respectiv, 3,1 ore, iar valoarea medie a  $t_{1/2}$  pentru inhibarea DPP4 plasmatică a fost de 26,9 ore. Saxagliptinul este eliminat atât pe cale renală, cât și hepatică. După o doză unică de 50 mg  $^{14}C$ -saxagliptin, 24%, 36%, și 75% din doză au fost excretate în urină sub formă de saxagliptin, metabolit principal al acestuia, respectiv, radioactivitate totală. Valoarea medie a clearance-ului renal al saxagliptinului (~230 ml/min) a depășit valoarea medie estimată a ratei de filtrare glomerulară (~120 ml/min), sugerând o componentă de excreție renală activă. În ceea ce privește metabolitul principal, valorile clearance-ului renal au fost comparabile cu rata estimată a filtrării glomerulare. 22% din radioactivitatea administrată s-a regăsit în materiile fecale, reprezentând fracțiunea din doză de saxagliptin excretată prin bilă și/sau medicament neabsorbit din tubul digestiv.

### Liniaritate

Valorile  $C_{max}$  și ASC ale saxagliptinului și principalului său metabolit au crescut direct proporțional cu creșterea dozei de saxagliptin. În cazul administrării repetate a unei doze unice pe zi, la niciun nivel de doză, nu au fost observate fenomene apreciable de acumulare pentru saxagliptin sau metabolitul principal al acestuia. Nu au fost observate nici fenomene de dependență de doză sau de timp în ceea ce privește clearance-ul saxagliptinului și al metabolitului său principal, pe parcursul a 14 zile de administrare de saxagliptin o dată pe zi, în doze variind între 2,5 mg și 400 mg.

### Grupe speciale de pacienți

#### Insuficiența renală

S-a efectuat un studiu deschis, cu o singură doză, cu scopul de a evalua farmacocinetica saxagliptinului în doză orală de 10 mg la subiecți cu diverse grade de insuficiență renală cronică, în

comparație cu subiecți cu funcție renală normală. Studiul a inclus pacienți cu insuficiență renală clasificată pe baza clearance-ului creatininei ca insuficiență renală ușoară (aproximativ de la RFG  $\geq 45$  la  $< 90$  ml/min), moderată (aproximativ de la RFG  $\geq 30$  la  $< 45$  ml/min) sau severă (aproximativ RFG  $< 30$  ml/min). Expunerile la saxagliptin au fost de 1,2, 1,4 și respectiv 2,1 ori mai mari, iar expunerile la BMS-510849 au fost de 1,7; 2,9 și respectiv 4,5 ori mai mari decât cele observate la subiecții cu funcție renală normală.

#### *Insuficiența hepatică*

La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh), moderată (clasa B Child-Pugh) sau severă (clasa C Child-Pugh), expunerile la saxagliptin au fost de 1,1; 1,4, respectiv 1,8 ori mai mari, iar expunerile la BMS-510849 au fost cu 22%, 7%, respectiv 33% mai mici decât cele observate la subiecți sănătoși.

#### *Vârstnici ( $\geq 65$ ani)*

Pacienții vârstnici (65-80 ani) au avut valori ale ASC a saxagliptinului cu aproximativ 60% mai mari decât cei tineri (18-40 ani). Nu se consideră că aceste valori au semnificație clinică, din acest motiv nu se recomandă nicio ajustare a dozelor de acest medicament numai pe baza vârstei.

#### Metformin

##### Absorbție

După o doză orală de metformin,  $t_{max}$  este atins în 2,5 h. Biodisponibilitatea absolută a comprimatului de 500 mg de metformin este aproximativ 50-60% la subiecții sănătoși. După o doză orală, fracția neabsorbită, recuperată în materiile fecale a fost de 20-30%.

După administrarea orală, absorbția de metformin este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției metforminului este non-liniară. La dozele și orarele obișnuite de administrare, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în 24-48 h și sunt în general sub 1  $\mu\text{g/ml}$ . În studiile clinice controlate, concentrațiile plasmatice maxime de metformin ( $C_{max}$ ) nu au depășit 4  $\mu\text{g/ml}$ , chiar și la doze maxime.

