

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Komboglyze 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane
Komboglyze 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Komboglyze 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Jedna tabletka zawiera 2,5 mg saksagliptyny (w postaci chlorowodoru) i 850 mg metforminy chlorowodoru.

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Jedna tabletka zawiera 2,5 mg saksagliptyny (w postaci chlorowodoru) i 1000 mg metforminy chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Komboglyze 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Jasnobrązowa do brązowej, dwuwypukła, okrągła tabletka powlekana, z nadrukiem z niebieskiego tuszu „2.5/850” na jednej stronie i „4246” na drugiej stronie.

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Bładożółta do jasnożółtej, dwuwypukła, owalna tabletka powlekana, z nadrukiem z niebieskiego tuszu „2.5/1000” na jednej stronie i „4247” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Komboglyze jest wskazany u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii:

- u pacjentów, u których stosowanie największych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii nie zapewniło odpowiedniej kontroli glikemii
- w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, u pacjentów z glikemią nieodpowiednio kontrolowaną metforminą i tymi produktami leczniczymi (patrz punkty 4.4, 4.5 oraz 5.1 w celu zapoznania się z dostępnymi danymi dotyczącymi różnych skojarzeń)
- u pacjentów już leczonych skojarzeniem saksagliptyny i metforminy przyjmowanymi w osobnych tabletkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli z prawidłową czynnością nerek ($GFR \geq 90$ ml/min)

Pacjenci z glikemią nieodpowiednio kontrolowaną największymi tolerowanymi dawkami metforminy w monoterapii

U pacjentów niewystarczająco kontrolowanych metforminą w monoterapii, należy stosować ten produkt leczniczy w dawce odpowiadającej całkowitej dawce dobowej saksagliptyny wynoszącej 5 mg, podawanej w dawkach 2,5 mg dwa razy na dobę, oraz wcześniej stosowanej dawce metforminy.

Pacjenci stosujący wcześniej oddzielnie tabletki saksagliptyny i metforminy

Pacjenci stosujący wcześniej saksagliptynę i metforminę, powinni przyjmować lek w dawkach odpowiadających wcześniej stosowanym.

Pacjenci z glikemią nieodpowiednio kontrolowaną dwulekową terapią skojarzoną - insuliną i metforminą, lub pacjenci z glikemią kontrolowaną trzylekową terapią skojarzoną – insuliną oraz metforminą i saksagliptyną, przyjmowanymi w osobnych tabletkach

Dawka tego produktu leczniczego powinna dostarczyć 2,5 mg saksagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową saksagliptyny wynosi 5 mg) oraz dawkę metforminy podobną do aktualnie stosowanej dawki. W przypadku, gdy ten produkt leczniczy jest stosowany w skojarzeniu z insuliną, może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z glikemią nieodpowiednio kontrolowaną dwulekową terapią skojarzoną - pochodną sulfonilomocznika i metforminą lub pacjenci zmieniający trójlekową terapię skojarzoną - saksagliptyną, metforminą i pochodną sulfonilomocznika, przyjmowanymi w osobnych tabletkach

Dawka tego produktu leczniczego powinna dostarczyć 2,5 mg saksagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową saksagliptyny wynosi 5 mg) oraz dawkę metforminy podobną do aktualnie stosowanej dawki. W przypadku, gdy ten produkt leczniczy jest stosowany w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, może być konieczne zastosowanie mniejszej dawki pochodnej sulfonilomocznika aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z glikemią nieodpowiednio kontrolowaną dwulekową terapią skojarzoną - dapagliflozyną i metforminą lub pacjenci zmieniający trójlekową terapię skojarzoną - saksagliptyną, metforminą i dapagliflozyną, przyjmowanymi w osobnych tabletkach

Dawka tego produktu leczniczego powinna dostarczyć 2,5 mg saksagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową saksagliptyny wynosi 5 mg) oraz dawkę metforminy podobną do aktualnie stosowanej dawki.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie jest zalecane dostosowywanie dawek (GFR 60-89 ml/min).

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy. Maksymalna dawka dobową metforminy powinna być optymalnie podzielona na 2–3 dawki na dobę. Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą u pacjentów z wartością GFR < 60 ml/min należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).

Jeśli nie ma postaci produktu Komboglyze o odpowiedniej mocy, należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

Tabela 1. Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

GFR ml/min	Metformina	Saksagliptyna
60–89	Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.	Maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 5 mg.

45–59	Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 5 mg.
30–44	Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 2,5 mg.
<30	Metformina jest przeciwwskazana.	Maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 2,5 mg.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Metformina i saksagliptyna wydalone są przez nerki, dlatego też ten produkt leczniczy należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów. Konieczne jest kontrolowanie czynności nerek, aby zapobiec kwasicy mleczanowej związanej ze stosowaniem metforminy, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Komboglyze powinien być stosowany 2 razy na dobę podczas posiłków, aby zmniejszyć reakcje niepożądane ze strony układu pokarmowego związane z przyjmowaniem metforminy.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub ciężkie reakcje nadwrażliwości w wywiadzie z reakcjami anafilaktycznymi włącznie, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy z powodu stosowania leków z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP4) (patrz punkty 4.4 i 4.8);
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa).
- Stan przedśpiączkowy w cukrzycy;
- Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2);
- Ostre stany mogące zaburzać czynność nerek:
 - odwodnienie;
 - ciężkie zakażenia;
 - wstrząs;
- Ostre i przewlekłe choroby mogące powodować niedotlenienie tkanek:
 - niewydolność serca lub układu oddechowego;
 - niedawno przebyte zawał mięśnia sercowego;
 - wstrząs;
- Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.5);
- Ostre zatrucie alkoholowe, choroba alkoholowa (patrz punkt 4.5);
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produktu Komboglyze nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Ostre zapalenie trzustki

Ze stosowaniem inhibitorów DPP-4 związane jest z ryzyko rozwoju ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Jeśli podejrzewa się zapalenie trzustki, należy zaprzestać stosowania tego produktu leczniczego; w przypadku potwierdzenia rozpoznania zapalenia trzustki, nie należy wznawiać leczenia tym produktem leczniczym. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Po wprowadzeniu do obrotu produktu zawierającego saksagliptynę były spontanicznie zgłaszane działania niepożądane w postaci ostrego zapalenia trzustki.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Komboglyze i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Czynność nerek

Z uwagi na to, że metformina jest wydalana przez nerki, należy badać czynność nerek:

- Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2).
- W przypadku czynności nerek z wielkością GFR bliską umiarkowanym zaburzeniom czynności nerek oraz u pacjentów w wieku podeszłym co najmniej 2 do 4 razy w roku.
- U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, z wielkością GFR ≥ 30 do < 45 ml/min, przy braku innych stanów, które mogą zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, dawka wynosi 2,5 mg/1000 mg lub 2,5 mg/850 mg na dobę. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia u tych pacjentów. Już stosowane leczenie może być kontynuowane u pacjentów dobrze poinformowanych, którzy podlegają ścisłej kontroli.
- Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek (patrz punkt 4.3).

Pogorszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku występuje często i przebiega bezobjawowo. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadkach, w których może dojść do zaburzenia czynności nerek, np. w przypadku rozpoczęcia stosowania leków obniżających ciśnienie krwi, leków moczopędnych lub NLPZ.

Zabiegi chirurgiczne

Podawanie produktu leczniczego Komboglyze musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Komboglyze przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zaburzenia skóry

W nieklinicznych badaniach toksykologicznych saksagliptyny zgłaszano wrzodziejące i martwicze zmiany skóry kończyn małych (patrz punkt 5.3). W badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonej częstości uszkodzeń skóry. W raportach działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu leków z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 opisywano wysypkę. Wysypka jest także zdarzeniem niepożądanym obserwowanym po zastosowaniu saksagliptyny (patrz punkt 4.8). Dlatego jako jeden z elementów rutynowej kontroli pacjentów z cukrzycą zaleca się monitorowanie zaburzeń skóry, jak zmiany pęcherzowe, owrzodzenia lub wysypka.

Reakcje nadwrażliwości

Ze względu na to, że ten produkt leczniczy zawiera saksagliptynę, nie należy go stosować u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu leków z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP4).

