

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Komboglyze 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film
Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Komboglyze 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene 2,5 mg di saxagliptin (come cloridrato) e 850 mg di metformina cloridrato.

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene 2,5 mg di saxagliptin (come cloridrato) e 1.000 mg di metformina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Komboglyze 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film
Comprese rivestite con film di colore dal marrone chiaro al marrone, biconvesse, rotonde, con "2,5/850" stampato su un lato e "4246" stampato sull'altro lato, con inchiostro blu.

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film
Comprese rivestite con film di colore dal giallo pallido al giallo chiaro, biconvesse, di forma ovale, con "2,5/1000" stampato su un lato e "4247" stampato sull'altro lato, con inchiostro blu

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Komboglyze è indicato in adulti con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico:

- in pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina da sola
- in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete, inclusa l'insulina, in pazienti non adeguatamente controllati con metformina e questi medicinali (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse combinazioni)
- in pazienti già trattati con l'associazione di saxagliptin e metformina in compresse separate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti con normale funzione renale (GFR \geq 90 mL/min)

Per pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina in monoterapia

I pazienti non adeguatamente controllati con metformina da sola devono ricevere una dose di questo medicinale corrispondente alla dose giornaliera massima raccomandata di saxagliptin 5 mg, alla dose di 2,5 mg due volte al giorno, in aggiunta alla dose di metformina già assunta.

Per pazienti che passano da un regime di associazione di saxagliptin e metformina in compresse separate

I pazienti che passano da un regime di associazione di saxagliptin e metformina in compresse separate devono essere trattati con le dosi di saxagliptin e metformina già assunte.

Per pazienti non adeguatamente controllati in terapia di associazione doppia con insulina e metformina, o, per pazienti controllati in terapia di associazione tripla con insulina e metformina più saxagliptin in compresse separate.

La dose di questo medicinale deve fornire saxagliptin 2,5 mg due volte al giorno (dose giornaliera totale di 5 mg) e una dose di metformina simile a quella già assunta. Quando questo medicinale è usato in associazione con insulina, può essere necessaria una dose inferiore di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Per pazienti non adeguatamente controllati in terapia di associazione doppia con una sulfonilurea e metformina, o per i pazienti che passano da una triplice terapia di associazione di saxagliptin, metformina e una sulfonilurea assunte in compresse separate.

La dose di questo medicinale deve fornire saxagliptin 2,5 mg due volte al giorno (dose giornaliera totale di 5 mg) e una dose di metformina simile a quella già assunta. Quando questo medicinale è usato in associazione con una sulfonilurea, può essere necessaria una dose inferiore di sulfonilurea per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Per pazienti non adeguatamente controllati in terapia di associazione doppia con dapagliflozin e metformina, o per i pazienti che passano da una triplice terapia di associazione di saxagliptin, metformina e dapagliflozin assunte in compresse separate.

La dose di questo medicinale deve fornire saxagliptin 2,5 mg due volte al giorno (dose giornaliera totale di 5 mg) e una dose di metformina simile a quella già assunta.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (GFR 60-89 mL/min).

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti metformina e, successivamente, almeno una volta all'anno. Nei pazienti con aumentato rischio di ulteriore progressione della compromissione renale e negli anziani, la funzione renale deve essere valutata con maggior frequenza, ad es. ogni 3-6 mesi.

La dose massima giornaliera di metformina deve essere preferibilmente suddivisa in 2-3 dosi giornaliere. I fattori che possono aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) devono essere riesaminati prima di prendere in considerazione l'inizio del trattamento con Komboglyze in pazienti con GFR < 60 mL/min.

Qualora non fosse disponibile un dosaggio adeguato di Komboglyze, i singoli monocomponenti devono essere utilizzati al posto dell'associazione a dose fissa.

Tabella 1 Dosaggio in pazienti con compromissione renale

GFR mL/min	Metformina	Saxagliptin
60-89	La massima dose giornaliera è 3.000 mg. Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.	La dose massima giornaliera totale è di 5 mg.
45-59	La massima dose giornaliera è 2.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	La dose massima giornaliera totale è di 5 mg.
30-44	La massima dose giornaliera è 1.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà	La dose massima giornaliera totale

	della dose massima.	è di 2,5 mg.
< 30	Metformina è controindicata.	La dose massima giornaliera totale è di 2,5 mg.

Compromissione epatica

Questo medicinale non deve essere assunto da pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Anziani (≥ 65 anni)

Poiché metformina e saxagliptin sono escreti per via renale, questo medicinale deve essere usato con cautela negli anziani. È necessario il monitoraggio della funzione renale per prevenire l'acidosi lattica associata a metformina, particolarmente nell'anziano (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale nei bambini e adolescenti dalla nascita fino ad una età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Komboglyze deve essere assunto due volte al giorno ai pasti per ridurre le reazioni avverse gastrointestinali associate alla metformina.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o storia di reazioni di ipersensibilità gravi, inclusa reazione anafilattica, shock anafilattico e angioedema, a qualsiasi inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8);
- Qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica);
- Pre-coma diabetico;
- Insufficienza renale severa (GFR < 30 mL/min) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2);
- Condizioni acute che potenzialmente possono alterare la funzione renale quali:
 - disidratazione,
 - infezione grave,
 - shock;
- Malattia acuta o cronica che può causare ipossia tissutale quale:
 - insufficienza cardiaca o respiratoria,
 - recente infarto del miocardio,
 - shock;
- Compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.5);
- Intossicazione acuta da alcool, alcolismo (vedere paragrafo 4.5);
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generale

Komboglyze non deve essere usato in pazienti con diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

Pancreatite acuta

L'uso di inibitori della DPP4 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati sui sintomi caratteristici della pancreatite acuta come dolore addominale grave e persistente. Se esiste il sospetto di pancreatite, questo medicinale deve essere interrotto; se la pancreatite acuta è confermata, il trattamento con questo medicinale non deve essere ripreso. Si deve esercitare cautela nei pazienti con storia di pancreatite.

Nell'esperienza post-marketing con saxagliptin, sono state riportate spontaneamente reazioni avverse di pancreatite acuta.

Acidosi lattica

L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave, insorge con maggior frequenza a causa del peggioramento acuto della funzione renale o di malattia cardiorespiratoria o sepsi. L'accumulo di metformina si manifesta con il peggioramento acuto della funzionalità renale e aumenta il rischio di acidosi lattica.

In caso di disidratazione (diarrea o vomito severi, febbre o ridotta assunzione di liquidi), la somministrazione di Komboglyze deve essere interrotta temporaneamente e si deve raccomandare al paziente di rivolgersi a un operatore sanitario.

Deve essere prestata cautela nell'iniziare il trattamento con medicinali che possano compromettere in modo acuto la funzione renale (come antipertensivi, diuretici e FANS) in pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcol, la compromissione epatica, il diabete scarsamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata ad ipossia, nonché l'uso in concomitanza di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere informati in merito al rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguiti da coma. In presenza di sintomi sospetti, il paziente deve interrompere l'assunzione di Komboglyze e richiedere immediatamente assistenza medica. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono pH ematico ridotto ($< 7,35$), aumentati livelli di lattato plasmatico (> 5 mmol/L) e aumentato gap anionico e rapporto lattato/piruvato.

Funzione renale

Poiché metformina è escreta per via renale, la funzione renale deve essere valutata:

- Prima di iniziare il trattamento e poi periodicamente (vedere paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).
- Per una funzione renale con livelli di GFR prossimi alla compromissione renale moderata e nei pazienti anziani, almeno da 2 a 4 volte all'anno.
- Nei pazienti con compromissione renale moderata, con livelli di GFR da ≥ 30 a < 45 mL/min, in assenza di altre condizioni che possono aumentare il rischio di acidosi lattica, la dose è di 2,5 mg/1000 mg o 2,5 mg/850 mg una volta al giorno. Non è raccomandato iniziare il trattamento in questi pazienti. Il trattamento può essere continuato nei pazienti ben informati con un attento monitoraggio.
- Metformina è controindicata in pazienti con GFR < 30 mL/min e deve essere interrotta temporaneamente in presenza di condizioni patologiche che alterano la funzione renale (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti anziani la ridotta funzionalità renale è frequente e asintomatica. Deve essere posta particolare attenzione alle situazioni nelle quali la funzione renale può andare incontro a compromissione, per esempio quando si inizia una terapia antiipertensiva o diuretica o quando si inizia un trattamento con un FANS.

Interventi chirurgici

Komboglyze deve essere interrotto al momento di un intervento chirurgico in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima delle 48 ore successive all'intervento chirurgico o al riavvio della nutrizione orale, sempre che la funzionalità renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile.

