

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KOMBOGLYZE 2.5 mg/500 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Saksagliptin (saksagliptin hidroklorür olarak)	2.5 mg
Metformin hidroklorür	500 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Mavi mürekkep ile bir tarafı "4245" ve diğer tarafı "2.5/500" baskılı, pembe renkte, bikonveks, yuvarlak film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

KOMBOGLYZE, tolere edilebilen maksimum dozda tek başına metformin alındığında yeterli glisemik kontrol sağlanamayan ya da ayrı tabletler halinde verilen saksagliptin ve metformin kombinasyonu ile tedavi edilen tip 2 diabetes mellitusu olan 18 yaş ve üzeri erişkin hastalarda glisemik kontrolün iyileştirilmesine yönelik olarak diyet ve egzersize ilave olarak endikedir.

KOMBOGLYZE ayrıca, tek başına insülin ve metformin ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diabetes mellitusu olan 18 yaş ve üzeri erişkin hastalarda insülin ile kombinasyon halinde (yani üçlü kombinasyon tedavisi) glisemik kontrolün iyileştirilmesine yönelik olarak diyet ve egzersize ilave olarak endikedir.

KOMBOGLYZE ayrıca, hem metformin hem de sülfonilürenin (SU) tolere edilebilen maksimum dozunun yeterli glisemik kontrol sağlayamadığı durumda tip 2 diabetes mellitusu olan 18 yaş ve üzeri erişkin hastalarda bir sülfonilüre ile kombinasyon halinde (yani üçlü kombinasyon tedavisi) glisemik kontrolün iyileştirilmesine yönelik olarak diyet ve egzersize ilave olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tolere edilebilen maksimum dozda metformin monoterapisine rağmen yeterli düzeyde kontrol altına alınamayan hastalarda

Metformin monoterapisine rağmen yeterli düzeyde kontrol altına alınamayan hastalara, günde iki kez 2.5 mg olarak verilen 5 mg saksagliptinin toplam günlük dozuna eşdeğer KOMBOGLYZE dozu ve halihazırda kullanmakta oldukları metformin dozu verilmelidir.

Ayrı saksagliptin ve metformin tabletlerinden geçiş yapacak hastalarda

Ayrı saksagliptin ve metformin tabletlerinden geçiş yapacak hastalara halihazırda kullanmakta oldukları saksagliptin ve metformin dozu verilmelidir.

İnsülin ve metforminin ikili kombinasyon tedavisi ile yeterli düzeyde kontrol altına alınamayan hastalarda ya da ayrı tabletler halinde alınan insülin, metformin ve saksagliptinin üçlü kombinasyon tedavisi ile kontrol altında olan hastalarda

KOMBOGLYZE dozu, günde iki kez 2.5 mg olarak verilen saksagliptin (5 mg toplam günlük doz) ve halihazırda kullanılmakta olan metformin dozuna benzer bir doz sağlamalıdır. KOMBOGLYZE insülin ile kombinasyon halinde uygulandığında, hipoglisemi riskini azaltmak üzere daha düşük bir insülin dozu gerekebilir (bkz. bölüm 4.4).

Bir sülfonilüre ve metforminin ikili kombinasyon tedavisi ile yeterli düzeyde kontrol altına alınamayan hastalarda ya da ayrı tabletler halinde alınan saksagliptin, metformin ve bir sülfonilürenin üçlü kombinasyon tedavisinden geçiş yapacak hastalarda

KOMBOGLYZE dozu, günde iki kez 2.5 mg olarak verilen saksagliptin (5 mg toplam günlük doz) ve halihazırda kullanılmakta olan metformin dozuna benzer bir doz sağlamalıdır. KOMBOGLYZE bir sülfonilüre ile kombinasyon halinde uygulandığında, hipoglisemi riskini azaltmak üzere daha düşük bir sülfonilüre dozu gerekebilir (bkz. bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Oral yolla kullanılır. Metformine bağlı gastrointestinal advers reaksiyonları azaltmak üzere günde iki kez yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir. KOMBOGLYZE orta ila ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

KOMBOGLYZE karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

KOMBOGLYZE'nin çocuklarda ve 18 yaş altı ergenlerde güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Klinik veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

Metformin ve saksagliptin böbrekler yolu ile vücuttan atıldığından, KOMBOGLYZE yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır. Özellikle yaşlılarda metformine bağlı laktik asidozu engellemek için, böbrek fonksiyonlarının takip edilmesi gereklidir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4). 75 yaş ve üzeri hastalarda saksagliptin ile deneyim çok sınırlıdır ve bu popülasyon tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