Po wprowadzeniu do obrotu produktu zawierającego saksagliptynę były zgłaszane następujące działania niepożądane, spontaniczne i z badań klinicznych: ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy. Jeśli podejrzewa się reakcję nadwrażliwości na saksagliptynę należy odstawić ten produkt leczniczy, wykluczyć inne potencjalne przyczyny i włączyć alternatywne leczenie cukrzycy (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Zmiany stanu klinicznego pacjentów z wcześniej kontrolowaną cukrzycą typu 2

Ze względu na to, że ten produkt leczniczy zawiera metforminę, pacjenci z cukrzycą typu 2 właściwie kontrolowaną produktem leczniczym Komboglyze, u których wystąpiły nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych i objawy kliniczne choroby (szczególnie niewyraźne i słabo zdefiniowane schorzenia) powinni być natychmiast zbadani pod względem kwasicy ketonowej lub mleczanowej. Ocena stanu pacjenta powinna dotyczyć stężenia elektrolitów i ketonów w surowicy, glukozy we krwi, i jeśli wskazane, wartości pH, stężenia mleczanów, pirogronianów i metforminy we krwi. Jeśli wystąpi jakakolwiek postać kwasicy, należy natychmiast przerwać stosowanie tego produktu leczniczego i podjąć odpowiednie leczenie.

Niewydolność serca

W badaniu SAVOR, w grupie stosującej saksagliptynę obserwowano niewielkie zwiększenie częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu z grupą pacjentów stosujących placebo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność podczas stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, takimi jak rozpoznana niewydolność serca lub umiarkowana i ciężka niewydolność nerek. Pacjentów należy poinformować, jakie są charakterystyczne objawy niewydolności serca oraz pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia tych objawów.

Bóle stawów

Bóle stawów, które mogą być intensywne, związane ze stosowaniem inhibitorów DPP-4, zgłaszano po ich wprowadzeniu do obrotu (patrz punkt 4.8). Pacjenci odczuwali ustąpienie objawów po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego, a niektórzy pacjenci odczuwali nawrót dolegliwości po ponownym włączeniu leczenia tym samym lub innym inhibitorem DPP-4. Początek dolegliwości po włączeniu leczenia może być szybki lub dolegliwości mogą pojawiać się po dłuższym czasie trwania terapii. Jeśli pacjent odczuwa intensywne bóle stawów, należy indywidualnie ocenić zasadność kontynuacji terapii.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Pacjenci z zaburzeniami odporności, np. po przeszczepach narządów lub pacjenci z ludzkim zespołem zaburzeń odporności, nie brali udziału w programie badań klinicznych dotyczących saksagliptyny. Zatem nie ustalono skuteczności i profilu bezpieczeństwa saksagliptyny w tej grupie pacjentów.

Stosowanie z lekami potencjalnie indukującymi enzym CYP3A4

Stosowanie leków indukujących enzym CYP3A4 takich, jak karbamazepina, deksametazon, fenobarbital, fenytoina i ryfampicyna może zmniejszać działanie hipoglikemizujące saksagliptyny (patrz punkt 4.5).

Stosowanie z lekami, o których wiadomo, że mogą powodować hipoglikemię

Wiadomo, że insulina oraz pochodne sulfonilomocznika powodują hipoglikemię. Z tego względu, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii, podczas stosowania insuliny w skojarzeniu z produktem Komboglyze, może być konieczne zastosowanie mniejszej dawki insuliny lub pochodnej sulfonilomocznika.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek saksagliptyny (2,5 mg dwa razy na dobę) i metforminy (1000 mg dwa razy na dobę) nie zmieniało znacząco farmakokinetyki zarówno saksagliptyny jak i metforminy u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Nie prowadzono formalnych badań dotyczących interakcji produktu Komboglyze. Poniższe informacje dotyczą danych dostępnych dla poszczególnych substancji czynnych.

Saksagliptyna

Dane kliniczne przedstawione poniżej sugerują, że ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie interakcji podczas stosowania z innymi produktami jest małe.

Metabolizm saksagliptyny zachodzi przede wszystkim z udziałem cytochromu P450 3A4/5 (CYP3A4/5). W przeprowadzonych badaniach *in vitro* saksagliptyna i jej główny metabolit nie hamowały aktywności enzymów CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4, ani nie pobudzały enzymów CYP1A2, 2B6, 2C9 lub 3A4. W badaniach przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników farmakokinetyka saksagliptyny ani jej głównego metabolitu nie była istotnie zmieniona przez metforminę, glibenklamid, pioglitazon, digoksynę, symwastatynę, omeprazol, leki zobojętniające lub famotydynę. Dodatkowo, saksagliptyna nie zmieniała znacząco farmakokinetyki metforminy, glibenklamidu, pioglitazonu, digoksyny, symwastatyny, substancji czynnych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradolu i norgestymatu), diltiazemu lub ketokonazolu.

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i diltiazemu, umiarkowanie hamującego enzym CYP3A4/5, zwiększa C_{max} i AUC saksagliptyny odpowiednio o 63% i 2,1 raza, a wartości aktywnego metabolitu były zmniejszone odpowiednio o 44% i 34%.

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i ketokonazolu, silnego inhibitora enzymu CYP3A4/5, zwiększa C_{max} i AUC dla saksagliptyny odpowiednio o 62% i 2,5 raza, a wartości aktywnego metabolitu były zmniejszone odpowiednio o 95% i 88%.

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i ryfampicyny, silnie pobudzającej enzym CYP3A4/5, zmniejsza C_{max} i AUC dla saksagliptyny odpowiednio o 53% i 76%. Ryfampicyna nie wpłynęła na ekspozycję na aktywny metabolit i jego działanie hamujące aktywność DPP4 w osoczu, w okresie pomiędzy podaniem dawek (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i leków indukujących enzym CYP3A4/5 innych niż ryfampicyna (takich, jak karbamazepina, deksametazon, fenobarbital i fenytoina) nie było badane i może powodować zmniejszenie stężenia saksagliptyny i zwiększenie stężenia jej głównego metabolitu. Należy uważnie kontrolować glikemię, jeśli saksagliptyna jest stosowana jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4.

Nie przeprowadzono szczegółowych badań nad wpływem palenia tytoniu, diety, leków roślinnych i alkoholu na farmakokinetykę saksagliptyny.

Metformina

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Substancje kationowe wydalone za pomocą wydzielania kanalikowego (np. cymetydyna), mogą wchodzić w interakcje z metforminą jako substancje konkurencyjne dla wspólnego układu transportującego kanalikowego. Badanie prowadzone na siedmiu zdrowych ochotnikach wykazało, iż cymetydyna, stosowana w dawkach 400 mg dwa razy na dobę, zwiększała ekspozycję systemową metforminy (AUC) o 50% i C_{max} o 81%. Dlatego należy rozważyć dokładną kontrolę glikemiczną, dostosowanie dawki w zakresie zalecanych dawek i zmiany w leczeniu cukrzycy, kiedy jednocześnie z metforminą stosowane są produkty lecznicze zawierające substancje kationowe eliminowane poprzez wydzielanie kanalikowe.

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby z powodu metforminy, substancji czynnej produktu leczniczego Komboglyze (patrz punkt 4.4). Należy unikać spożywania alkoholu i leków zawierających alkohol.

Środki kontrastowe zawierające jod

Donaczyniowe podawanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do nefropatii pokontrastowej, skutkującej kumulacją metforminy i zwiększeniem ryzyka kwasicy mleczanowej. Stosowanie produktu leczniczego Komboglyze musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jego stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Skójżenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Glikokortykosteroidy (do podawania ogólnego i miejscowego), leki β_2 -adrenomimetyczne i leki moczopędne wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować pacjenta o konieczności częstego kontrolowania stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia takimi produktami leczniczymi. Jeżeli to konieczne, należy dostosować dawkę leków obniżających stężenie glukozy w trakcie jednoczesnej terapii tymi lekami i po ich odstawieniu.

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skójżeniu z metforminą konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Komboglyze lub saksagliptyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu dużych dawek saksagliptyny samej lub w skojarzeniu z metforminą (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Ograniczone dane sugerują, że stosowanie metforminy u kobiet ciężarnych nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu metforminy na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Tego produktu leczniczego nie należy stosować podczas ciąży. Jeśli pacjentka chce zajść w ciążę lub gdy zajdzie w ciążę podczas leczenia tym produktem leczniczym, należy zaprzestać stosowania tego produktu leczniczego i zmienić leczenie na stosowanie insuliny, najszybciej jak to jest możliwe.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że saksagliptyna i (lub) jej metabolit oraz metformina przenikają do mleka. Nie wiadomo czy saksagliptyna przenika do mleka ludzkiego, ale metformina przenika w niewielkich ilościach. Tego produktu leczniczego nie należy zatem stosować u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Nie badano wpływu saksagliptyny na płodność u ludzi. Wpływ na płodność obserwowano u męskich i żeńskich osobników szczurów po zastosowaniu dużych dawek wywołujących objawy toksyczności (patrz punkt 5.3). W badaniach metforminy na zwierzętach nie wykazano toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Saksagliptyna lub metformina mają nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że podczas badań dotyczących stosowania saksagliptyny obserwowano zawroty głowy. Ponadto należy ostrzec pacjentów o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania produktu Komboglyze w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują hipoglikemię (np. insulina, pochodne sulfonilomocznika).