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina e aumenta il rischio di acidosi lattica. La somministrazione di Komboglyze deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Alterazioni cutanee

In studi non clinici di tossicologia con saxagliptin le scimmie hanno riportato alle estremità lesioni cutanee ulcerative e necrotiche (vedere paragrafo 5.3). Negli studi clinici non è stata osservata un'aumentata incidenza di lesioni della cute. Nei reports postmarketing della classe degli inibitori DPP4 sono state riportate eruzioni cutanee. L'eruzione cutanea è anche nota come evento avverso (EA) per saxagliptin (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, nel prestare l'abituale attenzione al paziente diabetico, si raccomanda il monitoraggio di alterazioni cutanee quali vesciche, ulcerazioni o eruzioni cutanee.

Pemfigoide bolloso

Sono stati riportati casi post-marketing di pemfigoide bolloso che hanno richiesto ospedalizzazione a seguito dell'uso di inibitori della DPP4 incluso saxagliptin. Nei casi riportati, i pazienti hanno generalmente risposto al trattamento immunosoppressivo topico o sistemico e all'interruzione dell'inibitore della DPP4. Se un paziente sviluppa vescicole o eruzioni cutanee mentre assume saxagliptin ed esiste il sospetto di pemfigoide bolloso, questo medicinale deve essere interrotto e deve essere rinviato dal dermatologo che deve valutarlo per la diagnosi e per un trattamento appropriato (vedi paragrafo 4.8).

Reazioni di ipersensibilità

Poiché questo medicinale contiene saxagliptin, non deve essere usato in pazienti che hanno avuto gravi reazioni di ipersensibilità ad un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4).

Durante l'esperienza di post-marketing, includendo le segnalazioni spontanee e gli studi clinici, sono state riportate, con l'uso di saxagliptin, le seguenti reazioni avverse: reazioni di ipersensibilità grave, inclusa reazione anafilattica, shock anafilattico e angioedema. Se si sospetta una grave reazione di ipersensibilità a saxagliptin, sospendere questo medicinale, accertare altre possibili cause dell'evento e istituire un trattamento alternativo per il diabete (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Variatione dello stato clinico di pazienti con diabete di tipo 2 precedentemente controllato

Poiché questo medicinale contiene metformina, un paziente con diabete di tipo 2 precedentemente ben controllato con Komboglyze che sviluppa alterazioni dei parametri di laboratorio o malattia clinica (soprattutto se indeterminata o scarsamente definita), deve essere prontamente valutato per l'evidenza di chetoacidosi o acidosi lattica. Si devono valutare elettroliti e chetoni sierici, glicemia e, se indicato, pH del sangue, livelli ematici di lattato, piruvato e metformina. Qualora si verifichi qualsiasi forma di acidosi, questo medicinale deve essere immediatamente interrotto e si devono mettere in atto altre appropriate misure correttive.

Insufficienza cardiaca

Nello studio SAVOR è stato osservato un piccolo incremento del tasso di ospedalizzazioni dovute a insufficienza cardiaca nei pazienti trattati con saxagliptin rispetto al placebo, anche se non è stata stabilita una relazione causale (vedere paragrafo 5.1). Bisogna prestare attenzione se questo medicinale viene usato in pazienti con fattori di rischio noti per l'ospedalizzazione dovuta a insufficienza cardiaca, come un'anamnesi di insufficienza cardiaca o di compromissione renale da moderata a grave. I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici dell'insufficienza cardiaca e devono segnalare immediatamente tali sintomi.

Artralgia

Nelle segnalazioni postmarketing relative agli inibitori della DPP4 è stato riportato dolore articolare, che può essere grave (vedere paragrafo 4.8). I pazienti hanno manifestato un sollievo dei sintomi dopo

l'interruzione del medicinale ed alcuni hanno manifestato una ripresa dei sintomi con la reintroduzione dello stesso o di un altro inibitore della DPP4. L'insorgenza dei sintomi a seguito dell'inizio della terapia farmacologica può essere rapida o può verificarsi dopo periodi di trattamento più prolungati. Se un paziente presenta grave dolore articolare, la prosecuzione della terapia farmacologica deve essere valutata individualmente.

Pazienti immunocompromessi

I pazienti immunocompromessi, come i pazienti che sono stati sottoposti a trapianto d'organo o i pazienti a cui è stata diagnosticata sindrome da immunodeficienza, non sono stati studiati nel programma di sviluppo clinico di saxagliptin. Pertanto, il profilo di sicurezza ed efficacia di saxagliptin in questi pazienti non è stato stabilito.

Uso con induttori potenti del CYP3A4

L'uso di induttori del CYP3A4 come carbamazepina, desametasone, fenobarbitale, fenitoina e rifampicina può ridurre l'effetto di abbassamento glicemico di saxagliptin (vedere paragrafo 4.5).

Uso con medicinali che notoriamente causano ipoglicemia

L'insulina e le sulfaniluree sono note per causare ipoglicemia. Pertanto, può essere necessaria una dose minore di insulina o sulfanilurea per ridurre il rischio di ipoglicemia quando usate in associazione con Komboglyze.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In pazienti con diabete di tipo 2, la co-somministrazione di dosi multiple di saxagliptin (2,5 mg due volte al giorno) e metformina (1.000 mg due volte al giorno) non ha alterato significativamente la farmacocinetica sia di saxagliptin che di metformina.

Non sono stati effettuati studi formali di interazione per Komboglyze. Quanto segue riflette le informazioni disponibili sulle singole sostanze attive.

Saxagliptin

I dati clinici descritti di seguito suggeriscono che il rischio di interazioni clinicamente significative con i medicinali in co-somministrazione è basso.

Il metabolismo di saxagliptin è mediato principalmente dal citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Negli studi *in vitro*, saxagliptin e il suo principale metabolita non inibiscono né il CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, né il 3A4, né inducono il CYP1A2, 2B6, 2C9 o 3A4. Negli studi condotti su soggetti sani, la farmacocinetica sia di saxagliptin che del suo principale metabolita non è significativamente alterata da metformina, glibenclamide, pioglitazone, digossina, simvastatina, omeprazolo, antiacidi o famotidina. Inoltre, saxagliptin non ha alterato significativamente la farmacocinetica di metformina, glibenclamide, pioglitazone, digossina, simvastatina, principi attivi di un contraccettivo combinato orale (etinilestradiolo e norgestimato), diltiazem o ketoconazolo.

La co-somministrazione di saxagliptin con diltiazem, inibitore moderato del CYP3A4/5, ha aumentato la C_{max} e l'AUC di saxagliptin rispettivamente del 63% e di 2,1 volte, e i valori corrispondenti del metabolita attivo sono diminuiti rispettivamente del 44% e del 34%.

La co-somministrazione di saxagliptin con ketoconazolo, potente inibitore del CYP3A4/5, ha aumentato la C_{max} e l'AUC di saxagliptin rispettivamente del 62% e di 2,5 volte, e i valori corrispondenti del metabolita attivo sono diminuiti rispettivamente del 95% e dell'88%.

La co-somministrazione di saxagliptin con rifampicina, potente induttore del CYP3A4/5, ha ridotto la C_{max} e l'AUC di saxagliptin rispettivamente del 53% e del 76%. L'esposizione del metabolita attivo e l'attività inibitrice plasmatica dei DPP4 oltre l'intervallo di dose non sono stati influenzati dalla rifampicina (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di saxagliptin e induttori del CYP3A4/5, tranne rifampicina (come carbamazepina, desametasone, fenobarbitale e fenitoina), non è stata studiata e potrebbe portare ad una riduzione della concentrazione plasmatica di saxagliptin e ad un aumento della concentrazione del suo metabolita principale. Il controllo glicemico deve essere valutato con cura quando saxagliptin è usato in concomitanza con un potente induttore del CYP3A4.

Non sono stati studiati specificamente gli effetti di fumo, dieta, prodotti a base di erbe e uso di alcool sulla farmacocinetica di saxagliptin.

Metformina

Uso concomitante non raccomandato

Agenti cationici che sono eliminati tramite secrezione tubulare renale (es. cimetidina) possono interagire con la metformina mediante competizione per i comuni sistemi di trasporto tubulare renale. Uno studio eseguito su sette volontari sani ha mostrato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, ha aumentato l'esposizione sistemica della metformina (AUC) del 50% e la C_{max} dell'81%. Pertanto, quando vengono somministrati insieme agenti cationici che sono eliminati tramite secrezione tubulare renale, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio della glicemia, un aggiustamento della dose nell'ambito della posologia raccomandata e variazioni nella terapia diabetica.

Alcool

L'intossicazione acuta da alcol è associata a un aumentato rischio di acidosi lattica, in particolare nei casi di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica a causa della metformina, principio attivo di Komboglyze (vedere paragrafo 4.4). Si deve evitare l'assunzione di alcool e di medicinali contenenti alcool.

Agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina e aumenta il rischio di acidosi lattica. La somministrazione di Komboglyze deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Associazioni che richiedono precauzioni d'uso

Glucocorticoidi (somministrati per via sistemica e locale), beta-2 agonisti, e diuretici hanno una intrinseca attività iperglicemica. Il paziente deve essere informato e devono essere effettuati monitoraggi della glicemia più frequenti, specialmente all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, la dose dei medicinali anti-iper-glicemici deve essere aggiustata durante la terapia con altro farmaco e alla sua interruzione.

Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzione renale, aumentando quindi il rischio di acidosi lattica, ad es. FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi (COX) II, gli ACE inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa. Quando questi medicinali vengono utilizzati in associazione a metformina, si rende necessario un attento monitoraggio della funzione renale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di Komboglyze o saxagliptin non è stato studiato nelle donne in gravidanza. Studi sull'animale hanno mostrato una tossicità riproduttiva con l'impiego di elevate dosi di saxagliptin da sola o in associazione a metformina (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Una limitata quantità di dati suggerisce che l'uso di metformina in donne in gravidanza non è associato ad un aumento del rischio di malformazioni congenite. Gli studi con metformina su animali non evidenziano effetti dannosi su gravidanza, sviluppo embrionale o fetale, sviluppo natale o postnatale (vedere paragrafo 5.3). Questo medicinale non deve essere usato in gravidanza. Se la paziente desidera una gravidanza, o se si verifica una gravidanza, si deve interrompere il trattamento con questo medicinale e passare al trattamento con insulina il prima possibile.

Allattamento

Gli studi sugli animali hanno mostrato l'escrezione di saxagliptin (e/o il suo metabolita) e metformina nel latte. Non è noto se saxagliptin sia escreto nel latte materno, mentre metformina è escreta nel latte materno in minimi quantitativi. Pertanto, questo medicinale non deve essere somministrato a donne che allattano al seno (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

L'effetto di saxagliptin sulla fertilità umana non è stato studiato. Sono stati osservati effetti sulla fertilità nel ratto maschio e femmina in seguito a somministrazione di dosaggi elevati che hanno prodotto segni evidenti di tossicità (vedere paragrafo 5.3). Per metformina, gli studi sugli animali non hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Saxagliptin o metformina alterano in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando si guida o si usano macchinari, si deve tener presente che in studi con saxagliptin sono stati segnalati capogiri. Inoltre, i pazienti devono essere messi al corrente del rischio di ipoglicemia quando Komboglyze è usato in associazione con altri medicinali antidiabetici noti per causare ipoglicemia (ad esempio insulina, sulfaniluree).

4.8 Effetti indesiderati

Non sono stati effettuati studi clinici terapeutici con Komboglyze compresse, tuttavia è stata dimostrata la bioequivalenza di Komboglyze con saxagliptin e metformina in co-somministrazione (vedere sezione 5.2).

Saxagliptin

Riassunto del profilo di sicurezza

Sono stati studiati 4.148 pazienti con diabete di tipo 2, di cui 3.021 trattati con saxagliptin, in sei studi clinici controllati, randomizzati, di efficacia e sicurezza, condotti in doppio cieco, per valutare gli effetti di saxagliptin sul controllo della glicemia. In studi clinici randomizzati, controllati, in doppio cieco (pre e post-marketing) sono stati trattati con saxagliptin oltre 17.000 pazienti con diabete di tipo 2.

In un'analisi combinata, 1.681 pazienti con diabete di tipo 2, di cui 882 trattati con saxagliptin 5 mg, sono stati randomizzati in cinque studi clinici per valutare l'efficacia e la sicurezza in doppio cieco, controllati verso placebo. Questi studi sono stati condotti per valutare l'effetto di saxagliptin sul controllo della glicemia e l'incidenza complessiva di EA nei pazienti trattati con saxagliptin 5 mg è risultata simile al placebo. L'interruzione della terapia a causa di EA è stata più alta in pazienti trattati con saxagliptin 5 mg rispetto ai pazienti trattati con placebo (3,3% rispetto a 1,8%).

Tabella delle reazioni avverse

In Tabella 2 sono elencate le reazioni avverse, riportate nel $\geq 5\%$ dei pazienti trattati con saxagliptin 5 mg e più comunemente rispetto ai pazienti trattati con placebo o che sono state riportate nel $\geq 2\%$ dei pazienti trattati con saxagliptin 5 mg e $\geq 1\%$ più frequentemente rispetto al placebo.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per organi e sistemi e la frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) o Molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2 Frequenza di reazioni avverse secondo la classificazione per organi e sistemi

Classificazione per organi e sistemi
Reazioni avverse

Frequenza di reazioni avverse dal regime di trattamento

Saxagliptin con metformina¹

Infezioni ed infestazioni	
Infezioni delle vie respiratorie superiori	Comune
Infezione delle vie urinarie	Comune
Gastroenterite	Comune
Sinusite	Comune
Nasofaringite	Comune ²
Patologie del sistema nervoso	
Cefalea	Comune
Patologie gastrointestinali	
Vomito	Comune

¹Include saxagliptin in associazione aggiuntiva con metformina e associazione iniziale con metformina.

²Solo in associazione iniziale con metformina.

Esperienza post-marketing da studi clinici e segnalazioni spontanee

La Tabella 3 mostra ulteriori reazioni avverse che sono state riportate durante l'esperienza post-marketing con saxagliptin. Le frequenze si basano sull'esperienza dagli studi clinici.

Tabella 3 **Frequenza di ulteriori reazioni avverse secondo la classificazione per organi e sistemi**

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza di reazioni avverse¹
Reazioni avverse	
Patologie gastrointestinali	
Nausea	Comune
Pancreatite	Non comune
Stipsi	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	
Reazioni di ipersensibilità ² (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	Non comune
Reazioni anafilattiche compreso shock anafilattico (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	Raro
Dermatite	Non comune
Prurito	Non comune
Rash ²	Comune
Orticaria	Non comune
Pemfigoide bolloso	Non noto

¹Le frequenze stimate si basano sull'analisi combinata degli studi clinici di saxagliptin in monoterapia, in associazione aggiuntiva con metformina e in associazione iniziale con metformina, in associazione aggiuntiva con sulfanilurea e in associazione aggiuntiva con tiazolidinedione.

²Queste reazioni sono anche state identificate negli studi clinici pre-registrativi, ma non hanno incontrato i criteri della Tabella 2.

Risultati dello studio SAVOR

Lo studio SAVOR ha coinvolto 8.240 pazienti trattati con saxagliptin 5 mg o 2,5 mg una volta al giorno e 8.173 pazienti trattati con placebo. L'incidenza complessiva delle reazioni avverse nei pazienti trattati con saxagliptin in questo studio è risultata simile al placebo (72,5% vs. 72,2%, rispettivamente).

L'incidenza della pancreatite accertata è stata pari allo 0,3% sia nei pazienti trattati con saxagliptin sia nei pazienti trattati con placebo nella popolazione intent-to-treat.

L'incidenza delle reazioni di ipersensibilità è stata pari all'1,1% sia nei pazienti trattati con saxagliptin sia nei pazienti trattati con placebo.

L'incidenza complessiva delle segnalazioni di ipoglicemia (registrata nei diari giornalieri dei pazienti) è stata pari al 17,1% nei soggetti trattati con saxagliptin e al 14,8% tra i pazienti trattati con placebo. La percentuale di soggetti che durante il trattamento hanno riportato eventi di ipoglicemia maggiore (definita come un evento che ha richiesto assistenza da parte di un'altra persona) è stata più alta nel gruppo saxagliptin che nel gruppo placebo (2,1% e 1,6%, rispettivamente). L'aumentato rischio di ipoglicemia e di ipoglicemia maggiore osservato nel gruppo trattato con saxagliptin si è verificato soprattutto nei pazienti trattati con SU al basale e non in soggetti trattati al basale con insulina o metformina in monoterapia. L'aumentato rischio di ipoglicemia e di ipoglicemia maggiore è stato osservato soprattutto nei soggetti con A1C al basale <7%.

La riduzione della conta dei linfociti è stata riportata nello 0,5% dei pazienti trattati con saxagliptin e nello 0,4% dei pazienti trattati con placebo.

L'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca si è verificata più frequentemente nel gruppo trattato con saxagliptin (3,5%) rispetto al placebo (2,8%), con significatività statistica nominale a favore del placebo [HR=1,27; (IC al 95% 1,07;1,51); P=0,007]. Vedere anche paragrafo 5.1.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Gli EA, considerati dallo sperimentatore quantomeno possibilmente correlati al farmaco e riportati in almeno più di due pazienti trattati con saxagliptin 5 mg in confronto al gruppo di controllo, sono descritti qui di seguito secondo il regime di trattamento.

