

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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).

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 aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico nei pazienti adulti a partire dai 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato con la dose massima tollerata di metformina da sola o in quei pazienti già in trattamento con l'associazione saxagliptin e metformina in compresse separate.

Komboglyze è inoltre indicato in combinazione con insulina (terapia di associazione tripla), in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti adulti a partire dai 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2, quando l'insulina e la metformina da sole non forniscono un controllo glicemico adeguato.

Komboglyze è inoltre indicato in combinazione con una sulfonilurea (cioè terapia di associazione tripla) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti adulti a partire dai 18 anni di età con diabete mellito tipo 2, quando la dose massima tollerata di metformina e della sulfonilurea non fornisce un controllo glicemico adeguato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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 Komboglyze 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 Komboglyze 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 Komboglyze è usato in combinazione 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 Komboglyze 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 Komboglyze è usato in combinazione con una sulfonilurea, può essere necessaria una dose inferiore di sulfonilurea per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale lieve. Komboglyze non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

Komboglyze non deve essere assunto da pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3, e 5.2).

Anziani (≥ 65 anni)

Poiché metformina e saxagliptin sono escreti per via renale, Komboglyze deve essere usato con cautela negli anziani. E' necessario il monitoraggio della funzione renale per prevenire l'acidosi lattica associata a metformina, particolarmente nell'anziano (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). L'esperienza con saxagliptin nei pazienti con età uguale o maggiore a 75 anni è molto limitata e deve essere posta cautela nel trattare questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

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

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

Komboglyze è controindicato nei pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo 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);
- chetoacidosi diabetica, pre-coma diabetico;
- insufficienza renale moderata o grave (clearance della creatinina < 60 ml/min) (vedere paragrafo 4.4);
- stati acuti 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;
- insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2);

- 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.

Komboglyze non è un sostituto dell'insulina in pazienti che necessitano insulina

Pancreatite

Nell'esperienza post-marketing con saxagliptin, sono state riportate spontaneamente reazioni avverse di pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati sul sintomo caratteristico della pancreatite acuta: dolore addominale persistente grave. La risoluzione della pancreatite è stata osservata in seguito alla sospensione di saxagliptin. Se si sospetta una pancreatite, Komboglyze e altri medicinali potenzialmente sospetti devono essere interrotti.

Acidosi lattica

L'acidosi lattica è una complicanza metabolica molto rara, ma grave (mortalità elevata in assenza di un trattamento tempestivo), che può verificarsi a causa dell'accumulo di metformina, un componente di Komboglyze. I casi segnalati di acidosi lattica in pazienti in terapia con metformina si sono verificati principalmente in pazienti diabetici con insufficienza renale significativa. L'incidenza di acidosi lattica può e deve essere ridotta valutando anche gli altri fattori di rischio associati quali diabete scarsamente controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcool, insufficienza epatica e qualsiasi condizione associata ad ipossia.

Diagnosi

L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale ed ipotermia seguiti da coma. I risultati diagnostici di laboratorio sono la riduzione del pH del sangue, livelli plasmatici di lattato superiori a 5 mmol/l, ed un aumento del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato. Nel caso in cui si sospetti un'acidosi metabolica, il trattamento con il medicinale deve essere interrotto e il paziente deve essere immediatamente ricoverato in ospedale (vedere paragrafo 4.9).

Funzione renale

Poiché metformina è escreta per via renale, le concentrazioni sieriche di creatinina devono essere determinate con regolarità:

- almeno una volta l'anno in pazienti con funzione renale normale
- almeno da due a quattro volte l'anno in pazienti con livelli di creatinina sierica ai limiti superiori della norma o al di sopra di essi e nei pazienti anziani.

Nei pazienti anziani la ridotta funzionalità renale è frequente e asintomatica. Deve essere posta particolare attenzione in situazioni nelle quali la funzione renale può andare incontro ad alterazione, per esempio quando si inizia una terapia antiipertensiva o diuretica o quando si inizia un trattamento con un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS).