4.8 Działania niepożądane

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących leczenia tabletkami Komboglyze, jednakże wykazano biorównoważność produktu Komboglyze z saksagliptyną i metforminą stosowanymi w skojarzeniu (patrz punkt 5.2).

Saksagliptyna

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W sześciu randomizowanych podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, przeprowadzonych w celu oceny wpływu saksagliptyny na kontrolę glikemii, uczestniczyło 4148 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 3021 otrzymywało saksagliptynę. W randomizowanych, kontrolowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych (uwzględniając badania rozwojowe oraz doświadczenie zgromadzone podczas stosowania produktu po wprowadzeniu do obrotu), saksagliptyną było leczonych ponad 17 000 pacjentów z cukrzycą typu 2.

W analizie łącznej danych pochodzących od 1681 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 882 pacjentów leczonych saksagliptyną 5 mg, zrandomizowanych w pięciu podwójnie zaślepionych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych bezpieczeństwa i skuteczności, przeprowadzonych w celu oceny wpływu saksagliptyny na kontrolę glikemii, ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg była zbliżona do placebo. Przerwanie udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych było częstsze w grupie pacjentów otrzymujących saksagliptynę w dawce 5 mg w porównaniu do placebo (3,3% w porównaniu do 1,8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone u $\geq 5\%$ pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg i częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo lub zgłoszone u $\geq 2\%$ pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg i występujące $\geq 1\%$ częściej w porównaniu do placebo podano w Tabeli 2.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją układów, narządów i bezwzględna częstością występowania. Częstość występowania została zdefiniowana jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2 Działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Klasyfikacja układów i narządów Działania niepożądane	Częstość działań niepożądanych w zależności od schematu leczenia
Leczenie saksagliptyną i metforminą¹	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenia górnych dróg oddechowych	Często
Zakażenia układu moczowego	Często
Zakażenia błony śluzowej żołądka i jelit	Często
Zakażenia zatok nosa	Często
Zakażenia nosa i gardła	Często ²
Zaburzenia układu nerwowego	
Bóle głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Wymioty	Często

¹Dotyczy stosowania saksagliptyny po jej dodaniu do wcześniejszej terapii metforminą oraz rozpoczynania leczenia saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą.

²Tylko podczas leczenia rozpoczynającego, skojarzonego.

Doświadczenie ze stosowania leku po wprowadzeniu do obrotu, uzyskane w ramach badań klinicznych oraz ze spontanicznych doniesień medycznych

W Tabeli 3 przedstawiono dodatkowe niepożądane działania leku, które były zgłaszane podczas stosowania saksagliptyny po jej wprowadzeniu do obrotu. Częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych podano na podstawie doświadczenia uzyskanego w toku badań klinicznych.

Tabela 3. Częstość występowania dodatkowych działań niepożądanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów

Klasyfikacja układów i narządów Działania niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych ¹
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nudności	Często
Zapalenie trzustki	Niezbyt często
Zaparcia	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	
Reakcje nadwrażliwości ² (patrz punkty 4.3 i 4.4)	Niezbyt często
Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny (patrz punkty 4.3 i 4.4)	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Obrzęk naczynioruchowy (patrz punkty 4.3 i 4.4)	Rzadko
Zapalenie skóry	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często
Wysypka ²	Często
Pokrzywka	Niezbyt często

¹ Szacunkowe oceny częstości występowania działań niepożądanych na podstawie analizy zbiorczej danych uzyskanych w toku badań klinicznych z zastosowaniem saksagliptyny w monoterapii, saksagliptyny po jej dodaniu do leczenia metforminą, leczenia początkowego saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą, saksagliptyny po jej dodaniu do terapii pochodnymi sulfonilomocznika oraz saksagliptyny po jej dodaniu do leczenia tiazolidynodionami.

² Te działania niepożądane zostały również stwierdzone w przedrejestracyjnych badaniach klinicznych leku, lecz nie spełniają one kryteriów uwzględnienia ich w Tabeli 2.

Wyniki badania SAVOR

Badanie kliniczne SAVOR obejmowało 8240 pacjentów leczonych saksagliptyną w dawkach 5 mg lub 2,5 mg raz na dobę oraz 8173 pacjentów przyjmujących placebo. Całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych saksagliptyną w tym badaniu była podobna do obserwowanej w grupie placebo (odpowiednio 72,5% versus 72,2%).

Częstość występowania orzeczonych incydentów zapalenia trzustki wynosiła 0,3% zarówno w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną, jak i w grupie pacjentów przyjmujących placebo w populacji zgodnej z zamierzonym leczeniem (ang. *Intent to treat*, ITT).

Częstość występowania reakcji nadwrażliwości wynosiła 1,1%, zarówno wśród pacjentów leczonych saksagliptyną jak i wśród przyjmujących placebo.

Całkowita częstość występowania zgłaszanych incydentów hipoglikemii (odnotowanych w dziennikach pacjentów) wyniosła 17,1% w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną oraz 14,8% wśród pacjentów przyjmujących placebo. Odsetek pacjentów ze zgłaszanymi incydentami ciężkich hipoglikemii w okresie leczenia (definiowanymi jako zdarzenia wymagające pomocy innej osoby), był większy w grupie saksagliptyny niż w grupie placebo (odpowiednio 2,1% oraz 1,6%). Zwiększone ryzyko hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii obserwowane w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną występowało głównie u pacjentów, którzy wyjściowo byli leczeni pochodnymi sulfonilomocznika, a u tych, którzy wyjściowo otrzymywali insulinę lub metforminę w monoterapii nie było obserwowane. Zwiększone ryzyko hipoglikemii oraz ryzyko ciężkiej hipoglikemii obserwowano głównie u pacjentów z odsetkiem HbA1c < 7% w warunkach wyjściowych.

Zmniejszenie liczby limfocytów zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych saksagliptyną oraz u 0,4% pacjentów przyjmujących placebo.

Hospitalizacja z powodu niewydolności serca występowała z większą częstością w grupie saksagliptyny (3,5%) w porównaniu z grupą placebo (2,8%), przy czym nominalna istotność statystyczna przemawiała na korzyść placebo [HR = 1,27; 95% CI 1,07, 1,51]; P = 0,007]. Patrz również punkt 5.1.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako przynajmniej prawdopodobnie związane z lekiem i zgłoszone u przynajmniej dwóch pacjentów w grupie stosującej saksagliptynę w dawce 5 mg w porównaniu do grupy kontrolnej, zależnie od sposobu stosowania, są opisane poniżej.

Stosowanie w monoterapii: zawroty głowy (często) i zmęczenie (często).

Stosowanie w skojarzeniu z metforminą: dyspepsja (często) i bóle mięśni (często).

Rozpoczynanie leczenia w skojarzeniu z metforminą: zapalenie błony śluzowej żołądka (często), bóle stawów (niezbyt często)*, bóle mięśni (niezbyt często) i zaburzenia erekcji (niezbyt często).

Saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika: zawroty głowy (często); zmęczenie (często) oraz wzdęcie (często).

*Bóle stawów zgłaszano po dopuszczeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

Hipoglikemia

Niepożądane reakcje hipoglikemii opracowano na podstawie wszystkich zgłoszeń hipoglikemii; równoległe pomiary stężenia glukozy nie były konieczne. Częstość zgłaszanych przypadków hipoglikemii podczas stosowania saksagliptyny w dawce 5 mg w porównaniu do placebo jako terapia dodana do samej metforminy wynosiła 5,8% vs. 5%. Częstość zgłaszanych przypadków hipoglikemii wynosiła 3,4% u pacjentów stosujących 5 mg saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą i 4% w grupie stosującej metforminę w monoterapii. Podczas stosowania jako dodatku do insuliny (z lub bez metforminy), całkowita częstość występowania odnotowanej hipoglikemii wynosiła 18,4% dla saksagliptyny w dawce 5 mg i 19,9% dla placebo.

Po dodaniu saksagliptyny do leczenia metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika, całkowita częstość występowania zgłaszanych przypadków hipoglikemii wynosiła 10,1% dla saksagliptyny w dawce 5 mg i 6,3% dla placebo.

Badania diagnostyczne

We wszystkich przeprowadzonych badaniach częstość nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych była zbliżona w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Obserwowano niewielkie zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów. W zbiorczej analizie badań klinicznych kontrolowanych placebo, w porównaniu do placebo obserwowano średnie zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów w przybliżeniu o 100 komórek/ μ l, przy czym bezwzględna liczba limfocytów wynosiła na początku badań około 2200 komórek/ μ l. Średnia bezwzględna liczba limfocytów pozostała niezmienną do 102. tygodnia codziennego podawania leku. Zmniejszenie liczby limfocytów nie było związane z klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi. Znaczenie kliniczne tego zmniejszenia liczby limfocytów w porównaniu do placebo jest nieznane.