In monoterapia: capogiro (comune) e affaticamento (comune).

In terapia di associazione aggiuntiva con metformina: dispepsia (comune) e mialgia (comune).

In terapia di associazione iniziale con metformina: gastrite (comune), artralgia* (non comune), mialgia (non comune) e disfunzione erettile (non comune).

In terapia di associazione aggiuntiva con metformina e una sulfonilurea: capogiri (comune), affaticamento (comune) e flatulenza (comune).

*L'artralgia è stata riportata anche durante la sorveglianza post marketing (vedere paragrafo 4.4).

Ipoglicemia

Le reazioni avverse di ipoglicemia sono basate su tutte le segnalazioni di ipoglicemia; non è stata richiesta una simultanea misurazione del glucosio. L'incidenza delle segnalazioni di ipoglicemia per saxagliptin 5 mg in terapia di associazione aggiuntiva con metformina è stata del 5,8% vs 5% rispetto a placebo. L'incidenza delle segnalazioni di ipoglicemia è stata del 3,4% in pazienti naïve trattati con saxagliptin 5 mg più metformina e del 4,0% in pazienti trattati solo con metformina.

Quando utilizzata in associazione con insulina (con o senza metformina) l'incidenza totale di ipoglicemia riportata è stata del 18,4% per saxagliptin 5 mg e il 19,9% per il placebo.

Quando utilizzata in associazione con metformina più una sulfonilurea, l'incidenza complessiva di ipoglicemia riportata è stata del 10,1% per saxagliptin 5 mg e 6,3% per il placebo.

Esami diagnostici

Negli studi clinici, l'incidenza di EA di laboratorio è stata simile in pazienti trattati con saxagliptin 5 mg confrontata con pazienti trattati con placebo. È stata osservata una lieve riduzione nella conta totale dei linfociti. Da una conta basale media totale di linfociti pari a circa 2.200 cellule/ μ L, è stata osservata, tramite un'analisi combinata vs placebo, una diminuzione media di circa 100 cellule/ μ L rispetto al placebo. La media della conta linfocitaria totale rimaneva stabile con una dose giornaliera protratta fino a 102 settimane. Le diminuzioni della conta linfocitaria non sono state associate a reazioni avverse clinicamente rilevanti. Non è nota la rilevanza clinica di questa diminuzione nella conta linfocitaria relativa al placebo.

Metformina

Dati di studi clinici e dati post-marketing

La Tabella 4 elenca le reazioni avverse usando la classificazione per sistemi e organi e per categorie di frequenza. Le categorie di frequenza si basano sulle informazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di metformina disponibile nell'Unione Europea.

Tabella 4 Frequenza di reazioni avverse con metformina identificate in studi clinici e nell'esperienza post-marketing

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza
Reazioni Avverse	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Acidosi lattica	Molto raro
Carenza di vitamina B12 ¹	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	
Gusto metallico	Comune
Patologie gastrointestinali	
Sintomi gastrointestinali ²	Molto comune
Patologie epatobiliari	
Disturbi della funzione epatica, epatite	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Orticaria, eritema, prurito	Molto raro

¹ Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato con una riduzione dell'assorbimento della vitamina B12 che molto raramente può portare a carenza clinicamente rilevante di vitamina B12 (es., anemia megaloblastica).

² I sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito si verificano più frequentemente all'inizio della terapia e nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con Komboglyze.

Saxagliptin

Saxagliptin si è dimostrato ben tollerato senza effetti clinici significativi sull'intervallo QTc o sulla frequenza cardiaca a dosi orali fino a 400 mg al giorno per 2 settimane (80 volte la dose raccomandata). In caso di sovradosaggio, deve essere iniziato un trattamento di supporto appropriato

in base alla condizione clinica del paziente. Saxagliptin e il suo principale metabolita possono essere rimossi attraverso emodialisi (23% della dose in oltre 4 ore).

Metformina

Un elevato sovradosaggio di metformina o fattori di rischio concomitanti possono portare ad acidosi lattica. L'acidosi lattica è una emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina è l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, Associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD10

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Komboglyze è un'associazione di due farmaci anti-iperglicemici con meccanismi d'azione complementari per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: saxagliptin, un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4), e metformina cloridrato, appartenente alla classe delle biguanidi.

Saxagliptin

Saxagliptin è un inibitore molto potente ($K_i: 1,3 \text{ nM}$), selettivo, reversibile e competitivo della DPP4. Nei pazienti con diabete di tipo 2, la somministrazione di saxagliptin porta ad una inibizione dell'attività dell'enzima DPP4 per un periodo di 24 ore. In seguito ad un carico orale di glucosio, questa inibizione della DPP4 promuove un incremento di 2-3 volte nei livelli di ormoni incretine attivi circolanti, incluso il peptide-1 simil-glucagone (GLP-1) e il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP), diminuendo le concentrazioni di glucagone e aumentando la responsività delle cellule beta glucosio-dipendenti, portando ad un innalzamento delle concentrazioni di insulina e del peptide C. L'aumento dell'insulina dalle cellule beta pancreatiche e la diminuzione del glucagone dalle cellule alfa pancreatiche sono state associate ad un abbassamento delle concentrazioni di glucosio a digiuno e ad una riduzione delle oscillazioni di glucosio successive ad un carico orale di glucosio o ad un pasto. Saxagliptin aumenta il controllo glicemico attraverso una riduzione delle concentrazioni di glucosio a digiuno e postprandiale nei pazienti con diabete di tipo 2.

Metformina

La metformina è una biguanide con effetti anti-iperglicemici, che abbassa sia i livelli basali che quelli postprandiali del glucosio plasmatico. Non stimola la secrezione di insulina e pertanto non produce ipoglicemia.

La metformina può agire con tre meccanismi:

- riducendo la produzione di glucosio a livello epatico tramite inibizione di gluconeogenesi e glicogenolisi nel muscolo;
- aumentando in modo modesto la sensibilità all'insulina, migliorando la captazione periferica di glucosio e la sua utilizzazione;
- rallentando l'assorbimento intestinale di glucosio.

La metformina stimola la sintesi intracellulare di glicogeno agendo sulla glicogeno sintasi. La metformina aumenta la capacità di trasporto di tipi specifici di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4).

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina esercita effetti favorevoli sul metabolismo lipidico. Questo effetto è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio e lungo termine: la metformina riduce i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL-C e trigliceridi.

Efficacia e sicurezza clinica

In studi clinici randomizzati, controllati, in doppio cieco (pre e post-marketing) sono stati trattati con saxagliptin oltre 17.000 pazienti con diabete di tipo 2.

Saxagliptin in associazione con metformina per il controllo glicemico

La co-somministrazione di saxagliptin e metformina è stata studiata in pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con la sola metformina e nei pazienti naïve non adeguatamente controllati con la sola dieta ed esercizio fisico. Il trattamento con saxagliptin 5 mg una volta al giorno ha prodotto miglioramenti clinicamente rilevanti e statisticamente significativi dell'emoglobina A1c (HbA1c), del glucosio plasmatico a digiuno (FPG) e postprandiale (PPG), rispetto al placebo in associazione con metformina (iniziale o aggiuntiva). Riduzioni di A1c sono state osservate in tutti i sottogruppi, inclusi quelli relativi a sesso, età, etnia e indice di massa corporea (BMI). La riduzione di peso corporeo nei gruppi di trattamento con saxagliptin in associazione a metformina è stata analoga a quella rilevata nei gruppi in trattamento con sola metformina. Saxagliptin più metformina non è stato associato a significative variazioni del livello basale dei lipidi sierici a digiuno, rispetto al trattamento con sola metformina.

Saxagliptin in terapia di associazione aggiuntiva (add on) con metformina

È stato condotto uno studio di associazione aggiuntiva con metformina, controllato con placebo, della durata di 24 settimane, per valutare l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin in associazione con metformina nei pazienti con un inadeguato controllo glicemico (HbA1c 7-10%) con la sola metformina. Saxagliptin (n=186) ha mostrato un miglioramento significativo di HbA1c, FPG e PPG verso placebo (n=175). I miglioramenti di HbA1c, PPG, e FPG in seguito al trattamento con saxagliptin 5 mg più metformina sono stati confermati fino alla Settimana 102. La variazione della HbA1c conseguita con saxagliptin 5 mg più metformina (n=31) *versus* placebo più metformina (n=15) è stata di - 0,8% alla Settimana 102.