Interventi chirurgici

Poiché Komboglyze contiene metformina, il trattamento deve essere interrotto 48 ore prima dell'intervento chirurgico con anestesia generale, spinale o epidurale. In genere la terapia con Komboglyze non deve essere ripresa prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata nella norma.

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati per gli esami radiologici può portare a insufficienza renale, che è stata associata con acidosi lattica in pazienti in terapia con metformina. Pertanto, Komboglyze deve essere interrotto prima o al momento dell'esecuzione dell'esame

radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata nella norma (vedere paragrafo 4.5).

Alterazioni cutanee

In studi non clinici di tossicologia con saxagliptin nelle scimmie, sono state riportate lesioni ulcerative e necrotiche della cute alle estremità (vedere paragrafo 5.3). Sebbene negli studi clinici non sia stata osservata un'aumentata incidenza di lesioni della cute, c'è un'esperienza limitata in pazienti con complicanze diabetiche della cute. Nei report postmarketing della classe degli inibitori DPP4 è stato riportato rash. Il rash è anche elencato 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 rash.

Reazioni di ipersensibilità

Poiché Komboglyze 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 Komboglyze, accertare altre possibili cause dell'evento e istituire un trattamento alternativo per il diabete (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

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

Poiché Komboglyze 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, Komboglyze deve essere immediatamente interrotto e si devono mettere in atto altre appropriate misure correttive.

Pazienti anziani

L'esperienza con saxagliptin nei pazienti con età uguale o maggiore a 75 anni è molto limitata e deve essere posta cautela nel trattare questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

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 combinazione con Komboglyze.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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 somministrazione concomitante 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, 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 somministrazione concomitante 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 somministrazione concomitante 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 somministrazione concomitante 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

Associazioni non raccomandate

Esiste un aumento del rischio di acidosi lattica nell'intossicazione acuta da alcool (specialmente in caso di digiuno, malnutrizione o insufficienza 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 cationici che sono eliminati tramite secrezione tubulare renale (es. cimetidina) possono interagire con la metformina per 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 del controllo glicemico, un aggiustamento della dose nell'ambito della posologia raccomandata e variazioni nella terapia diabetica.

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati in esami radiologici può portare a insufficienza renale, risultante in accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica. Pertanto Komboglyze deve essere interrotto prima o al momento dell'esecuzione dell'esame radiologico e non

deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata nella norma (vedere paragrafo 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-iperglicemici deve essere aggiustata durante la terapia con altro farmaco e alla sua interruzione.

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 evidenziato 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). Komboglyze non deve essere usato in gravidanza. Se la paziente desidera una gravidanza, o se si verifica una gravidanza, si deve interrompere il trattamento con Komboglyze 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 venga escreto nel latte umano, mentre metformina è escreta nel latte materno in minimi quantitativi. Pertanto, Komboglyze 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 possono alterare 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 combinazione 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

Sommario 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 un'analisi combinata, la totalità dell'incidenza di EA nei pazienti trattati con saxagliptin 5 mg è stata simile al placebo. L'interruzione della terapia a causa di EA è stata più alta in pazienti trattati con saxagliptin 5 mg rispetto al placebo (3,3% rispetto a 1,8%).

Tabella con l'elenco delle reazioni avverse

In Tabella 1 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 (da $\geq 1/100$ a $<1/10$), Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$), Raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$) o Molto raro ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Frequenza di reazioni avverse secondo la classificazione per organi e sistemi

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza di reazioni avverse dal regime di trattamento
Reazioni avverse	Saxagliptin con metformina ¹
Infezioni ed infestazioni	
Infezioni alle 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 2 mostra le ulteriori reazioni avverse che sono state riportate durante l'esperienza post-marketing con saxagliptin. Le frequenze si basano sull'esperienza dagli studi clinici.

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

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza di reazioni avverse ¹
Reazioni avverse	
Patologie gastrointestinali	
Nausea	Comune
Pancreatite	Non comune
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

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

²Queste reazioni sono anche state identificate negli studi clinici pre registrati, ma non hanno incontrati i criteri della Tabella 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 stanchezza (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: vertigini (comune), affaticamento (comune) e flatulenza (comune).