Metformina

Dane z badań klinicznych oraz zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Tabela 4 przedstawia działania niepożądane podane zgodnie z systematyką układową i częstością występowania. Kategorie częstości są ustalane na podstawie danych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego metforminę, dostępnego na terenie Unii Europejskiej.

Tabela 4 Częstość działań niepożądanych identyfikowana podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość
Działania niepożądane	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Kwasica mleczanowa	Bardzo rzadko
Niedobór witaminy B ₁₂ ¹	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Metaliczny posmak w ustach	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Objawy ze strony układu pokarmowego ²	Bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Pokrzywka, rumień, świąd	Bardzo rzadko

¹ długotrwałe stosowanie metforminy związane było ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B₁₂, co bardzo rzadko skutkuje klinicznie znaczącym niedoborem witaminy B₁₂ (np. anemia megaloblastyczna).

² objawy ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha i zmniejszenie łaknienia, występują częściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Polska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Komboglyze.

Saksagliptyna

Wykazano, że saksagliptyna podawana doustnie, w dawkach dobowych do 400 mg na dobę przez 2 tygodnie (dawka 80 razy większa od zalecanej dawki) jest dobrze tolerowana, bez znaczącego klinicznie wpływu na odstęp QTc lub na częstość pracy serca. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie podtrzymujące, stosownie do stanu klinicznego pacjenta. Saksagliptyna i jej główny metabolit mogą być usunięte za pomocą hemodializy (23% dawki przez 4 godziny).

Metformina

Przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może spowodować kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest to stan zagrożenia życia, który wymaga leczenia szpitalnego. Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanów i metforminy z organizmu jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy. Produkty lecznicze złożone, zawierające leki doustne zmniejszające stężenie glukozy we krwi
kod ATC: A10BD10

Mechanizm działania i skutek działania farmakodynamicznego

Komboglyze łączy w sobie dwa produkty lecznicze zmniejszające stężenie glukozy we krwi z uzupełniającymi się mechanizmami działania, aby zapewnić właściwą kontrolę glikemiczną u pacjentów z cukrzycą typu 2: saksagliptynę, inhibitor dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), i metforminy chlorowodorek, pochodną biguanidu.

Saksagliptyna

Saksagliptyna jest bardzo silnym (K_i : 1,3 nM), wybiórczym, odwracalnym, kompetycyjnym inhibitorem DPP4. U pacjentów z cukrzycą typu 2 podanie saksagliptyny prowadzi do zahamowania aktywności enzymu DPP4 przez 24 godziny. Po doustnym obciążeniu glukozą, zahamowanie aktywności DPP4 spowodowało dwukrotne do trzykrotne zwiększenie stężenia krążących, czynnych hormonów inkretynowych, w tym peptydu glukagonopodobnego-1 (GLP-1) oraz polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy (GIP), zmniejszenie stężenia glukagonu oraz zwiększenie zależnej od glukozy odpowiedzi komórek beta, co skutkowało zwiększeniem stężeń insuliny i peptydu C. Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej przez komórki beta trzustki

i zmniejszenie stężenia glukagonu wydzielanego przez komórki alfa trzustki, wiązało się z mniejszym stężeniem glukozy na czczo i mniejszymi wzrostami stężenia glukozy po doustnym obciążeniu glukozą lub po posiłku. Saksagliptyna, u pacjentów z cukrzycą typu 2, poprawia kontrolę glikemii w wyniku zmniejszenia stężenia glukozy na czczo i po posiłku.

Metformina

Metformina jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy biguanidów, zmniejszającym stężenie glukozy we krwi zarówno na czczo, jak i po posiłku. Nie stymuluje ona wydzielania insuliny, w związku z czym nie powoduje hipoglikemii.

Metformina wykazuje trzy mechanizmy działania:

- zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez zahamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- zwiększa wrażliwość na insulinę w mięśniach, co nasila obwodowy wychwyt i zużycie glukozy;
- opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu w wyniku działania na syntazę glikogenową. Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (GLUT-1 i GLUT-4).

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL cholesterolu i trójglicerydów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W randomizowanych, kontrolowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych (uwzględniając badania rozwojowe oraz doświadczenie zgromadzone podczas stosowania produktu po wprowadzeniu do obrotu rynkowego), saksagliptyną było leczonych ponad 17000 pacjentów z cukrzycą typu 2.

Saksagliptyna stosowana w skojarzeniu z metforminą w celu zapewnienia kontroli glikemii

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i metforminy badano wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 nieodpowiednio kontrolowanych metforminą w monoterapii i wśród leczonych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną glikemią za pomocą diety i wysiłku fizycznego. Leczenie saksagliptyną w dawce 5 mg raz na dobę w skojarzeniu z metforminą (dodanie do leczenia lub rozpoczęcie leczenia) powoduje klinicznie istotną i statystycznie znaczącą poprawę wartości hemoglobiny A1c (HbA1c), stężenia glukozy na czczo (ang. *fasting plasma glucose* - FPG) i po posiłku (ang. *postprandial glucose* - PPG) w porównaniu do placebo.

Zmniejszenie odsetka A1c obserwowano we wszystkich podgrupach włączając płeć, wiek, rasę i wyjściowy wskaźnik masy ciała (ang. BMI). Zmniejszenie masy ciała w grupach leczonych saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą było zbliżone do obserwowanego w grupach stosujących metforminę w monoterapii. Stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą nie powodowało znaczących zmian stężenia lipidów na czczo w porównaniu ze stosowaniem metforminy w monoterapii.

Leczenie skojarzone, dodanie saksagliptyny do wcześniejszej terapii metforminą

Przeprowadzono 24-tygodniowe badanie kontrolowane placebo w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii (HbA1c 7-10%) podczas leczenia samą metforminą. Stosowanie saksagliptyny (n=186) powodowało znaczącą poprawę wartości HbA1c, FPG i PPG w porównaniu do placebo (n=175). Poprawa wartości HbA1c, PPG i FPG po zastosowaniu 5 mg saksagliptyny i metforminy utrzymywała się do 102. tygodnia obserwacji. Zmiana odsetka HbA1c w grupie otrzymującej saksagliptynę w dawce 5 mg i metforminę (n=31) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i metforminę (n=15) wynosiła w 102 tygodniu -0,8%.

Leczenie skojarzone, dodanie saksagliptyny stosowanej 2 razy na dobę do wcześniejszej terapii metforminą

Przeprowadzono 12-tygodniowe badanie, kontrolowane placebo w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny stosowanej w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą, u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii (HbA1c 7-10%) podczas leczenia samą metforminą. Po 12. tygodniach, w grupie stosującej saksagliptynę (n=74) obserwowano większe średnie zmniejszenie wartości HbA1c od wartości wyjściowych niż w grupie placebo (n=86) (odpowiednio -0,6% vs. -0,2%, różniące się o -0,34% od średnich wartości wyjściowych HbA1c w grupie stosującej saksagliptynę 7,9% i 8,0% w grupie placebo) i większe zmniejszenie FPG (-13,73 mg/dL vs -4,22 mg/dL), ale bez znaczenia statystycznego (p=0,12, 95% CI [-21,68; 2,66]).

Leczenie skojarzone, dodanie saksagliptyny do wcześniejszej terapii metforminą w porównaniu do leczenia sulfonilomocznikiem dodanym do terapii metforminą

Wśród 858 pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii (HbA1c 6,5-10%) w przypadku stosowania metforminy w monoterapii przeprowadzono 52-tygodniowe badanie kliniczne w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w dawce 5 mg w skojarzeniu z metforminą (428 pacjentów) w porównaniu do stosowania pochodnej sulfonilomocznika (gлыпизид, w dawce 5 mg, zwiększanej w razie potrzeby do 20 mg, średnia dawka to 15 mg) w skojarzeniu z metforminą (430 pacjentów). Średnia dawka metforminy wynosiła około 1900 mg w każdej z grup. Po 52. tygodniach, w grupie stosującej saksagliptynę i grupie przyjmującej gлыпизид obserwowano podobne średnie zmniejszenie wartości HbA1c podczas analizy „per-protocol” (zgodnie z protokołem) w porównaniu do wartości wyjściowych (odpowiednio -0,7% i -0,8%, średnia wartość wyjściowa HbA1c dla obydwu grup to 7,5%). Wyniki analizy typu „intent-to-treat” (populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem) były zgodne. Zmniejszenie FPG było nieznacznie mniejsze w grupie stosującej saksagliptynę, w której to obserwowano większą częstość przerwania leczenia (3,5% vs. 1,2%) z powodu braku skuteczności opartej na kryteriach FPG podczas pierwszych 24. tygodni badania. Saksagliptyna skutkowała również znacznym zmniejszeniem odsetka przypadków hipoglikemii, 3% (19 zdarzeń u 13 pacjentów) w porównaniu z 36,3% (750 zdarzeń u 156 pacjentów) w grupie stosującej gлыпизид. Wśród pacjentów stosujących saksagliptynę obserwowano znaczne zmniejszenie masy ciała w odniesieniu do wartości wyjściowych w porównaniu do zwiększenia masy ciała u pacjentów stosujących gлыпизид (-1,1 kg w porównaniu do +1,1 kg).