KOMBOGLYZE aşağıdaki durumlarda kontredikedir:

- Saksagliptine, metformine veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta ya da herhangi bir dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörüne karşı anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok ve anjiyoödem dahil ciddi aşırı duyarlılık reaksiyon öyküsünde (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8),
- Diyabetik ketoasidoz, diyabetik prekomada,
- Orta ve ileri derecede böbrek yetmezliğinde (K_{rk1} < 60 ml/dak.) (serum kreatinin düzeyi erkeklerde > 1.5 mg/dL ve kadınlarda > 1.4 mg/dL) (bkz. bölüm 4.4),
- Böbrek fonksiyonlarını değiştirme potansiyeli olan akut durumlarda:
 - dehidratasyon
 - ciddi enfeksiyon
 - şok
 - Laktik asidoz ile sonuçlanan iyodlu kontrast maddelerin introvasküler uygulanması,
- Doku hipoksisine yol açabilecek akut veya kronik hastalıklarda, örneğin:
 - kardiyak veya respiratuvar yetmezlik
 - yakın geçmişte miyokart infarktüsü
 - şok
 - sepsisemi
- Karaciğer yetmezliğinde (bkz. bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2),
- Akut alkol intoksikasyonunda, alkolizmde (bkz. bölüm 4.5),
- Emzirmede (bkz. bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Laktik asidoz

Laktik asidoz, metformin birikimine bağlı olarak görülebilen seyrek; fakat ciddi (hızlı tedavi edilmezse yüksek mortalite riski) bir metabolik komplikasyondur. Metformin kullanan hastalarda bildirilen laktik asidoz vakaları özellikle belirgin böbrek yetmezliği bulunan diyabetik kişilerde görülmektedir. Laktik asidoz sıklığı iyi kontrol edilemeyen diyabet, ketozis, uzun süren açlık, aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği ve hipoksi ile beraber görülen tüm durumlar gibi diğer ilgili risk faktörlerinin değerlendirilmesiyle azaltılabilir ve azaltılmalıdır.

Tanı:

Laktik asidoz riski abdominal ağrı ve ciddi asteni gibi sindirim bozuklukları ile kas krampları gibi spesifik olmayan işaretlerin olması durumunda düşünülmelidir.

Laktik asidoz, asidotik dispne, abdominal ağrı, hipotermi ve bunları takip eden koma ile karakterizedir. Tanı koydurucu laboratuvar bulguları düşük kan pH'sı, 5 mmol/L üzerinde plazma laktat düzeyleri, artmış anyon boşluğu ve artmış laktat/pirüvat oranlarıdır. Eğer metabolik asidozdan şüphelenilirse, metformin hemen kesilmeli ve hasta hızla hastaneye yatırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.9).

Doktorlar laktik asidoz risk ve belirtileri konusunda hastaları uyarmalıdır.

Kalp yetmezliği

Özellikle hipoperfüzyon ve hipoksemi riski taşıyan stabil olmayan veya akut konjestif kalp yetmezliği olan, farmakolojik idare gerektiren konjestif kalp yetmezliği olan hastalar, artmış laktik asidoz riskindedirler.

Genel

KOMBOGLYZE tip 1 diabetes mellitusu olan hastalarda veya diyabetik ketoasidoz tedavisinde kullanılmamalıdır.

KOMBOGLYZE, insülin ihtiyacı olan hastalarda insülinin yerine kullanılamaz.

Pankreatit

Saksagliptin ile pazarlama sonrası deneyimde, akut pankreatit advers reaksiyonları spontan olarak bildirilmiştir. Hastalar, akut pankreatitin karakteristik semptomları (sürekli, şiddetli karın ağrısı) hakkında bilgilendirilmelidir. Saksagliptinin kesilmesinden sonra pankreatitin düzeldiği gözlenmiştir. Eğer pankreatitten şüphelenilirse, KOMBOGLYZE ve diğer potansiyel şüpheli tıbbi ürünler kesilmelidir.

Böbrek fonksiyonları

Metformin böbrekler yolu ile vücuttan atıldığından, düzenli olarak serum kreatinin konsantrasyonları tespit edilmelidir:

- Normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda en az yılda bir kez,
- Yaşlı hastalarda ve serum kreatinin düzeyleri normalin üst sınırında veya bu değerin üzerinde olan hastalarda yılda en az iki ila dört kez.

Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarının azalması sık görülür ve asemptomatiktir. Böbrek fonksiyonlarının bozulabileceği durumlarda, örneğin antihipertansif veya diüretik tedavi başlanırken ya da nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavisine başlanacağı zaman özellikle dikkat edilmelidir.

Cerrahi

KOMBOGLYZE metformin içerdiğinden, genel, spinal veya epidural anestezi altında yapılacak elektif cerrahi girişiminden 48 saat önce kesilmelidir. Tedaviye genellikle cerrahi girişimi takip eden 48 saatten önce başlanmamalı ve ancak böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilip, normal bulunmasını takiben yeniden başlanmalıdır.

İyodlu kontrast maddelerin uygulanması

Radyolojik görüntüleme iyodlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması, metformin alan hastalarda laktik asidoza bağlı böbrek yetmezliğine neden olabileceğinden uygulamadan önce veya uygulama sırasında KOMBOGLYZE kesilmeli ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilip, normal bulunmasını takiben yeniden başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Deri hastalıkları

Saksagliptin ile yapılan klinik dışı toksikoloji çalışmalarında maymunların ekstremitelerinde ülseratif ve nekrotik deri lezyonları bildirilmiştir (bkz. bölüm 5.3). Klinik çalışmalarda deri lezyonlarının artan bir sıklıkta gözlenmemesine karşın, diyabetik deri komplikasyonları olan hastalarda deneyim sınırlıdır. DPP-4 inhibitör sınıfında, pazarlama sonrası deri döküntüsü raporları tanımlanmıştır. Deri döküntüsü aynı zamanda saksagliptin için advers olay (AO) olarak belirtilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bu sebeple, diyabetik hastaların rutin bakımları sürdürülerek, kabarcıklanma, ülserleşme veya döküntü gibi deri hastalıkları için izlenmeleri önerilmektedir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

KOMBOGLYZE saksagliptin içerdiğinden, dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) inhibitörüne karşı herhangi bir ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu geçirmiş olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Spontan raporlar ve klinik çalışmalar dahil pazarlama sonrası deneyimlerde, saksagliptin kullanımı ile bildirilen advers reaksiyonlar şunlardır: anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok ve anjiyoödem dahil ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları. Saksagliptine karşı ciddi bir aşırı duyarlılık reaksiyonundan şüphe ediliyorsa, KOMBOGLYZE ile tedavi kesilmeli, olay açısından diğer potansiyel nedenler değerlendirilmeli ve diyabet için alternatif tedavi başlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.8).

Vitamin B12 konsantrasyonu

Metformin hidroklorür

Metforminin 29-haftalık kontrollü klinik çalışmalarında, hastaların %7'sinde, klinik gösterge olmadan, önceden normal seviyede olan serum B12 vitamini seviyelerinde subnormal seviyelere düşüş gözlenmiştir. Ancak, muhtemelen B12 intrinsik faktör kompleksinden B12 absorpsiyonuna müdahale sebebiyle oluşan bu tip bir düşüş, çok nadiren anemi ile ilişkilidir ve metforminin kesilmesi ya da B12 vitamini takviyesi ile hızlıca geri dönüşlü olduğu görülmektedir.

Bazı bireylerin (yetersiz B12 vitamini ya da kalsiyum alımı ya da emilimi olan kimseler) subnormal B12 vitamini seviyelerine sahip olmaya yatkın olduğu görülmüştür. Bu hastalarda, 2 ila 3 yıl arayla rutin serum B12 vitamini seviyesi ölçümü yapılması yararlı olabilir.

Daha önce kontrol altına alınmış tip 2 diyabeti olan hastaların klinik durumlarındaki değişiklik

KOMBOGLYZE metformin içerdiğinden, daha önce KOMBOGLYZE ile iyi kontrol edilmiş tip 2 diyabeti olan; sonradan laboratuvar anomalileri veya klinik hastalık gelişen hastalar (özellikle belirsiz ve iyi tanımlanmamış hastalığı olan hastalar) ketoasidoz veya laktik asidoz bulgusu yönünden derhal değerlendirilmelidir. Değerlendirme kapsamında serum elektrolitleri ve ketonları, kan glukoz düzeyi ve eğer endike ise kan pH'sı, laktat, piruvat ve metformin düzeyleri olmalıdır. Herhangi bir biçimde asidoz oluşursa, KOMBOGLYZE derhal kesilmeli ve diğer uygun düzeltici önlemler alınmalıdır.