Saxagliptin somministrato due volte al giorno in terapia di associazione aggiuntiva (add on) con metformina

È stato condotto uno studio di associazione aggiuntiva con metformina, controllato con placebo, della durata di 12 settimane, per valutare l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin 2,5 mg due volte al giorno in associazione con metformina nei pazienti con un inadeguato controllo glicemico (HbA1c 7-10%) con la sola metformina. Dopo 12 settimane, il gruppo trattato con saxagliptin (n=74) ha avuto una riduzione media della HbA1c dal basale, maggiore rispetto al gruppo trattato con placebo (n=86) (-0,6% *vs* -0,2%, rispettivamente, differenza di -0,34% per un valore medio al basale di HbA1c pari al 7,9% per il gruppo trattato con saxagliptin e al 8,0% per il gruppo trattato con placebo) e una maggiore riduzione di FPG (-13,73 mg/dL verso -4,22 mg/dL ma senza significatività statistica (p=0,12; 95% CI [-21,68; 2,66])).

Saxagliptin in terapia di associazione aggiuntiva (add on) con metformina confrontata con sulfanilurea in terapia di associazione aggiuntiva (add on) con metformina

È stato condotto uno studio della durata di 52 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin 5 mg in associazione con metformina (428 pazienti), rispetto a sulfanilurea (glipizide, 5 mg titolata fino a 20 mg secondo necessità, dose media 15 mg) in associazione con metformina (430 pazienti) in 858 pazienti con controllo glicemico inadeguato (HbA1c 6,5-10%) con la sola metformina. La dose media di metformina è stata di circa 1.900 mg in ogni gruppo di trattamento. Dopo 52 settimane, i gruppi trattati con saxagliptin e glipizide hanno presentato riduzioni medie simili rispetto al basale per HbA1c nell'analisi *per-protocol* (rispettivamente -0,7% *vs* -0,8%, valore medio basale di HbA1c pari al 7,5% in entrambi i gruppi). L'analisi *intention-to-treat* ha mostrato risultati in linea. La riduzione della FPG è stata lievemente minore nel gruppo saxagliptin e si sono verificate più interruzioni (3,5% *vs* 1,2%) a causa della mancanza di efficacia basata sul criterio della FPG durante le prime 24 settimane dello studio. Nel gruppo trattato con saxagliptin si è osservata anche una percentuale di pazienti con ipoglicemia significativamente inferiore rispetto al gruppo trattato con glipizide, 3% (19 eventi in 13 soggetti) contro 36,3% (750 eventi in 156 pazienti). I pazienti trattati con saxagliptin hanno mostrato una diminuzione significativa nel peso corporeo rispetto al basale, mentre i pazienti che hanno ricevuto glipizide hanno riportato un aumento di peso (-1,1 *vs* +1,1 kg).

Saxagliptin in terapia di associazione aggiuntiva (add on) con metformina confrontata con sitagliptin in terapia di associazione aggiuntiva (add on) con metformina

È stato condotto uno studio della durata di 18 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin 5 mg in associazione con metformina (403 pazienti), rispetto a sitagliptin 100 mg in associazione con metformina (398 pazienti) in 801 pazienti con inadeguato controllo glicemico con la sola metformina. Dopo 18 settimane, saxagliptin ha mostrato una non-inferiorità verso sitagliptin nella riduzione media rispetto al basale per HbA1c nell'analisi *per-protocol* ed in quella totale. Le riduzioni rispetto al basale di HbA1c nell'analisi primaria *per-protocol* sono state rispettivamente, per saxagliptin e sitagliptin, dello 0,5% (media e mediana) e 0,6% (media e mediana). Nell'analisi completa di conferma, le riduzioni medie sono state, rispettivamente per saxagliptin e sitagliptin, dello 0,4% e 0,6%, con riduzioni mediane dello 0,5% in entrambi i gruppi.

Saxagliptin in associazione con metformina come terapia iniziale

È stato condotto uno studio di 24 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin 5 mg in associazione con metformina come terapia iniziale nei pazienti naive con inadeguato controllo glicemico (HbA1c 8-12%). Saxagliptin 5 mg più metformina (n=306) come terapia iniziale di associazione ha comportato un miglioramento significativo della HbA1c, FPG e PPG comparato con saxagliptin sola (n=317) o metformina sola (n=313) come terapia iniziale. Sono state osservate riduzioni di HbA1c dal basale alla Settimana 24 in tutti i sottogruppi valutati definiti da HbA1c basale, con una riduzione maggiore osservata in pazienti con HbA1c basale $\geq 10\%$ (vedere Tabella 5). I miglioramenti di HbA1c, PPG e FPG in seguito a terapia con saxagliptin 5 mg più metformina sono stati confermati fino alla Settimana 76. La variazione della HbA1c conseguita con saxagliptin 5 mg più metformina (n=177) confrontata a metformina più placebo (n=147) è stata di -0,5% alla Settimana 76.

Saxagliptin in terapia di associazione aggiuntiva (add-on) con insulina (con o senza metformina)

Un totale di 455 pazienti con diabete di tipo 2 ha partecipato ad uno studio clinico randomizzato di 24 settimane, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin in associazione con una dose fissa di insulina (media al basale: 54,2 Unità), in pazienti con un controllo glicemico inadeguato (HbA1c $\geq 7,5\%$ e $\leq 11\%$) con insulina da sola (n=141) o con insulina in associazione a una dose fissa di metformina (n=314). Saxagliptin 5 mg in associazione aggiuntiva a insulina con o senza metformina ha determinato dopo 24 settimane un miglioramento significativo di HbA1c e PPG rispetto al placebo in associazione con insulina con o senza metformina. Riduzioni simili di HbA1c, rispetto al placebo, sono state ottenute per i pazienti che hanno ricevuto saxagliptin 5 mg in associazione aggiuntiva a insulina indipendentemente dall'utilizzo di metformina (-0,4% per entrambi i sottogruppi). Alla Settimana 52 sono stati confermati miglioramenti rispetto alla HbA1c basale nel gruppo saxagliptin in associazione aggiuntiva a insulina rispetto al gruppo placebo in associazione aggiuntiva a insulina con o senza metformina. La variazione di HbA1c per il gruppo saxagliptin (n=244) rispetto al gruppo placebo (n=124) è stata di -0,4%, alla Settimana 52.

Saxagliptin in terapia di associazione aggiuntiva (add-on) con metformina e sulfonilurea

Un totale di 257 pazienti con diabete di tipo 2 ha partecipato ad uno studio clinico randomizzato di 24 settimane, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin (5 mg una volta al giorno) in associazione con metformina e sulfonilurea (SU) in pazienti con un controllo glicemico inadeguato (HbA1c $\geq 7\%$ e $\leq 10\%$). Saxagliptin (n = 127) ha determinato miglioramenti significativi di HbA1c e PPG rispetto al placebo (n = 128). La variazione di HbA1c per saxagliptin rispetto al placebo è stata di -0,7% alla Settimana 24.

Saxagliptin in terapia di associazione aggiuntiva (add on) con dapagliflozin + metformina

Uno studio di 24 settimane randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato in pazienti con diabete mellito di tipo 2 ha confrontato saxagliptin 5 mg con placebo come terapia aggiuntiva in individui con HbA1c 7-10,5% trattati con dapagliflozin (inibitori SGLT2) e metformina. I pazienti che avevano completato il periodo iniziale dello studio di 24 settimane erano eleggibili per entrare nell'estensione dello studio controllato a lungo termine di 28 settimane (52 settimane).

Gli individui trattati con saxagliptin in aggiunta a dapagliflozin e metformina (n=153) hanno raggiunto riduzioni maggiori di HbA1c, statisticamente significative ($p < 0.0001$), rispetto al gruppo trattato con placebo in aggiunta a dapagliflozin + metformina (n=162) alla Settimana 24 (vedere Tabella 5). L'effetto sull'HbA1c osservato alla Settimana 24 è stato mantenuto alla Settimana 52. Il profilo di sicurezza di saxagliptin in aggiunta a dapagliflozin + metformina nel periodo di trattamento a lungo termine era in linea con quello osservato nel periodo di trattamento di 24 settimane in questo studio e nello studio in cui saxagliptin e dapagliflozin sono stati somministrati in concomitanza come terapia di associazione aggiuntiva ai pazienti trattati con metformina (descritto sotto).

Percentuale di pazienti che hanno ottenuto un HbA1c < 7%

La percentuale di pazienti che hanno ottenuto una HbA1c < 7% alla Settimana 24 era più alta nel gruppo saxagliptin 5 mg + dapagliflozin + metformina 35,3% (95% CI [28,2, 42,4]) in confronto al gruppo placebo + dapagliflozin + metformina 23,1% (95% CI [16,9, 29,3]). L'effetto sulla HbA1c osservato alla Settimana 24 è stato mantenuto alla Settimana 52.