Leczenie skojarzone, dodanie saksagliptyny do wcześniejszej terapii metforminą w porównaniu do leczenia sitagliptyną dodaną do terapii metforminą

Wśród 801 pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii przy stosowaniu metforminy w monoterapii przeprowadzono 18-tygodniowe badanie kliniczne w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w dawce 5 mg w skojarzeniu z metforminą (403 pacjentów) w porównaniu do stosowania sitagliptyny w dawce 100 mg w skojarzeniu z metforminą (398 pacjentów). Po 18. tygodniach, w grupie stosującej saksagliptynę i grupie przyjmującej sitagliptynę obserwowano podobne średnie obniżenie wartości wyjściowych HbA1c podczas analizy „per-protocol”) i w pełnym zestawie analiz. Zmniejszenia HbA1c w odniesieniu do wartości wyjściowych odpowiednio dla saksagliptyny i sitagliptyny w pierwszej analizie „per-protocol”) wynosiły -0,5% (średnia i mediana) i -0,6% (średnia i mediana). W analizach potwierdzających, średnie obniżenie wartości wynosiło -0,4% dla saksagliptyny i -0,6% dla sitagliptyny, ze średnią redukcją -0,5% dla obydwu grup.

Leczenie początkowe saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą

Przeprowadzono 24-tygodniowe badanie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w dawce 5 mg w skojarzeniu z metforminą w leczeniu początkowym pacjentów wcześniej nie leczonych, z niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c 8-12%). Terapia początkowa saksagliptyną w dawce 5 mg w skojarzeniu z metforminą (n=306) powodowała znaczącą poprawę wartości HbA1c, FPG i PPG w porównaniu do leczenia samą saksagliptyną (n=317) lub samą metforminą (313) w leczeniu początkowym. Zmniejszenie HbA1c w 24. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowych było obserwowane we wszystkich ocenianych grupach, zdefiniowanych w zależności od wyjściowych wartości HbA1c, a większa redukcja była obserwowana u pacjentów z początkowymi wartościami HbA1c $\geq 10\%$ (patrz Tabela 5). Poprawa wartości HbA1c, PPG i FPG po zainicjowaniu terapii saksagliptyną w dawce 5 mg i metforminą utrzymywała się do 76. tygodnia

obserwacji. Obniżenie wartości HbA1c po zastosowaniu saksagliptyny w dawce 5 mg w skojarzeniu z metforminą (n=177) w porównaniu do metforminy w skojarzeniu z placebo (n=147) wynosiło -0,5% w 76. tygodniu obserwacji.

Dodanie saksagliptyny do terapii skojarzonej z insuliną (z metforminą lub bez metforminy)

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania saksagliptyny w terapii skojarzonej ze stałą dawką insuliny (średnia dawka wyjściowa 54,2 IU), u 455 pacjentów z cukrzycą typu 2 z nieodpowiednio kontrolowaną glikemią ($HbA1c \geq 7,5\%$ i $\leq 11\%$), przyjmujących insulinę w monoterapii (n=141) lub insulinę w skojarzeniu ze stałą dawką metforminy (n=314) w 24-tygodniowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu, kontrolowanym placebo. Obserwowano znaczącą poprawę hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oraz glikemii poposiłkowej (ang: *Postprandial Glycemia*, PPG) po 24 tygodniach leczenia w grupie pacjentów, u której dodano 5 mg saksagliptyny do insuliny (z metforminą lub bez metforminy) w porównaniu do grupy, u której dodano placebo do insuliny (z metforminą lub bez metforminy). Podobną redukcję HbA1c w porównaniu do placebo osiągnięto u pacjentów otrzymujących 5 mg saksagliptyny dodanej do insuliny niezależnie od stosowania metforminy (-0,4% dla obu podgrup). W 52 tygodniu leczenia obserwowano utrzymującą się poprawę HbA1c w stosunku do stężenia wyjściowego w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną dodaną do insuliny w porównaniu do grupy leczonej placebo dodanym do insuliny z metforminą lub bez metforminy. Zmiana stężenia HbA1c w grupie leczonej saksagliptyną (n=244) w porównaniu do grupy leczonej placebo (n=124) wynosiła -0,4% w 52. tygodniu leczenia.

Saksagliptyna dodana do skojarzonej terapii z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika

Łącznie 257 pacjentów z cukrzycą typu 2 uczestniczyło w 24-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z kontrolą względem placebo, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny (w dawce 5 mg raz na dobę) stosowanej w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika, u pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną glikemią ($HbA1c \geq 7\%$ i $\leq 10\%$). W grupie pacjentów przyjmujących saksagliptynę (n=127) stwierdzono istotną poprawę hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oraz glikemii poposiłkowej (ang. *Postprandial Glycemia*, PPG) w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo (n=128). Zmiana stężenia HbA1c w grupie leczonej saksagliptyną w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo wynosiła -0,7% w 24. tygodniu leczenia.

Saksagliptyna dodana do skojarzonej terapii dapagliflozyną i metforminą

Przeprowadzono 24-tygodniowe randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu porównania saksagliptyny w dawce 5 mg względem placebo jako terapii dodanej u pacjentów z HbA1c 7-10,5% leczonych dapagliflozyną (inhibitorem SGLT2) oraz metforminą. Pacjenci, którzy ukończyli wstępny 24-tygodniowy okres badania mogli wziąć udział w kontrolowanym 28-tygodniowym długotrwałym badaniu rozszerzonym (52 tygodnie).

Po 24 tygodniach osoby leczone saksagliptyną dodaną do leczenia skojarzonego dapagliflozyną i metforminą (n=153) osiągały statystycznie znamienne ($p < 0,0001$) większą redukcję stężenia HbA1c w porównaniu z grupą przyjmującą placebo dodane do dapagliflozyny z metforminą (n=162) (patrz Tabela 5). Wpływ na HbA1c obserwowany po 24 tygodniach utrzymywał się po 52 tygodniach. Profil bezpieczeństwa saksagliptyny dodanej do leczenia skojarzonego dapagliflozyną i metforminą w okresie leczenia długotrwałego był spójny z obserwowanym w 24-tygodniowym okresie leczenia w tym badaniu oraz w badaniu, w którym saksagliptyna i dapagliflozyna były podawane jednocześnie jako terapia dodana pacjentom leczonym metforminą (jak to opisano poniżej).

Odsetek pacjentów osiągających HbA1c < 7%

Odsetek pacjentów osiągających HbA1c < 7% po 24 tygodniach był większy w grupie pacjentów przyjmujących saksagliptynę w dawce 5 mg plus dapagliflozynę plus metforminę i wynosił 35,3% (95% CI [28,2, 42,4]) w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo plus dapagliflozynę plus metforminę, w której wynosił 23,1% (95% CI [16,9, 29,3]). Wpływ na HbA1c obserwowany po 24 tygodniach utrzymywał się po 52 tygodniach.

Tabela 5 Wyniki skuteczności leczenia skojarzonego saksagliptyną i metforminą z badań kontrolowanych placebo

	Średnie wartości wyjściowe HbA1c(%)	Średnia zmiana ¹ wartości wyjściowych HbA1c (%)	Średnia zmiana wartości HbA1c (%) skorygowana vs placebo (95% CI)
Badania z saksagliptyną dodaną do metforminy / badania leczenia saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą stosowanemu od początku terapii			
24 tygodniowe			
Saksagliptyna w dawce 5 mg na dobę dodana do terapii metforminą (n=186), badanie CV181014	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) ²
Leczenie początkowe saksagliptyną w dawce 5 mg na dobę w skojarzeniu z metforminą, badanie CV181039 ³			
Ogólna populacja (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) ⁴
Wartość wyjściowa HbA1c≥10% (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) ⁵
12 tygodniowe			
Saksagliptyna w dawce 2,5 mg 2 razy na dobę dodana do terapii metforminą, badanie CV181080 (n=74)	7,9	-0,6	-0,3 (-0,6; -0,1) ⁶
Badania z saksagliptyną dodaną do innych terapii / badania leczenia saksagliptyną w skojarzeniu z innymi metodami leczenia stosowanymi od początku terapii			
Saksagliptyna dodana do terapii insuliną (z metforminą / bez metforminy)			
Saksagliptyna w dawce 5 mg na dobę, badanie CV181057	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) ²
Ogólna populacja (n=300)			
24 tygodniowe			
Saksagliptyna w dawce 5 mg na dobę dodana do terapii metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika; Badanie D1680L00006 (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9; -0,5) ²
Saksagliptyna w dawce 5 mg na dobę dodana do terapii metforminą z dapagliflozyną; Badanie CV181168 (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5; -0,2) ⁷

n= pacjenci randomizowani

¹ skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowych skorygowana ze względu na wartość wyjściową (ANCOVA).