Geriyatrik hastalar

75 yaş ve üzeri hastalarda saksagliptin ile deneyim çok sınırlıdır ve bu popülasyon tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Bağışıklık yetmezliği olan hastalar

Organ nakli yapılmış veya insan immün yetmezlik sendromu teşhisi konmuş hastalar gibi bağışıklık yetmezliği olanlar, saksagliptin klinik programında çalışılmamıştır. Bu sebeple, bu hastalarda saksagliptinin etkililik ve güvenilirlik profili belirlenmemiştir.

Güçlü CYP 3A4 indükleyiciler ile kullanım

Karbamazepin, deksametazon, fenobarbital, fenitoin ve rifampisin gibi CYP3A4 indükleyicilerinin kullanımı, saksagliptinin kan şekerini düşürücü etkisini azaltabilir (bkz. bölüm 4.5).

Hipoglisemiye neden olduğu bilinen ilaçlar ile kullanım

İnsülinin ve sülfonilürelerin hipoglisemiye neden olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla, KOMBOGLYZE ile kombine olarak kullanıldığında hipoglisemi riskinin azaltılması için daha düşük bir insülin veya sülfonilüre dozu gerekebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Çoklu saksagliptin dozlarının (günde iki kez 2.5 mg) ve metforminin (günde iki kez 1000 mg) birlikte uygulanması tip 2 diyabeti olan hastalarda saksagliptin veya metforminin farmakokinetiğini anlamlı şekilde değiştirmemiştir.

KOMBOGLYZE için resmi etkileşim çalışması yapılmamıştır. Aşağıdaki ifadeler her bir etkin maddeye ilişkin mevcut bilgileri yansıtmaktadır.

Saksagliptin

Aşağıda tanımlanmış klinik veriler, saksagliptinin eşzamanlı uygulanan tıbbi ürünler ile klinik açıdan anlamlı etkileşim riskinin düşük olduğunu düşündürmektedir.

Saksagliptin metabolizması öncelikle sitokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5) aracılığıyla gerçekleşmektedir. *In vitro* çalışmalarda, saksagliptin ve majör metaboliti CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 veya 3A4'ü inhibe etmemiş ve CYP1A2, 2B6, 2C9 veya 3A4'ü indüklememiştir. Sağlıklı bireylerde yürütülen çalışmalarda, saksagliptinin ve majör metabolitinin farmakokinetiği metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, simvastatin, omeprazol, antasitler veya famotidin tarafından anlamlı olarak değiştirilmemiştir. Buna ek olarak, saksagliptin metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, simvastatin, kombine oral kontraseptifin aktif bileşenleri (etinilestradiol ve norgestimat), diltiazem veya ketokonazol farmakokinetiğini anlamlı olarak değiştirmemiştir.

Saksagliptinin orta derecede CYP3A4/5 inhibitörü diltiazem ile birlikte uygulanması, saksagliptinin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %63 oranında ve 2.1 kat artırmış ve aktif metabolit için ilgili değerler sırasıyla %44 ve %34 oranında azalmıştır.

Saksagliptinin potent CYP3A4/5 inhibitörü ketokonazol ile birlikte uygulanması, saksagliptinin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %62 oranında ve 2.5 kat artırmış ve aktif metabolit için ilgili değerler sırasıyla %95 ve %88 oranında azalmıştır.

Saksagliptinin potent CYP3A4/5 indükleyicisi rifampisin ile birlikte uygulanması, saksagliptinin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %53 ve %76 oranında azaltmıştır. Aktif metabolit maruziyeti ve bir doz aralığında plazma DPP4 aktivitesinin inhibisyonu rifampisinden etkilenmemiştir (bkz. bölüm 4.4).

Saksagliptinin rifampisin dışındaki (karbamazepin, deksametazon, fenobarbital ve fenitoin gibi) CYP3A4/5 indükleyicileri ile birlikte uygulanması çalışılmamış olup bu uygulama saksagliptin plazma konsantrasyonunun azalması ve majör metabolitinin konsantrasyonunun artması ile sonuçlanabilir. Saksagliptin potent bir CYP3A4 indükleyicisi ile birlikte kullanıldığında glisemik kontrol dikkatlice değerlendirilmelidir.

Sigara kullanımının, diyetin, bitkisel ürünlerin ve alkol kullanımının saksagliptin farmakokinetiği üzerine etkileri spesifik olarak çalışılmamıştır.