##### Interacțiuni cu alimente

Alimentele scad magnitudinea absorbției de metformin și o întârzie în mică măsură. După administrarea unei doze de 850 mg, s-au observat o concentrație plasmatică de vârf cu 40% mai mică, o scădere cu 25% a ASC și o prelungire cu 35 min a timpului până la atingerea concentrației plasmatice maxime. Relevanța clinică a acestor scăderi nu este cunoscută.

##### Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice este neglijabilă. Metforminul se repatizează în eritrocite. Concentrația maximă sanguină e mai mică decât concentrația maximă plasmatică și se atinge aproximativ în același timp. Eritrocitele reprezintă cel mai probabil un compartiment secundar de distribuție.  $V_d$  se situează între 63-276 l.

##### Biotransformare

Metformin se excretă nemodificat în urină. Nu au fost identificați metaboliți la oameni.

##### Eliminare

Clearance-ul renal al metforminului este  $> 400$  ml/min, indicând o eliminare prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După o doză orală, timpul terminal aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore. Când funcția renală este afectată, clearance-ul renal scade proporțional cu cel al creatininei, prelungind timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare și crescând concentrațiile plasmatice de metformin.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### Administrarea concomitentă de saxagliptin și metformin

Au fost efectuate un studiu cu durata de 3 luni la câini și studiile de dezvoltare embrio-fetală la șobolani și iepuri cu combinația de saxagliptin și metformin.

Administrarea concomitentă de saxagliptin și metformin la femele gestante de șobolani și iepuri în perioada de organogeneză nu a fost nici embrioletală nici teratogenă, la niciuna dintre specii, la doze ce au determinat expuneri sistemice (ASC) de până la 100 și de 10 ori mai mari decât dozele maxime recomandate la om (DRU; 5 mg saxagliptin și 2000 mg metformin), la șobolani; și de 249 și 1,1 ori mai mari decât DRU la iepuri. La șobolani, toxicitatea minoră privind dezvoltarea a fost limitată la o incidență crescută a întârzierii osificării (“coaste ondulate”); toxicitatea maternă asociată a fost limitată la scăderi ponderale de 5-6% de-a lungul evoluției gestației între zilele 13 și 18, și reduceri aferente ale consumului matern de alimente. La iepuri, administrarea concomitentă a fost slab tolerată de multe mame, ducând la deces, agonie sau avort. Totuși, printre mamele supraviețuitoare cu pui evaluabili, toxicitatea maternă s-a limitat la reduceri marginale ale greutateii corporale între zilele de gestație 21 și 29; iar toxicitatea privind dezvoltarea asociată puilor s-a limitat la scăderi ale greutateii corporale de 7% și o incidență mică a întârzierii osificării hoidului fetal.

Un studiu cu durata de 3 luni la câini a fost efectuat cu combinația saxagliptin și metformin. Nu s-a observat toxicitate a combinației la expuneri ale ASC de 68 și 1,5 ori mai mari decât DRU pentru saxagliptin și respectiv metformin.

Nu s-au efectuat studii la animale cu combinația substanțelor din Komboglyze pentru a evalua carcinogeneza, mutageneza sau afectarea fertilității. Următoarele date se bazează pe datele din studiile cu saxagliptin și metformin individual.

#### Saxagliptin

La maimuțele cynomolgus, saxagliptinul a provocat leziuni cutanate reversibile (cruste, ulceratii și necroză) la nivelul extremităților (coadă, degete, scrot și/sau nas) la doze  $\geq 3$  mg/kg și zi. Doza la care nu apare nicio reacție adversă (*no effect level*, NOEL) în cazul leziunilor este de 1 și 2 ori mai mare decât expunerea umană la saxagliptin, respectiv la metabolitul său principal, la doza recomandată la om (DRO) de 5 mg pe zi.

Relevanța clinică a leziunilor cutanate nu este cunoscută, totuși nu au fost observate corelări clinice ale leziunilor cutanate la maimuțe în studiile clinice cu saxagliptin la om.