Tabella 5 Principali risultati di efficacia in studi controllati con placebo, in terapia di associazione con saxagliptin e metformina

	Media basale HbA1c (%)	Variazione media ¹ dal basale HbA1c (%)	Variazione media corretta-verso placebo in HbA1c (%) (IC 95%)
Studi in associazione iniziale/add-on con metformina			
24 settimane			
Saxa 5 mg die associazione aggiuntiva a metformina; Studio CV181014 (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) ²
Saxa 5 mg die terapia iniziale con metformina; Studio CV181039 ³ :			
Popolazione totale (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) ⁴
HbA1c basale stratum ≥ 10% (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) ⁵
12 settimane			
Saxa 2,5 mg BID associazione aggiuntiva a metformina; Studio CV181080 (n=74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6;-0,1) ⁶
Studi In Associazione Iniziale/Add-On Con Terapie Aggiuntive			
Add on con insulina (+/- metformina)			
Saxa 5 mg die, studio CV181057: Popolazione totale (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) ²
24 settimane			
Saxa 5 mg al giorno in associazione aggiuntiva a metformina più sulfanilurea; Studio D1680L00006 (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9;-0,5) ²
Saxa 5 mg al giorno in associazione aggiuntiva a metformina più sulfanilurea; Studio CV181168 (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5, -0,2) ⁷

n= Pazienti randomizzati

¹ Variazione media dal basale aggiustata per il valore basale (ANCOVA).

² $p < 0,0001$ rispetto a placebo.

³ Metformina è stata titolata da 500 a 2.000 mg pro die di dose tollerata.

⁴ Variazione media HbA1c è la differenza tra i gruppi saxagliptin 5 mg + metformina e metformina sola ($p < 0,0001$).

⁵ Variazione media HbA1c è la differenza tra i gruppi saxagliptin 5 mg + metformina e metformina sola.

⁶ p-value= 0,0063 (confronti fra i gruppi significativi $\alpha = 0,05$)

⁷ Variazione media della HbA1c è la differenza tra i gruppi saxagliptin 5 mg + dapagliflozin + metformina e dapagliflozin + metformina ($p < 0,0001$).

Saxagliptin e dapagliflozin in terapia di associazione aggiuntiva (add on) con metformina

Un totale di 534 pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 e con controllo glicemico inadeguato con metformina in monoterapia (HbA1c 8% - 12%) hanno partecipato a questo studio clinico della durata di 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso farmaco attivo, volto a confrontare la combinazione di saxagliptin e dapagliflozin in associazione a metformina *versus* saxagliptin o dapagliflozin in associazione a metformina.

I pazienti sono stati randomizzati a uno dei tre gruppi di trattamento in doppio cieco per ricevere saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg in associazione a metformina, saxagliptin 5 mg e placebo in associazione a metformina, o dapagliflozin 10 mg e placebo in associazione a metformina.

Il gruppo di trattamento con saxagliptin e dapagliflozin ha ottenuto riduzioni significativamente maggiori dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c) rispetto al gruppo trattato con saxagliptin o al gruppo trattato con dapagliflozin a 24 settimane (vedere tabella 6).

Tabella 6. Livelli di HbA1c alla settimana 24 nello studio clinico controllato verso farmaco attivo, che ha confrontato l'associazione di saxagliptin e dapagliflozin con metformina *versus* saxagliptin o dapagliflozin in associazione a metformina

Parametro relativo all'efficacia	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformina N=179 ⁰	Saxagliptin 5 mg + metformina N=176 ⁰	Dapagliflozin 10 mg + metformina N=179 ⁰
HbA1c (%) alla settimana 24¹			
Basale (media)	8,93	9,03	8,87
Variazione rispetto al basale (media aggiustata ²) (Intervallo di confidenza [IC] 95 %)	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Differenza rispetto a saxagliptin + metformina (media aggiustata ²) (IC 95 %)	-0,59 ⁰ (-0,81; -0,37)	-	-
Differenza rispetto a dapagliflozin + metformina (media aggiustata ²) (IC 95 %)	-0,27 ⁰ (-0,48; -0,05)	-	-

¹LRM = misure ripetute longitudinali (usando valori registrati prima della terapia di salvataggio).

²Pazienti randomizzati e trattati con una valutazione di efficacia al basale e almeno 1 valutazione successiva al basale.

³Metodo dei minimi quadrati aggiustato per il valore basale.

⁴Valore di $p < 0,0001$.

⁵Valore di $p = 0,0166$.

Percentuale dei pazienti che hanno ottenuto HbA1c < 7 %

Una percentuale corrispondente al 41,4% (95% CI [34,5, 48,2]) dei pazienti nel gruppo trattato con l'associazione di saxagliptin e dapagliflozin, ha ottenuto livelli di HbA1c inferiori al 7%, in confronto al 18,3 % (IC 95% [13,0-23,5]) dei pazienti nel gruppo trattato con saxagliptin e al 22,2% (IC 95% [16,1-28,3]) dei pazienti nel gruppo trattato con dapagliflozin.

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

SAVOR è uno studio di esito cardiovascolare condotto in 16.492 pazienti con HbA1c $\geq 6,5\%$ e $< 12\%$ (12.959 con patologie cardiovascolari confermate; 3.533 solo con fattori di rischio multipli) che sono stati randomizzati per ricevere saxagliptin (n=8.280) o placebo (n=8.212) aggiunti agli standard locali di cura per i fattori di rischio HbA1c e cardiovascolari. La popolazione dello studio includeva soggetti di età ≥ 65 anni (n=8.561) e ≥ 75 anni (n=2.330), con compromissione renale normale o lieve (n=13916), moderata (n=2240) o grave (n=336).

L'endpoint primario di sicurezza (non inferiorità) ed efficacia (superiorità) è stato un endpoint combinato costituito dal tempo per la comparsa per la prima volta di uno qualsiasi dei seguenti eventi avversi maggiori cardiovascolari (MACE): morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus ischemico non fatale.

Dopo un follow up medio di 2 anni, lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario di sicurezza dimostrando che saxagliptin non aumenta il rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2 rispetto al placebo quando somministrato in aggiunta alla terapia preesistente.

Non è stato osservato alcun beneficio per i MACE o per mortalità per qualunque causa.

Tabella 7 Endpoint clinici primari e secondari per gruppo di trattamento nello studio SAVOR*

Endpoint	Saxagliptin (n=8.280)		Placebo (n=8.212)		Hazard Ratio (IC al 95%) [†]
	Soggetti con eventi n (%)	Eventi per 100 pazienti-anni	Soggetti con eventi n (%)	Eventi per 100 pazienti-anni	
Endpoint primario combinato: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89; 1,12) ^{‡,§,#}
Endpoint secondario combinato: MACE plus	1.059 (12,8)	6,72	1.034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11) [¶]
Mortalità per qualunque causa	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27) [¶]

* Popolazione intent-to-treat,

[†] Hazard ratio corretto per la categoria funzionalità renale basale e la categoria per il rischio CVD,

[‡] p<0,001 per la non inferiorità (basata su HR <1,3) rispetto al placebo,

[§] p=0,99 per la superiorità (basata su HR <1,0) rispetto al placebo,

[#] gli eventi accumulati costantemente nel tempo e il numero di eventi per saxagliptin e placebo non sono variati particolarmente nel tempo,

[¶] significatività non valutata.

Una componente dell'endpoint secondario combinato, ovvero, l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, si è verificata più frequentemente nel gruppo trattato con saxagliptin (3,5%) rispetto al placebo (2,8%), con significatività statistica nominale a favore del placebo [HR=1,27; (IC al 95% 1,07;1,51); P=0,007]. Fattori clinicamente rilevanti predittivi di un aumento del rischio relativo con saxagliptin non possono essere identificati con sicurezza. I soggetti ad alto rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, indipendentemente dal trattamento assegnato, possono essere identificati conoscendo i fattori di rischio per insufficienza cardiaca come un'anamnesi positiva per l'insufficienza cardiaca o funzionalità renale ridotta al basale.

Tuttavia, i soggetti in trattamento con saxagliptin con anamnesi positiva per l'insufficienza cardiaca o con compromissione renale al basale non hanno avuto un aumento del rischio rispetto al placebo per gli endpoint primari o secondari combinati o per mortalità per qualunque causa.

Un altro endpoint secondario, mortalità per qualunque causa, si è verificato con una frequenza del 5,1% nel gruppo trattato con saxagliptin e con una frequenza del 4,6% nel gruppo trattato con placebo (vedere Tabella 7). Le morti cardiovascolari sono risultate bilanciate nei gruppi di trattamento. È stato osservato uno squilibrio numerico nelle morti non cardiovascolari, con un numero di eventi maggiore per saxagliptin (1,8%) rispetto al placebo (1,4%) [HR: 1,27 (IC 95% 1,00;1,62); P= 0,051];

In un'analisi esplorativa A1C è risultato essere più basso con saxagliptin rispetto a placebo.