Metformin

Önerilmeyen kombinasyonlar

KOMBOGLYZE'nin etkin maddesi metformin nedeniyle, akut alkol intoksikasyonunda (özellikle açlık, malnütrisyon veya karaciğer yetmezliği durumlarında) laktik asidoz riski artar (bkz. bölüm 4.4). Bu ilacı kullanırken alkol tüketimi ve alkol içeren tıbbi ürünlerin kullanımından kaçınılmalıdır.

Renal tübüler sekresyon yoluyla elimine edilen katyonik maddeler (örn., simetidin), ortak renal tübüler transport sistemleri için rekabet yoluyla metformin ile etkileşebilirler. Yedi normal sağlıklı gönüllü ile yapılan bir çalışmada günde iki defa 400 mg şeklinde verilen simetidin metforminin sistemik maruziyetini %50 (EAA) ve C_{maks} 'ını %81 artırdığı gösterilmiştir. Bu sebeple, renal tübüler sekresyon yoluyla elimine edilen katyonik tıbbi ürünler birlikte kullanılacağına glisemik kontrolün yakından izlenmesi, önerilen pozoloji dahilinde doz ayarlaması ve diyabetik tedavide değişiklikler yapılması düşünülmelidir.

Radyolojik görüntüleme için iyodlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması, metformin birikimi ve laktik asidoz riski ile sonuçlanan böbrek yetmezliğine yol açabilir. Bu nedenle uygulamadan önce veya uygulama sırasında KOMBOGLYZE kesilmeli ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilip, normal bulunmasını takiben yeniden başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Kullanımında dikkatli olunması gereken kombinasyonlar

Glukokortikoidlerin (sistemik ve lokal yollardan verilen), beta-2-agonistlerin ve diüretiklerin intrinsik hiperglisemik aktiviteleri vardır. Bu durum için hasta uyarılmalı ve özellikle tedavinin başlangıcında daha sık kan glukoz ölçümleri yapılmalıdır. Gerekliğinde, diğer tıbbi ürün ile tedavi sırasında ve diğer tıbbi ürün kesildikten sonra anti-hiperglisemik tıbbi ürünün dozu ayarlanmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Günde bir kerelik saksagliptin dozunun (5 mg) çoklu ve Ortho-Cyclen® (0.035 mg etinil estradiol / 0.250 mg norgestimat), 21 günlük bir kombine oral kontraseptif ile eş zamanlı verilmesi, birincil aktif östrojen bileşeni etinil estradiol'un ya da birincil aktif progestin bileşeni norelgestrominin kararlı durum farmakokinetiğini değiştirmemiştir. Saksagliptin ile Ortho-Cyclen® eş zamanlı olarak verildiğinde, norelgestrominin aktif bir metaboliti olan norgestrel'in plazma EAA'sı %17 artmıştır. Norgestrel'in EAA ve C_{maks} seviyelerindeki bu ufak değişikliğin klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir. Bu bulgular temel alınarak, saksagliptinin kombine östrojen/progestin oral kontraseptif farmakokinetiğini anlamlı bir şekilde etkilemesi beklenmemektedir.

Gebelik dönemi

KOMBOGLYZE'nin veya saksagliptinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar tek başına veya metformin ile birlikte kullanılan saksagliptinin yüksek dozlarda üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Sınırlı sayıda veri, gebe kadınlarda metformin kullanımının kongenital malformasyon riskinde artış ile ilişkili

olmadığını göstermektedir. Metformin ile hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

KOMBOGLYZE gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Hasta gebe kalmak istiyorsa veya gebelik ortaya çıkarsa, KOMBOGLYZE ile tedavi kesilmeli ve mümkün olan en kısa sürede insülin tedavisine geçilmelidir.

Laktasyon dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar saksagliptinin ve/veya metabolitinin ve metforminin süt ile atıldığını göstermektedir. Saksagliptinin insan sütü ile atılıp atılmadığı ise bilinmemektedir; ancak metformin küçük miktarlarda anne sütü ile atılmaktadır. Bu nedenle KOMBOGLYZE emzirme döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Saksagliptin kullanımının insanlarda üreme yeteneği üzerine etkisi çalışılmamıştır. Erkek ve dişi sıçanlarda çok yüksek dozlarda fertilite üzerinde belirgin toksisite belirtileri gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3). Metformin için hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Saksagliptin veya metforminin araç ve makine kullanıma yetisi üzerinde ihmal edilebilir düzeyde etkileri olabilir. Araç veya makine kullanırken, saksagliptin ile yapılan çalışmalarda sersemlik hali bildirilmiş olduğu dikkate alınmalıdır. Aynı zamanda, hastalar KOMBOGLYZE'nin hipoglisemiye neden olduğu bilinen diğer antidiyabetik tıbbi ürünler (örn., insülin, sülfonilüreler) ile kombinasyon halinde kullanılması durumunda ortaya çıkabilecek hipoglisemi riski konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