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 10,2% 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. E' stata osservata una lieve riduzione nella conta totale dei linfociti. Da una conta basale media totale di linfociti pari a circa 2.200 cellule/μl, è stata osservata, tramite un'analisi combinata vs placebo, una diminuzione media di circa 100 cellule/μl 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 3 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 3 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.

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 (DPP-4), e metformina cloridrato, appartenente alla classe delle biguanidi.

Saxagliptin

Saxagliptin è un inibitore molto potente (Ki:1.3 nM), selettivo, reversibile e competitivo della DPP-4. Nei pazienti con diabete di tipo 2, la somministrazione di saxagliptin porta ad una inibizione dell'attività dell'enzima DPP-4 per un periodo di 24 ore. In seguito ad un carico orale di glucosio,

questa inibizione della DPP-4 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 e trigliceridi.

Efficacia e sicurezza clinica

Saxagliptin in associazione con metformina

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, razza 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 con metformina

E' 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 combinazione 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 con metformina

E' 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 combinazione 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 con metformina confrontata con sulfanilurea in terapia di associazione aggiuntiva con metformina

E' 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 combinazione 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 con metformina confrontata con sitagliptin in terapia di associazione aggiuntiva con metformina

E' stato condotto uno studio della durata di 18 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin 5 mg in combinazione con metformina (403 pazienti), rispetto a sitagliptin 100 mg in combinazione 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 combinazione con metformina come terapia iniziale

E' stato condotto uno studio di 24 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin 5 mg in combinazione 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 4). 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.

Tabella 4 Principali risultati di efficacia in studi controllati con placebo, in terapia di combinazione con saxagliptin e metformina

	Media basale $HbA1c$ (%)	Variazione media ¹ dal basale $HbA1c$ (%)	Variazione media corretta-verso placebo in $HbA1c$ (%) (IC 95%)
STUDI IN COMBINAZIONE 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 $\geq 10\%$ ($n=107$)	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 COMBINAZIONE 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

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 die in base alla 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 $\alpha = 0,05$)

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 sulfonilurea 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 sulfonilurea 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 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 state 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 DPP-4 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 di un alimento (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. insufficienza renale o 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 DPP-4 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 DPP-4 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 escreta 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 giornaliera di saxagliptin in un intervallo di dose da 2,5 mg a 400 mg.

Popolazioni speciali

Insufficienza 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 cronica della funzione renale, in confronto con soggetti con funzione renale normale. Nei soggetti con insufficienza renale lieve (da >50 a ≤80 ml/min), moderata (da ≥30 a ≤50 ml/min) o grave (19-30 ml/min), 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 (>80 ml/min).

Insufficienza epatica

In soggetti con insufficienza 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.

Pazienti 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 Komboglyze 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 µg/ml. In studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina (C_{max}) non hanno superato i 4 µg/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 imm modificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La clearance renale di metformina è > 400 ml/min, ciò indica che 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' aumentata 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 scheletro 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

Nella scimmia cynomolgus, saxagliptin 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 di 5 mg/die (RHD).

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 causato 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:

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

36 mesi

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

Nessuna istruzione particolare.

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

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

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

EU/1/11/731/007
EU/1/11/731/008
EU/1/11/731/009
EU/1/11/731/010
EU/1/11/731/011
EU/1/11/731/012
EU/1/11/731/014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

24 Novembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2013

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

Classe A

Ricetta Ripetibile Limitativa (RRL)-A - PT-PHT

Blister da 56 compresse: prezzo al pubblico 58,81 € *

* prezzo comprensivo delle riduzioni dei prezzi di cui alle Determinazioni AIFA del 03/07/2006 e del 27/09/2006.

Il prezzo indicato non include eventuali adesioni a meccanismi di payback

Le indicazioni relative all'utilizzo di Komboglyze in combinazione con insulina (terapia di associazione tripla) ed in combinazione con una sulfanilurea (terapia di associazione tripla), non sono al momento rimborsate dal SSN.