Metformina

Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha dimostrato il beneficio a lungo termine di un controllo intensivo della glicemia nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati effettuata in pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo il fallimento della dieta da sola ha mostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicanza correlata con il diabete nel gruppo di trattamento con metformina (29,8 eventi/1.000 pazienti-anno) *versus* la dieta da sola (43,3 eventi/1.000 pazienti-anno), $p=0,0023$, e *versus* i gruppi combinati sulfanilurea e insulina in monoterapia (40,1 eventi/1.000 pazienti-anno), $p=0,0034$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi tipo di morte correlata con il diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 pazienti-anno, dieta da sola 12,7 eventi/1.000 pazienti-anno, $p=0,017$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità totale: metformina 13,5 eventi/1.000 pazienti-anno *versus* la dieta da sola 20,6 eventi/1.000 pazienti-anno, ($p=0,011$), e *versus* i gruppi combinati sulfanilurea e insulina in monoterapia 18,9 eventi/1.000 pazienti-anno ($p=0,021$);
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1.000 pazienti-anno, dieta da sola 18 eventi/1.000 pazienti-anno, ($p=0,01$).

Popolazione anziana

Nei sottogruppi di pazienti sopra i 65 e sopra i 75 anni di età dello studio SAVOR, l'efficacia e la sicurezza sono state paragonabili a quelle della popolazione totale dello studio.

GENERATION è uno studio di 52 settimane sul controllo della glicemia, condotto in 720 pazienti anziani, l'età media era di 72,6 anni; 433 soggetti (60,1%) avevano <75 anni di età e 287 soggetti (39,9%) avevano ≥ 75 anni di età. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che raggiungevano un valore di HbA1c <7% senza ipoglicemia confermata o grave. Non sono emerse differenze nella percentuale di responder: 37,9% (saxagliptin) e 38,2% (glimepiride) hanno raggiunto l'endpoint primario. Una percentuale più bassa di pazienti nel gruppo saxagliptin (44,7%) ha raggiunto un valore di HbA1c target del 7,0% rispetto al gruppo glimepiride (54,7%). Una percentuale più bassa di pazienti nel gruppo saxagliptin (1,1%) ha avuto un'evento ipoglicemico confermato o grave, rispetto al gruppo glimepiride (15,3%).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Komboglyze in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I risultati di studi di bioequivalenza in soggetti sani hanno dimostrato che le compresse di associazione Komboglyze sono bioequivalenti alla co-somministrazione di dosi corrispondenti delle singole compresse di saxagliptin e metformina cloridrato.

Le seguenti affermazioni riflettono le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di Komboglyze.

Saxagliptin

Le farmacocinetiche di saxagliptin e del suo principale metabolita sono risultate simili nei soggetti sani e nei pazienti con diabete di tipo 2.

Assorbimento

Saxagliptin è stato rapidamente assorbito dopo somministrazione orale a digiuno, con una concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di saxagliptin e del suo principale metabolita raggiunta entro rispettivamente 2 e 4 ore (T_{max}). I valori di C_{max} e AUC di saxagliptin e del suo principale metabolita aumentavano proporzionalmente con l'incremento della dose di saxagliptin, e questa proporzionalità nella dose è stata osservata con dosi fino a 400 mg. In seguito alla somministrazione orale di una dose di 5 mg di saxagliptin in soggetti sani, i valori plasmatici medi di AUC per saxagliptin e del suo principale metabolita sono stati, rispettivamente, di 78 ng·h/mL e 214 ng·h/mL. I valori delle corrispondenti concentrazioni plasmatiche di C_{max} erano, rispettivamente, di 24 ng/mL e 47 ng/mL. I coefficienti di variazione tra soggetti per la C_{max} e l'AUC di saxagliptin sono stati inferiori al 12%.

L'inibizione dell'attività plasmatica del DPP4 con saxagliptin, per almeno 24 ore dalla somministrazione orale, è dovuta all'elevata potenza, all'alta affinità e al prolungato legame al sito attivo.

Interazioni con il cibo

Il cibo ha un effetto relativamente modesto sulla farmacocinetica di saxagliptin nei soggetti sani. La somministrazione con il cibo (un pasto ad alto contenuto di grassi) non modifica la C_{max} di saxagliptin e aumenta del 27% l'AUC in confronto ad uno stato di digiuno. Il tempo necessario a saxagliptin per raggiungere la C_{max} (T_{max}) è aumentato di circa 0,5 ore con il cibo in confronto allo stato di digiuno. Queste variazioni non sono considerate clinicamente significative.

Distribuzione

Il legame *in vitro* di saxagliptin e del suo principale metabolita con le proteine nel siero umano è trascurabile. Quindi, non si prevede che le modifiche dei livelli delle proteine ematiche nelle diverse condizioni di malattia (es. compromissione renale o compromissione epatica) alterino la disponibilità di saxagliptin.

Biotrasformazione

La biotrasformazione di saxagliptin è mediata principalmente dal citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Il principale metabolita di saxagliptin è anch'esso un inibitore DPP4 selettivo, reversibile, competitivo, con una potenza dimezzata rispetto a saxagliptin.

Eliminazione

I valori di emivita plasmatica medi terminali ($t_{1/2}$) di saxagliptin e del suo principale metabolita sono rispettivamente 2,5 ore e 3,1 ore, mentre il valore medio plasmatico di $t_{1/2}$ per l'inibizione della DPP4 è stato di 26,9 ore. Saxagliptin viene eliminata sia per via renale che per via epatica. In seguito ad una dose singola di 50 mg di ^{14}C -saxagliptin, il 24%, 36% e 75% della dose sono stati escreti nelle urine, rispettivamente, come saxagliptin, come il suo principale metabolita e come radioattività totale. La media della clearance renale di saxagliptin (~230 mL/min) è risultata superiore rispetto alla velocità media di filtrazione glomerulare stimata (~120 mL/min), suggerendo una qualche escrezione renale attiva. Per il principale metabolita, i valori di clearance renale erano confrontabili con la velocità di filtrazione glomerulare stimata. Un totale pari al 22% della radioattività somministrata è stato ritrovato nelle feci, rappresentando la frazione della dose di saxagliptin escretata nella bile e/o del farmaco non assorbito dal tratto gastrointestinale.

Linearità

La C_{max} e l'AUC di saxagliptin e del suo principale metabolita sono aumentati proporzionalmente alla dose di saxagliptin. Non è stato osservato nessun apprezzabile accumulo né di saxagliptin né del suo principale metabolita con dose ripetuta una volta al giorno, ad ogni livello di dose. Non sono stati osservati né dose-dipendenza né tempo-dipendenza nella clearance di saxagliptin e del suo principale metabolita nel corso dei 14 giorni di somministrazione di una dose singola giornaliera di saxagliptin in un intervallo di dose da 2,5 mg a 400 mg.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

E' stato condotto uno studio a dose singola, in aperto per valutare la farmacocinetica di una dose orale di 10 mg di saxagliptin in soggetti con differenti gradi di compromissione renale cronica, rispetto ai soggetti con funzione renale normale. Lo studio ha incluso pazienti con compromissione renale classificati sulla base della clearance della creatinina come lieve (circa GFR da ≥ 45 a < 90 mL/min) (moderata (circa GFR da ≥ 30 a < 45 mL/min) o grave (circa GFR < 30 mL/min)) compromissione renale. L'esposizione a saxagliptin è stata rispettivamente 1,2, 1,4 e 2,1 volte maggiore e l'esposizione a BMS-510849 è stata rispettivamente 1,7, 2,9 e 4,5 volte maggiore di quella osservata nei pazienti con una normale funzione renale .

Compromissione epatica

In soggetti con compromissione epatica lieve (Classe Child-Pugh A), moderata (Classe Child-Pugh B) o grave (Classe Child-Pugh C), l'esposizione a saxagliptin è stata rispettivamente 1,1, 1,4 e 1,8 volte maggiore e l'esposizione a BMS-510849 è stata, rispettivamente, 22%, 7% e 33% più bassa rispetto a quella osservata in soggetti sani.

Anziani (≥ 65 anni)

I pazienti anziani (65-80 anni) hanno mostrato un aumento di circa il 60% dell'AUC di saxagliptin in confronto ai pazienti giovani (18-40 anni). Questo andamento non è considerato clinicamente significativo, pertanto, non è raccomandato un aggiustamento della dose di questo medicinale sulla base della sola età.