KOMBOGLYZE tabletler ile terapötik klinik çalışma yapılmamış olmakla birlikte KOMBOGLYZE'nin birlikte uygulanan saksagliptin ve metformin tabletler ile biyoeşdeğerliği gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.2).

Saksagliptin

Güvenlilik profilinin özeti

Saksagliptinin glisemik kontrol üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yürütülen, saksagliptin ile tedavi edilen 3021 hastayı içeren, altı randomize, çift kör, kontrollü klinik güvenlik ve etkililik çalışmasında tip 2 diyabeti olan 4148 hasta yer almıştır.

Havuzlanmış bir analizde, saksagliptin 5 mg ile tedavi edilen hastalardaki toplam advers olay (AO) insidansı plasebo ile benzer bulunmuştur. AO'lara bağlı olarak tedavinin kesilmesi plaseboya kıyasla saksagliptin 5 mg alan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (%1.8'e karşı %3.3).

Advers reaksiyonların listesi

Saksagliptin 5 mg ile tedavi edilen hastaların \geq %5'inde ve plasebo ile tedavi edilen hastalara göre daha yaygın olarak ya da saksagliptin 5 mg ile tedavi edilen hastaların \geq %2'sinde bildirilen ve plasebo ile kıyaslandığında \geq %1 daha sık bildirilen advers reaksiyonlar aşağıda gösterilmiştir.

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve mutlak sıklığa göre listelenmektedir. Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tedavi rejimi: Saksagliptin ile metformin¹

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, gastroenterit, sinüzit, nazofarenjit²

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Kusma

¹ Metformine ilave saksagliptini ve başlangıçta metformin ile kombinasyonu kapsar.

² Sadece başlangıç kombinasyon tedavisinde.

Klinik çalışmalarda pazarlama sonrası deneyim ve spontan raporlar

Aşağıdaki listede saksagliptin ile pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilmiş olan ilave advers reaksiyonlar yer almaktadır. Sıklıklar, klinik çalışmalardan elde edilen deneyime dayalıdır (¹).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları¹ (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4)

Seyrek: Anafilaktik şok içeren anafilaktik reaksiyonlar (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Yaygın olmayan: Pankreatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü²

Yaygın olmayan: Dermatit, kaşıntı, ürtiker

Seyrek: Anjiyoödem (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4)

1 Sıklık oranları, saksagliptin monoterapisi, metformine ilave ve metformin ile ilk kombinasyon, sülfonilüreye ilave ve tiyazolidindiona ilave klinik çalışmaları için yapılmış olan toplu analizler baz alınarak hesaplanmıştır.

2 Bu reaksiyonlar ayrıca, onay öncesi klinik çalışmalarda belirlenmiştir; ancak yukarıda verilmiş olan “Saksagliptin ile metformin” tedavi rejimi için kriterleri karşılamamaktadırlar.

Seçili advers reaksiyonların açıklaması

Araştırmacı tarafından en azından olasılıkla ilaca bağlı olarak değerlendirilen ve kontrol ile karşılaştırıldığında saksagliptin 5 mg ile tedavi edilen hasta sayısının en az 2 fazlasında bildirilen AO'lar, aşağıda tedavi rejimine göre tanımlanmıştır.

Monoterapi olarak: Sersemlik (yaygın) ve yorgunluk (yaygın)

Metformine ek olarak: Dispepsi (yaygın) ve miyalji (yaygın)

Metformin ile başlangıçta kombinasyon olarak: Gastrit (yaygın), artralji (yaygın olmayan), miyalji (yaygın olmayan) ve erektil disfonksiyon (yaygın olmayan)

Metformin ve bir sülfonilüreeye ek olarak: Sersemlik (yaygın), yorgunluk (yaygın) ve flatulans (yaygın).