Efecte la nivelul sistemului imunitar, de hiperplazie limfoidă, nonprogresivă, minimă la nivelul splinei, ganglionilor limfatici și măduvei osoase hematogene fără sechele adverse, au fost raportate la toate speciile testate la expuneri de la 7 ori mai mari decât DRO.

Saxagliptin a cauzat toxicitate gastro-intestinală la câini, inclusiv scaune sanguinolente/mucoase și enteropatie la doze mai mari cu NOEL de 4 și 2 ori mai mari decât expunerea umană la saxagliptin, respectiv, la metabolitul său principal, la DRO.

Saxagliptinul nu a fost genotoxic într-o baterie convențională de studii de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo*. Nu s-a observat potențial carcinogen într-un studiu de carcinogeneză cu durata de doi ani la șoareci și șobolani.

S-au observat efecte asupra fertilității la femelele și masculii de șobolan la doze mari care produc semne evidente de toxicitate. Saxagliptinul nu s-a dovedit teratogen la niciuna din dozele evaluate la șobolani sau iepuri. La doze mari, la șobolani, saxagliptinul a provocat osificare redusă a pelvisului fetal (întârziere de dezvoltare) și greutate fetală scăzută (în prezența toxicității materne), cu NOEL de 303 și 30 de ori mai mare decât expunerea umană, pentru saxagliptin, respectiv, metabolitul său principal, la DRO. La iepuri, efectele saxagliptinului s-au limitat la variații schelatele minore, observate numai la doze toxice pentru organismul matern (NOEL de 158 și 224 de ori expunerea umană pentru saxagliptin, respectiv, metabolitul său principal, la DRO). Într-un studiu de dezvoltare

pre- și post-natală la șobolani, saxagliptinul a scăzut greutatea puilor la doze toxice pentru organismul matern, cu NOEL de 488 și 45 de ori mai mare decât expunerea umană pentru saxagliptin, respectiv, metabolitul său principal, la DRO. Efectul asupra greutateii puilor a fost observat până în zilele 92 și 120 post-natal la femele, respectiv masculi.

#### Metformin

Datele preclinice pentru metformin nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind siguranța, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului:

Povidonă K30

Stearat de magneziu

#### Filmul

##### *Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimate filmate*

Alcool polivinilic

Macrogol 3350

Dioxid de titan (E171)

Talc (E553b)

Oxid roșu de fier (E172)

Oxid galben de fier (E172)

##### *Komboglyze 2,5 mg/1000 mg comprimate filmate*

Alcool polivinilic

Macrogol 3350

Dioxid de titan (E171)

Talc (E553b)

Oxid galben de fier (E172)

#### Cerneala de inscripționare

Shellac

Lac de aluminiu indigo carmin (E132)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister Aluminiu/Aluminiu

Mărimi de ambalaj de 14, 28, 56 și 60 comprimate filmate în blistere neperforate.

Ambalaj multiplu conținând 112 (2 cutii cu 56) și 196 (7 cutii cu 28) comprimate filmate în blistere neperforate.

Mărime de ambalaj de 60x1 comprimate filmate în blistere perforate doze unitare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

### Komboglyze 2,5 mg/850 mg comprimate filmate

EU/1/11/731/001 28 comprimate filmate  
EU/1/11/731/002 56 comprimate filmate  
EU/1/11/731/003 60 comprimate filmate  
EU/1/11/731/004 112 (2 cutii cu 56) comprimate filmate  
EU/1/11/731/005 196 (7 cutii cu 28) comprimate filmate  
EU/1/11/731/006 60x1 comprimate filmate  
EU/1/11/731/013 14 comprimate filmate

### Komboglyze 2,5 mg/1000 mg comprimate filmate

EU/1/11/731/007 28 comprimate filmate  
EU/1/11/731/008 56 comprimate filmate  
EU/1/11/731/009 60 comprimate filmate  
EU/1/11/731/010 112 (2 cutii cu 56) comprimate filmate  
EU/1/11/731/011 196 (7 cutii cu 28) comprimate filmate  
EU/1/11/731/012 60x1 comprimate filmate  
EU/1/11/731/014 14 comprimate filmate

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 noiembrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 iulie 2016

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.