Metformina

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina, il t_{max} viene raggiunto in 2,5 ore. In soggetti sani, la biodisponibilità assoluta di metformina 500 mg compresse è di circa 50-60%. Dopo una dose orale, la frazione non assorbita recuperata nelle feci è stata del 20-30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile e incompleto. Si assume che la farmacocinetica dell'assorbimento di metformina è non-lineare. Alle dosi usuali di metformina e agli usuali schemi posologici, le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono raggiunte entro 24-48 ore e sono generalmente inferiori a 1 $\mu\text{g/mL}$. In studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina (C_{max}) non hanno superato i 4 $\mu\text{g/mL}$, anche alle massime dosi.

Interazione con il cibo

Il cibo riduce l'entità dell'assorbimento di metformina e lo rallenta lievemente. In seguito alla somministrazione di una dose da 850 mg è stata osservata una riduzione del 40% delle concentrazioni plasmatiche di picco, una riduzione del 25% della AUC e un prolungamento di 35 minuti del tempo al picco della concentrazione plasmatica. La rilevanza clinica di questa riduzione non è nota.

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si ripartisce negli eritrociti. Il picco ematico è più basso rispetto al picco plasmatico e si raggiunge approssimativamente nello stesso momento. I globuli rossi molto probabilmente rappresentano un compartimento secondario di distribuzione. Il volume medio di distribuzione oscilla tra 63 – 276 L.

Biotrasformazione

Metformina è escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La clearance renale della metformina è > 400 mL/min, ciò indica che la metformina è eliminata attraverso filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. In seguito ad una dose orale, l'emivita apparente terminale di eliminazione è di circa 6,5 ore. Quando vi è una alterazione della funzione renale, la clearance renale è ridotta in proporzione a quella della creatinina, vi è quindi un prolungamento dell'emivita con conseguente aumento dei livelli plasmatici di metformina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Co-somministrazione di saxagliptin e metformina

Con l'associazione di saxagliptin e metformina sono stati effettuati uno studio a 3 mesi sul cane e studi sullo sviluppo embrio-fetale nel ratto e nel coniglio.

La co-somministrazione di saxagliptin e metformina in femmine di ratti e conigli gravide durante il periodo dell'organogenesi non è stata letale per gli embrioni né ha mostrato proprietà teratogene in ambedue le specie quando testate a dosaggi con esposizioni sistemiche (AUC) rispettivamente fino a 100 e 10 volte le massime dosi raccomandate nell'uomo (RHD; 5 mg di saxagliptin e 2.000 mg di metformina) nei ratti, e 249 e 1,1 volte le RHD nei conigli. Nei ratti, si è manifestata una minima tossicità sullo sviluppo, con un'augmentata incidenza di ossificazione ritardata ("costole fluttuanti"); la tossicità associata nelle madri è stata limitata a riduzione di peso del 5-6% nel corso della gestazione dal giorno 13 al giorno 18, e correlata a riduzioni di consumo materno di cibo. Nei conigli, la co-somministrazione è stata mal tollerata in molte madri, con conseguente morte, agonia o aborto. Tuttavia, nelle madri superstiti con prole valutabile, la tossicità era limitata ad una riduzione marginale del peso corporeo nel corso dei giorni di gestazione 21-29, e la tossicità sullo sviluppo embrionale associata era limitata a decrementi del peso dei feti del 7%, e ad una bassa incidenza di ritardo nell'ossificazione dello ioide fetale.

E' stato condotto uno studio di 3 mesi sul cane con l'associazione saxagliptin e metformina. Non è stata osservata alcuna tossicità ad esposizioni AUC rispettivamente 68 e 1,5 volte superiori le RHD per saxagliptin e metformina.

Non sono stati effettuati studi sugli animali con l'associazione dei principi attivi di Komboglyze al fine di valutare la carcinogenesi, mutagenesi o compromissione della fertilità. I seguenti dati derivano da studi effettuati con saxagliptin e metformina separatamente.

Saxagliptin

Saxagliptin nella scimmia cynomolgus, ha prodotto lesioni cutanee reversibili (croste, ulcerazioni e necrosi) alle estremità (coda, dita, scroto e/o naso) a dosi ≥ 3 mg/kg/die. La dose senza effetto (NOEL) per le lesioni è 1 e 2 volte l'esposizione umana, rispettivamente, a saxagliptin e al principale metabolita, alla dose umana raccomandata (RHD) di 5 mg/die.

La rilevanza clinica delle lesioni cutanee non è nota, tuttavia, non sono state osservate correlazioni cliniche tra le lesioni cutanee osservate nelle scimmie e gli studi clinici condotti nell'uomo con saxagliptin.

Osservazioni correlate al sistema immunitario di minima, non progressiva, iperplasia linfoide nella milza, nei linfonodi e nel midollo osseo senza conseguenze, sono state riportate in tutte le specie studiate ad esposizioni iniziali 7 volte la RHD.

Saxagliptin causa tossicità gastrointestinale nei cani, con la comparsa di sangue/muco nelle feci ed enteropatia alle dosi più alte con una NOEL pari a 4 e 2 volte l'esposizione umana per saxagliptin ed il principale metabolita, rispettivamente, alla RHD.

Saxagliptin non è risultato genotossico in una serie di studi convenzionali di genotossicità *in vitro* ed *in vivo*. Non è stato osservato alcun potenziale cancerogeno nei due anni di prove carcinogeniche sui topi e ratti.

Sono stati osservati effetti sulla fertilità nei maschi e nelle femmine di ratto a dosi elevate, che hanno prodotto segni manifesti di tossicità. Saxagliptin non è risultata teratogena a nessuna dose valutata in ratti e conigli. A dosi elevate nei ratti, saxagliptin ha causato una riduzione dell'ossificazione (ritardo dello sviluppo) del bacino fetale e diminuzione del peso corporeo fetale (in presenza di tossicità materna), con un NOEL 303 e 30 volte l'esposizione umana per saxagliptin ed il principale metabolita, rispettivamente, alla RHD. Nei conigli, gli effetti di saxagliptin sono stati limitati a variazioni scheletriche minori osservate solo a dosi tossiche per la madre (NOEL 158 e 224 volte superiore all'esposizione umana per saxagliptin ed il principale metabolita, rispettivamente, alla RHD). In uno

studio di sviluppo pre- e postnatale nei ratti, saxagliptin ha causato una diminuzione del peso della prole a dosi tossiche per la madre, con NOEL 488 e 45 volte l'esposizione umana per saxagliptin ed il principale metabolita, rispettivamente, alla RHD. Gli effetti sul peso corporeo postnatale della prole sono stati rilevati fino al giorno 92 e fino al 120, rispettivamente, in maschi e femmine.

Metformina

I dati preclinici relativi alla metformina non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Povidone K30

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Komboglyze 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film Polivinil alcol

Macrogol 3350

Titanio diossido (E171)

Talco (E553b)

Ossido di ferro rosso (E172)

Ossido di ferro giallo (E172)

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

Polivinil alcol

Macrogol 3350

Titanio diossido (E171)

Talco (E553b)

Ossido di ferro giallo (E172)

Inchiostro di stampa:

Gommalacca

Lacca indigotina carmine alluminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio.

Confezioni da 14, 28, 56 e 60 compresse rivestite con film in blister non perforati.

Confezioni multiple contenenti 112 (2 confezioni da 56) e 196 (7 confezioni da 28) compresse rivestite con film in blister non perforati.

Confezioni da 60x1 compresse rivestite con film in blister monodose perforati.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Komboglyze 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film

EU/1/11/731/001 28 compresse rivestite con film

EU/1/11/731/002 56 compresse rivestite con film

EU/1/11/731/003 60 compresse rivestite con film EU/1/11/731/004 112 (2 confezioni da 56)
compresse rivestite con film

EU/1/11/731/005 196 (7 confezioni da 28) compresse rivestite con film EU/1/11/731/006 60x1
compresse rivestite con film

EU/1/11/731/013 14 compresse rivestite con film

Komboglyze 2,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

EU/1/11/731/007 28 compresse rivestite con film

EU/1/11/731/008 56 compresse rivestite con film

EU/1/11/731/009 60 compresse rivestite con film

EU/1/11/731/010 112 (2 confezioni da 56) compresse rivestite con film

EU/1/11/731/011 196 (7 confezioni da 28) compresse rivestite con film

EU/1/11/731/012 60x1 compresse rivestite con film

EU/1/11/731/014 14 compresse rivestite con film

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 Novembre 2011

Data del rinnovo più recente: 15 Luglio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio del lotto

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Svezia

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic safety update reports, PSURs*)

I requisiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche pubblicato sul portale web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (*Risk management plan, RMP*)

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).