Hipoglisemi

Hipoglisemi advers reaksiyonlarında tüm hipoglisemi raporları esas alınmıştır; eşzamanlı glukoz ölçümü gerekli görülmemiştir. Metformine ek tedavi olarak verilen saksagliptin 5 mg için bildirilen hipoglisemi insidansı plasebo ile karşılaştırıldığında sırasıyla %5.8'e karşı %5'dir. Bildirilen hipoglisemi insidansı daha önce tedavi almamış ve saksagliptin 5 mg ile metformin verilen hastalarda %3.4; tek başına metformin verilen hastalarda %4.0'dır. İnsüline ek olarak kullanıldığında (metforminle veya metforminsiz), raporlanmış genel hipoglisemi insidansı saksagliptin 5 mg için %18.4 ve plasebo için %19.9'dur.

Metformin ve bir sülfonilüreeye ek olarak kullanıldığında, raporlanmış genel hipoglisemi insidansı saksagliptin 5 mg için %10.2 ve plasebo için %6.3'tür.

Araştırmalar

Klinik çalışmalar arasında, laboratuvar testlerinde gözlenen AO insidansı plasebo ile tedavi edilen hastalara karşı saksagliptin 5 mg ile tedavi edilen hastalarda benzer bulunmuştur. Mutlak lenfosit sayımında küçük bir azalma gözlenmiştir. Plasebo kontrollü havuzlanmış analizde, yaklaşık 2200 hücre/mikroL'lik başlangıç ortalama mutlak lenfosit sayımından plaseboya göre yaklaşık 100 hücre/mikroL'lik ortalama bir azalma gözlenmiştir.

Ortalama mutlak lenfosit sayımları süresi 102 haftaya varan günlük dozlama ile stabil kalmıştır. Lenfosit sayımındaki azalmalar klinik açıdan anlamlı advers reaksiyonlar ile ilişkilendirilmemiştir. Plaseboya göre lenfosit sayımındaki bu azalmanın klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Metformin

Klinik çalışma verileri ve pazarlama sonrası veriler

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmektedir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Laktik asidoz, B12 vitamini eksikliği¹

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Ağızda metalik tat

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Gastrointestinal semptomlar²

Hepato-bilier hastalıkları

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon bozuklukları, hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Ürtiker, eritem, kaşıntı

¹ Metformin ile uzun süreli tedavi B12 vitamini emilimindeki azalmayla ilişkili olup; çok seyrek durumlarda klinik olarak anlamlı B12 vitamini eksikliğine (örn., megaloblastik anemi) neden olabilir.

² Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı ve iştah kaybı gibi gastrointestinal semptomlar en sık olarak tedavinin başlangıcında görülür ve pek çok olguda spontan olarak iyileşir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

KOMBOGLYZE için doz aşımına ilişkin veri mevcut değildir.

Saksagliptin

Oral yolla uygulanan saksagliptinin 2 hafta boyunca günlük 400 mg'a varan dozlarda (önerilen dozun 80 katı) QTc aralığı veya kalp hızı üzerine klinik açıdan anlamlı hiçbir etki göstermeksizin iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Bir doz aşımı olayında, hastanın klinik durumunun gerektirdiği şekilde uygun destekleyici tedaviye başlanmalıdır. Saksagliptin ve majör metaboliti hemodiyaliz ile atılabilir (4 saatte dozun %23'ü).

Metformin

Büyük bir metformin doz aşımı veya eşlik eden riskler laktik asidoza neden olabilir. Laktik asidoz tıbbi bir acil durumdur ve hastanede tedavi edilmelidir. Laktat ve metformini vücuttan uzaklaştırmanın en etkin yolu hemodiyalizdir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar, Oral kan şekerini düşürücü ilaç kombinasyonları

ATC kodu: A10BD10

Etki mekanizması:

KOMBOGLYZE, tip 2 diyabeti olan hastalarda glisemik kontrolün iyileştirilmesine yönelik olarak birbirini tamamlayan etki mekanizmalarına sahip iki antihiperglisemik tıbbi ürünün kombinasyonudur: bir dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörü olan saksagliptin ve biguanid sınıfının bir üyesi olan metformin hidroklorür.