² p < 0,0001 w porównaniu z placebo

³ dawka metforminy była zwiększana od 500 mg do 2 000 mg na dobę, w granicach dawek tolerowanych

⁴ średnia zmiana wartości HbA1c jest różnicą pomiędzy grupą stosującą saksagliptynę w dawce 5 mg z metforminą oraz grupą stosującą metforminę w monoterapii (p < 0,0001)

⁵ średnia zmiana wartości HbA1c jest różnicą pomiędzy grupą stosującą saksagliptynę w dawce 5 mg z metforminą oraz grupą stosującą metforminę w monoterapii

⁶ wartość p = 0,0063 (porównanie między grupami istotne na poziomie $\alpha = 0,05$).

⁷ Średnia zmiana wartości HbA1c jest różnicą pomiędzy wartościami dla grupy przyjmującej saksagliptynę w dawce 5 mg + dapagliflozynę + metforminę a wartościami dla grupy przyjmującej dapagliflozynę + metforminę (p<0,0001)

Saksagliptyna oraz dapagliflozyna dodane do terapii metforminą

Łącznie 534 dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia metforminą w monoterapii (HbA1c 8-12%), uczestniczyło w 24-tygodniowym, podwójnie

zaślepionym badaniu kontrolowanym czynnym lekiem porównawczym, które miało na celu porównanie leczenia skojarzonego saksagliptyną oraz dapagliflozyną dodanymi równocześnie do leczenia metforminą z leczeniem saksagliptyną lub dapagliflozyną dodanymi do leczenia metforminą. Pacjenci byli randomizowani do jednej z trzech podwójnie zaślepionych grup: grupy otrzymującej saksagliptynę w dawce 5 mg oraz dapagliflozynę w dawce 10 mg dodanych do metforminy; grupy otrzymującej saksagliptynę w dawce 5 mg oraz placebo dodanych do metforminy lub grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg oraz placebo dodanych do metforminy.

Po 24 tygodniach pacjenci w grupie przyjmującej saksagliptynę oraz dapagliflozynę osiągnęli znamienne większe redukcje stężenia HbA1c w porównaniu z pacjentami w grupie przyjmującej saksagliptynę lub dapagliflozynę (patrz Tabela 6).

Tabela 6. Stężenie HbA1c po 24 tygodniach w badaniu kontrolowanym względem czynnego leku porównawczego, mającym na celu porównanie leczenia skojarzonego saksagliptyną oraz dapagliflozyną dodanymi równocześnie do metforminy, z leczeniem saksagliptyną lub dapagliflozyną dodanymi do metforminy

Parametr skuteczności	Saksagliptyna 5 mg + dapagliflozyna 10 mg + metformina N=179 ²	Saksagliptyna 5 mg + metformina N=176 ²	Dapagliflozyna 10 mg + metformina N=179 ²
HbA1c (%) po 24 tygodniach¹			
Wartość wyjściowa (średnia)	8,93	9,03	8,87
Zmiana względem wartości wyjściowej (skorygowana średnia ³) (95% przedział ufności [CI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Różnica względem terapii saksagliptyną i metforminą (skorygowana średnia ³) (95% CI)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Różnica względem terapii dapagliflozyną i metforminą (skorygowana średnia ³) (95% CI)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹ LRM = Longitudinal repeated measures = analiza długookresowa pomiarów powtarzanych (z wykorzystaniem wartości sprzed zastosowania leku ratunkowego).

² Zrandomizowani i leczeni pacjenci z pomiarem w warunkach wyjściowych oraz co najmniej 1 pomiarem skuteczności po określeniu warunków wyjściowych.

³ Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów, skorygowana ze względu na wartość wyjściową.

⁴ Wartość $p < 0,0001$.

⁵ Wartość $p=0,0166$.

Odsetek pacjentów osiągających HbA1c < 7%

Stężenie HbA1c poniżej 7% osiągnęło 41,4% (95% CI [34,5, 48,2]) pacjentów w grupie, w której stosowano leczenie skojarzone saksagliptyną oraz dapagliflozyną, w porównaniu z 18,3% (95% CI [13,0, 23,5]) pacjentów w grupie przyjmujących saksagliptynę oraz 22,2% (95% CI [16,1, 28,3]) pacjentów w grupie przyjmujących dapagliflozynę.

Wpływ saksagliptyny na wystąpienie powikłań naczyniowych u pacjentów z cukrzycą – badanie grupy badawczej Tromboliza w Zawale Mięśnia Sercowego (ang. Thrombosis In Myocardial Infarction, SAVOR).

Badanie SAVOR było badaniem oceniającym wpływ saksagliptyny na wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych u 16 492 pacjentów z HbA1c $\geq 6,5\%$ oraz < 12% (12 959 pacjentów z uprzednio rozpoznaną chorobą układu krążenia i 3 533 pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka choroby układu krążenia), którzy zostali losowo przydzieleni do przyjmowania saksagliptyny

(n=8 280) lub placebo (n=8 212), dodanych do obowiązujących w danym regionie standardowych metod leczenia cukrzycy (zmniejszenia stężenia HbA1c) i chorób układu krążenia. Populacja badana obejmowała pacjentów w wieku ≥ 65 lat (n=8 561) oraz ≥ 75 lat (n=2 330), z prawidłową czynnością nerek lub z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (n=13 916), a także z umiarkowanym (n=2 240) lub ciężkimi (n=336) zaburzeniami czynności nerek.

Pierwszorzędownym punktem końcowym bezpieczeństwa stosowania (ang. non-inferiority – lek nie gorszy) oraz pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności (ang. superiority – lek lepszy) był złożony punkt końcowy obejmujący czas do pierwszego wystąpienia któregośkolwiek spośród następujących głównych zdarzeń niepożądanych dotyczących układu krążenia (ang. *Major adverse CV events*; MACE): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego lub niezakończony zgonem udar mózgu.

Po średnim okresie obserwacji wynoszącym 2 lata w badaniu osiągnięto pierwszorzędowny punkt końcowy bezpieczeństwa, wykazujący, że saksagliptyna nie zwiększa ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo, gdy jest stosowana jako lek dodany do bieżącej terapii podstawowej.

Nie zaobserwowano korzyści w zakresie występowania istotnych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE) ani zgonów z dowolnej przyczyny.

Tabela 7: Główne i drugorzędowe kliniczne punkty końcowe w badaniu SAVOR, z podziałem według grup terapeutycznych*

Punkt końcowy	Saksagliptyna (N=8280)		Placebo (N=8212)		Współczynnik ryzyka (95% CI) [†]
	Pacjenci ze zdarzeniami n (%)	Częstość występowania zdarzeń na 100 pacjento- lat	Pacjenci ze zdarzeniami n (%)	Częstość występowania zdarzeń na 100 pacjento-lat	
Pierwszorzędowny złożony punkt kończący: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) ^{‡,§,#}
Drugorzędowy złożony punkt kończący: MACE plus	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) [¶]
Zgony z dowolnej przyczyny	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) [¶]

* Populacja wyodrębniona ze względu na zamierzone leczenie (ang. intent-to-treat, ITT)

[†] Współczynnik ryzyka skorygowany o czynności nerek oraz kategorię ryzyka choroby układu krążenia na początku badania.

[‡] wartość p <0,001 dla analizy „non-inferiority” – lek nie gorszy (na podstawie HR <1,3) w porównaniu z placebo.

[§] wartość p = 0,99 dla analizy „superiority” – lek lepszy (na podstawie HR <1,0) w porównaniu z placebo.

[#] Zdarzenia były kumulowane nieprzerwanie w czasie, a częstości występowania zdarzeń w przypadku saksagliptyny oraz placebo nie różniły się zauważalnie w czasie.

[¶] Istotność nie była testowana.

Jedna ze składowych drugorzędowego złożonego punktu końcowego, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, występowała częściej w grupie saksagliptyny (3,5%) w porównaniu z grupą placebo (2,8%), przy czym nominalna istotność statystyczna przemawiała na korzyść placebo [HR = 1,27; (95% CI 1,07, 1,51); P = 0,007]. Definitywne określenie klinicznie istotnych czynników, na podstawie których byłoby możliwe przewidzenie zwiększonego ryzyka względnego związanego z leczeniem saksagliptyną nie było możliwe. Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca, niezależnie od leczenia, do którego zostali oni przypisani, można identyfikować w oparciu o znane czynniki ryzyka niewydolności serca, takie jak występowanie w wywiadzie w warunkach wyjściowych niewydolności serca lub zaburzeń czynności nerek. Jednakże, pacjenci przyjmujący saksagliptynę, u których uprzednio wystąpiła niewydolność serca lub

zaburzenia czynności nerek (wg wywiadu w warunkach wyjściowych), nie występowało zwiększone ryzyko względem pacjentów przyjmujących placebo w odniesieniu do drugorzędowych złożonych punktów końcowych lub śmiertelności łącznie ze wszystkich przyczyn.

Inny drugorzędowy punkt końcowy, zgony z dowolnej przyczyny, występował z częstością 5,1% w grupie saksagliptyny i 4,6% w grupie placebo (patrz Tabela 7). Częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych była zrównoważona we wszystkich grupach. Obserwowano brak równowagi w liczbie zgonów niezwiązanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi z większą liczbą zdarzeń w grupie otrzymującej saksagliptynę (1,8%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (1,4%) [HR = 1,27; (95% CI 1,00; 1,62); P = 0,051].

W analizie zwiadowczej wykazano, że stężenie HbA1c było mniejsze w grupie saksagliptyny niż w grupie placebo.

Metformina

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym UKPDS (ang. *United Kingdom Prospective Diabetes Study*) udowodniono długotrwałą korzyść wynikającą z intensywnej kontroli stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza wyników otrzymanych u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą, u których uzyskanie prawidłowego stężenia glukozy we krwi za pomocą samej diety było nieskuteczne, wykazała:

- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka powikłań cukrzycowych w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0023$ i w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0034$;
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, w porównaniu ze stosowaniem samej diety - 12,7 zdarzeń na 1000 pacjento-lat; $p=0,017$;
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności ogólnej: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu z grupą leczoną samą dietą - 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami grup leczonych sulfonilomocznikiem lub insuliną w monoterapii - 18,9 zdarzeń na 1000 pacjento-lat ($p=0,021$);
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 zdarzeń/1,000 pacjento-lat, sama dieta 18 zdarzeń/1,000 pacjento-lat ($p=0,01$).

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu SAVOR w podgrupach wiekowych powyżej 65 lat oraz powyżej 75 lat skuteczność i bezpieczeństwo były takie jak w całej populacji objętej badaniem.

Badanie GENERATION było 52 tygodniowym badaniem dotyczącym kontroli glikemii przeprowadzonym u 720 pacjentów w podeszłym wieku, średni wiek uczestników badania wynosił 72,6 lat; 433 pacjentów (60,1%) było w wieku < 75 lat, a 287 pacjentów (39,9%) było w wieku ≥ 75 lat. Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów osiągających stężenie HbA1c < 7% bez potwierdzonej lub ciężkiej hipoglikemii. Nie stwierdzono żadnej różnicy w odsetkach pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie: 37,9% pacjentów przyjmujących saksagliptynę oraz 38,2% pacjentów przyjmujących glimepiryd osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy. Docelowe stężenie HbA1c wynoszące 7,0% zostało osiągnięte przez mniejszy odsetek pacjentów w grupie saksagliptyny (44,7%) w porównaniu z grupą glimepirydu (54,7%). Potwierdzone lub ciężkie incydenty hipoglikemii wystąpiły u mniejszego odsetka pacjentów w grupie saksagliptyny (1,1%) w porównaniu z grupą glimepirydu (15,3%).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych zniósła obowiązek przedstawienia wyników badań nad Komboglyze z udziałem podgrup dzieci z cukrzycą typu 2 (patrz punkt 4.2 zawierający informacje o stosowaniu u dzieci).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wyniki badań biorównoważności przeprowadzone wśród zdrowych ochotników wykazują, że stosowanie tabletek Komboglyze w skojarzeniu z metforminy chlorowodorkiem jest równoważne ze skojarzoną terapią saksagliptyną i metforminy chlorowodorkiem w odpowiednich dawkach, podawanymi w oddzielnych tabletkach.

Poniższe informacje dotyczą właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych produktu Komboglyze.

Saksagliptyna

Farmakokinetyka saksagliptyny i jej głównego metabolitu była podobna u osób zdrowych ochotników i pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wchłanianie

Saksagliptyna po podaniu doustnym na czczo jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenie (C_{max}) saksagliptyny i jej głównego metabolitu jest osiągane odpowiednio, w ciągu 2 i 4 godzin (T_{max}). Wartości C_{max} i AUC saksagliptyny i jej głównego metabolitu zwiększają się proporcjonalnie do zwiększania dawki i ta zależność od dawki była obserwowana w zakresie dawek do 400 mg. Po podaniu doustnym, zdrowym ochotnikom, pojedynczej dawki 5 mg średnie wartości AUC saksagliptyny i jej głównego metabolitu wynosiły odpowiednio 78 ng h/ml i 214 ng h/ml. Odpowiada to wartości C_{max} wynoszącej odpowiednio 24 ng/ml i 47 ng/ml. Zmienność osobnicza C_{max} i AUC dla saksagliptyny wynosiła mniej niż 12%.

Hamowanie aktywności receptora DPP4 w surowicy krwi przez saksagliptynę przez 24 godziny po podaniu doustnym, wynika z siły działania, dużego powinowactwa i przedłużonego wiązania z miejscem czynnym receptora.

Interakcje z pokarmem

U osób zdrowych pokarm miał relatywnie niewielki wpływ na farmakokinetykę saksagliptyny. Podawanie saksagliptyny z pokarmem o dużej zawartości tłuszczu nie zmieniało jej C_{max} i powodowało zwiększenie AUC o 27% w porównaniu do wartości uzyskanych na czczo. Podanie saksagliptyny razem z pokarmem powodowało wydłużenie czasu do osiągnięcia C_{max} (T_{max}) o około 0,5 godziny, w porównaniu do wartości uzyskanych na czczo. Uważa się, że zmiany te nie mają znaczenia klinicznego.

Dystrybucja

W badaniach *in vitro* wiązanie z białkami saksagliptyny i jej głównego metabolitu w surowicy krwi jest nieistotne. Dlatego zmiany stężenia białek w różnych stadiach choroby (np. w zaburzeniach czynności nerek lub wątroby) nie powinny wpływać na dostępność saksagliptyny.

Biotransformacja

Biotransformacja saksagliptyny zachodzi przede wszystkim z udziałem cytochromu P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Główny metabolit saksagliptyny jest także wybiórczym, odwracalnym, kompetycyjnym inhibitorem DPP4, wykazującym połowę mocy saksagliptyny.

Wydalenie

Średni końcowy okres półtrwania w osoczu ($t_{1/2}$) saksagliptyny i jej głównego metabolitu wynosił odpowiednio 2,5 i 3,1 godzin, a średni czas $t_{1/2}$ hamowania receptora DPP4 wynosił 26,9 godziny. Saksagliptyna jest wydalana przez nerki i wątrobę. Po podaniu pojedynczej dawki 50 mg ^{14}C -saksagliptyny, 75% radioaktywnej dawki wydalone z moczem, przy czym 24% jako saksagliptynę a 36% jako jej metabolit. Średni klirens nerkowy saksagliptyny (~230 ml/min) był większy niż szacowana średnia współczynnika przesączania kłębuszkowego (~120 ml/min), co może sugerować czynne wydalenie przez nerki. Wartości klirensu nerkowego głównego metabolitu były zbliżone do szacowanej wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego. Radioaktywna dawka była wydalona z kałem w 22%, w tym część stanowiła frakcja saksagliptyny wydalona z żółcią i (lub) frakcja leku nieprzyswojona z przewodu pokarmowego.

Liniowość

C_{\max} i AUC dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu zwiększały się proporcjonalnie do dawki saksagliptyny. Nie stwierdzono istotnej kumulacji saksagliptyny ani jej głównego metabolitu podczas wielokrotnego podawania w żadnej ze stosowanych dawek dobowych. Podczas 14-dniowego stosowania saksagliptyny raz na dobę, w dawkach od 2,5 mg do 400 mg, nie obserwowano zależności klirensu saksagliptyny ani jej głównego metabolitu od dawki, ani od czasu podawania.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W celu oceny farmakokinetyki saksagliptyny po podaniu doustnym dawki 10 mg pacjentom z różnymi stopniami zaburzeń czynności nerek w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek, przeprowadzono otwarte badanie kliniczne z podaniem pojedynczej dawki. Do badania włączono pacjentów z zaburzeniami czynności nerek sklasyfikowanymi na podstawie klirensu kreatyniny jako łagodne (GFR w przybliżeniu ≥ 45 do < 90 ml/min), umiarkowane (GFR w przybliżeniu ≥ 30 do < 45 ml/min) lub ciężkie (GFR w przybliżeniu < 30 ml/min) zaburzenia czynności nerek. Ekspozycja saksagliptyny była odpowiednio 1,2-, 1,4- i 2,1-krotnie większa a ekspozycja BMS-510849 była odpowiednio 1,7-, 2,9- i 4,5-krotnie większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnymi (klasa A w skali Child-Pugh), umiarkowanymi (klasa B w skali Child-Pugh) lub ciężkimi (klasa C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na saksagliptynę była odpowiednio 1,1-, 1,4- i 1,8-krotnie większa, a ekspozycja na BMS-510849 była odpowiednio 22%, 7% i 33% mniejsza, niż u osób zdrowych.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku (65-80 lat) AUC saksagliptyny było o 60% większe w porównaniu do osób młodszych (18-40 lat). Uważa się, że nie ma to znaczenia klinicznego, dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki tego produktu leczniczego wyłącznie na podstawie wieku.

Metformina

Wchłanianie

Po doustnym podaniu metforminy maksymalne stężenie w osoczu (C_{\max}) występuje po 2,5 godziny. Całkowita biodostępność po podaniu tabletek zawierających 500 mg metforminy u zdrowych osób wynosi w przybliżeniu 50 do 60%. Po podaniu doustnym, około 20% do 30% nie wchłoniętej frakcji metforminy jest wydalane z kałem.

Wchłanianie metforminy po doustnym podaniu jest wysyczone i niecałkowite. Przyjmuje się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa. W trakcie stosowania metforminy w standardowych dawkach i według zaleconego schematu dawkowania, stan stacjonarny w osoczu osiągnany jest w ciągu 24. do 48 godzin po podaniu, a jej stężenie jest zazwyczaj mniejsze niż 1 $\mu\text{g/ml}$. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w osoczu (C_{\max}) nie przekracza 4 $\mu\text{g/ml}$, nawet w przypadku dawek maksymalnych.

Interakcje z pokarmem

Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia wchłanianie metforminy. Po podaniu dawki 850 mg metforminy obserwowano zmniejszenie stężenia maksymalnego w osoczu o 40% oraz o 25% zmniejszenie AUC (pole pod krzywą) i wydłużenie czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu o 35 minut. Znaczenie kliniczne tych zmian nie jest znane.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest nieznaczne. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze niż stężenie maksymalne w osoczu. Oba stężenia osiągnane są mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone reprezentują najprawdopodobniej drugi kompartment dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji wynosi 63 – 276 l.

Biotransformacja

Metformina jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej. Nie zidentyfikowano u ludzi metabolitów metforminy.

Wydalanie

Klirens nerkowy metforminy jest większy niż 400 ml/min, co sugeruje, że lek jest wydalany na drodze przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny. W przypadku zaburzeń czynności nerek klirens nerkowy zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny powodując, że okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wydłuża się, co prowadzi do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Skojarzone stosowanie saksagliptyny i metforminy

Przeprowadzono 3-miesięczne badanie na psach oraz badania na szczurach i królikach dotyczące rozwoju zarodka i płodu podczas stosowania saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą.

Saksagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą ciężarnym samicom szczurów i królików w fazie organogenezy, nie spowodowały śmierci zarodka ani nie działały teratogennie na żaden z tych gatunków podczas stosowania w dawkach powodujących ekspozycję ogólnoustrojową (AUC) do 100 i 10-krotnie przekraczającą ekspozycję po podaniu maksymalnych zalecanych dawek do stosowania u ludzi [(ang. *recommended human doses*- RHD) 5 mg saksagliptyny i 2000 mg metforminy] odpowiednio u szczurów i 249 oraz 1,1-krotnie przekraczającą RHD u królików.

U szczurów niewielka toksyczność rozwojowa była ograniczona do zwiększenia częstości występowania opóźnionego uwapnienia (faliste żebra); toksyczność ze strony matki ograniczała się do zmniejszenia masy ciała o 5-6% między 13. a 18. dniem ciąży i zmniejszonej konsumpcji pokarmu matki. U królików, leczenie skojarzone było słabo tolerowane przez wiele matek, skutkując śmiercią, konaniem lub poronieniem. Wśród matek, które przeżyły wraz z potomstwem, toksyczność u matki była jednak ograniczona do marginalnego zmniejszenia masy ciała między 21. a 29 dniem ciąży a toksyczność rozwojowa u potomstwa ograniczała się do zmniejszenia masy ciała płodu o 7% i opóźnienia uwapnienia gnykowego u płodu, występującego z niewielką częstością.

Przeprowadzono 3-miesięczne badanie na psach dotyczące skojarzonego stosowania saksagliptyny i metforminy. Nie obserwowano toksyczności skojarzonej przy ekspozycji AUC odpowiadającej 68 i 1,5-krotności RHD odpowiednio dla saksagliptyny i metforminy.

Nie prowadzono badań produktu leczniczego Komboglyze na zwierzętach, dotyczących jego działania rakotwórczego, mutagennego lub zaburzającego płodność. Poniższe informacje dotyczą badań przeprowadzonych dla każdej substancji czynnej oddzielnie.

Saksagliptyna

U makaków jawańskich (ang. *cynomolgus monkey*) saksagliptyna w dawkach ≥ 3 mg/kg/dobę powodowała odwracalne uszkodzenia skóry (strupy, owrzodzenia i martwicę) na końcowych częściach ciała [(ogon, palce, krocze i (lub) nos]. Dawka, przy której nie występują uszkodzenia skóry (ang. *No effect level* - NOEL) jest dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu, odpowiednio o 1 i 2 razy większa niż ekspozycja po dawce zalecanej u ludzi (RHD) 5 mg na dobę.

Znaczenie kliniczne obserwowanych u zwierząt zmian skórnych nie jest znane, jednakże zmian odpowiadających uszkodzeniom skóry obserwowanym u małp nie obserwowano w badaniach klinicznych saksagliptyny prowadzonych u ludzi.

U wszystkich badanych gatunków zaczynając od ekspozycji 7 razy większej niż po RHD, obserwowano zmiany w układzie immunologicznym w postaci niewielkiej, niepostępującej, limfoidalnej hiperplazji śledziony, węzłów chłonnych i szpiku kostnego, jednak nie powodowały one niekorzystnych następstw.

U psów saksagliptyna działała toksycznie na przewód pokarmowy, w tym występowały krwawe (śluzowe) stolce i enteropatia po zastosowaniu dużych dawek, a dawka NOEL dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu jest odpowiednio 4 i 2 razy większa niż RHD.

W konwencjonalnych badaniach genotoksyczności *in vivo* i *in vitro* saksagliptyna nie wykazywała działania genotoksycznego. Nie obserwowano potencjalnego działania rakotwórczego w trwających dwa lata badaniach na myszach i szczurach.

Po podaniu dużych dawek obserwowano wpływ na płodność samców i samic szczura i objawy działania toksycznego. Saksagliptyna w żadnej badanej dawce nie działała teratogennie na szczury ani króliki. Po podaniu dużych dawek u szczurów, saksagliptyna powodowała opóźnienie uwapnienia (zaburzenie rozwojowe) miednicy płodów i zmniejszoną masę urodzeniową płodów (przy objawach toksycznych u matki), przy dawce NOEL 303 i 30 razy większej niż ekspozycja u ludzi odpowiednio dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu, po RHD. U królików działanie saksagliptyny było ograniczone do niewielkich zmian szkieletu płodów obserwowanych po dawkach toksycznych dla matki (NOEL 158 i 224 razy większa niż ekspozycja odpowiednio dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu, po RHD). W badaniach oceniających wpływ na rozwój pre- i postnatalny u szczurów, saksagliptyna powodowała zmniejszenie masy płodów po dawkach toksycznych dla matki, NOEL 488 i 45 razy większej niż ekspozycja u ludzi odpowiednio dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu po RHD. Wpływ na masę nowourodzonych szczurów był obserwowany do 92. i 120. dnia po urodzeniu u samic i samców.

Metformina

Dane przedkliniczne uzyskane w konwencjonalnych badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po wielokrotnym podaniu, genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na rozród, nie wskazują na niebezpieczeństwo stosowania u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Powidon K30

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Komboglyze 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy

Makrogol 3350

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk (E553b)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy

Makrogol 3350

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk (E553b)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tusz:

Szelak

Indygotyna - lak (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium.

Opakowanie zawierające 14, 28, 56, 60 tabletek powlekanych w blistrach bez perforacji.

Opakowania złożone, zawierające 112 (2 opakowania po 56) i 196 (7 opakowań po 28) tabletek powlekanych w blistrach bez perforacji.

Opakowanie zawierające 60 x1 tabletek powlekanych w jednodawkowych blistrach perforowanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Komboglyze 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane

EU/1/11/731/001

EU/1/11/731/002

EU/1/11/731/003

EU/1/11/731/004

EU/1/11/731/005

EU/1/11/731/006

EU/1/11/731/013

Komboglyze 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 listopada 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 lipca 2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

13 sierpnia 2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.