Saksagliptin

Saksagliptin oldukça güçlü (Ki: 1.3 nM), seçici, geri dönüşümlü, yarışmalı bir DPP-4 inhibitörüdür. Tip 2 diyabeti olan hastalarda, saksagliptin uygulaması 24 saatlik bir süreç

boyunca DPP-4 enzim aktivitesinin inhibisyonuna yol açmıştır. Bir oral glukoz yüklemesinden sonra, bu DPP-4 inhibisyonu daha yüksek insülin ve C-peptid konsantrasyonlarına yol açacak şekilde, dolaşımdaki glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) gibi aktif inkretin hormon düzeylerinde, 2 ila 3 katlık bir artışa; azalmış glukagon konsantrasyonlarına ve artmış glukoz bağımlı beta hücresi yanıtına neden olmuştur. Pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımında artış ve pankreatik alfa hücrelerinden glukagon salınımında azalma, oral bir glukoz yüklemesinin veya bir öğünün ardından gözlenen daha düşük açlık glukoz konsantrasyonları ve azalmış glukoz dalgalanması ile ilişkilendirilmiştir. Saksagliptin tip 2 diyabeti olan hastalarda açlık glukoz ve postprandiyal glukoz konsantrasyonlarını azaltarak glisemik durumu iyileştirmektedir.

Metformin

Metformin, antihiperlisemik etkileri ile bazal ve postprandiyal plazma glukoz düzeylerini düşüren bir biguaniddir. İnsülin salınımını uyarmaz ve bu nedenle hipoglisemi oluşturmaz.

Metformin üç mekanizma ile etki gösterir:

- Kaslarda glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek karaciğer glukoz üretimini azaltarak,
- İnsülin duyarlılığını orta derecede artırarak, periferik glukoz alımını ve kullanımını artırarak,
- Barsaktan glukoz emilimini geciktirerek.

Metformin, glikojen sentaz üzerine etki ederek hücre içi glikojen sentezini uyarır. Metformin spesifik membran glukoz taşıyıcılarının (GLUT-1 ve GLUT-4) taşıma kapasitelerini artırır.

İnsanlarda, metforminin glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak, lipid metabolizması üzerinde olumlu etkileri vardır. Bu durum kontrollü, orta süreli veya uzun süreli klinik çalışmalarda terapötik dozlarda gösterilmiştir: metformin total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürür.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Saksagliptinin metformin ile kombinasyonu

Saksagliptin ve metforminin birlikte uygulanması tek başına metformin alındığında yeterli glisemik kontrol sağlanamayan ve tek başına diyet ve egzersiz ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan tedavi almamış tip 2 diyabeti olan hastalarda araştırılmıştır. Günde bir kez saksagliptin 5 mg ile tedavi, metformin ile kombinasyonda (ilk veya ek tedavi) plasebo ile karşılaştırıldığında hemoglobin A1c (HbA1c), açlık plazma glukoz (APG) ve postprandiyal glukozda (PPG) klinik olarak ilişkili ve istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Cinsiyet, yaş, ırk ve başlangıç vücut kütle indeksi (BMI) gibi alt gruplarda A1c'de azalmalar gözlenmiştir. Metformin ile kombine olarak saksagliptin verilen tedavi gruplarındaki kilo kaybı, tek başına metformin tedavisi alanlarda görülene benzerdir. Saksagliptin ve metformin ile tedavi, tek başına metformin tedavisi ile karşılaştırıldığında açlık serum lipidlerinde başlangıca göre anlamlı değişikliklerle ilişkilendirilmemektedir.

Metformin tedavisine ek olarak saksagliptin

Tek başına metformin ile tedavide yeterli glisemik kontrol (HbA1c %7-10) sağlanamayan hastalarda saksagliptin ile kombinasyonun etkililiğini ve güvenliğini değerlendirmek için 24 haftalık plasebo kontrollü metformin tedavisine ilave tedavi düzenlenmiştir. Plasebo (n=175) ile kıyaslandığında saksagliptin (n=186) HbA1c, APG ve PPG'de anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Saksagliptin 5 mg ve metformin tedavisini takiben, HbA1c, PPG ve AKŞ'deki

iyileşmeler 102. haftaya kadar devam etmiştir. Saksagliptin 5 mg artı metformin (n=31) kombinasyonu için HbA1c değişimi, plasebo artı metformin grubu (n=15) ile karşılaştırıldığında 102. haftada - %0.8'dir.

Metformin tedavisine ek olarak, günde iki kez saksagliptin

Tek başına metformin ile tedavide yeterli glisemik kontrol (HbA1c %7-10) sağlanamayan hastalarda günde iki kez saksagliptin 2.5 mg ile kombinasyonun etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek için 12 haftalık plasebo kontrollü metformin tedavisine ilave tedavi düzenlenmiştir. 12 hafta sonra, saksagliptin grubunda (n=74) plasebo grubu (n=86) ile karşılaştırıldığında HbA1c ortalamasında başlangıca göre daha büyük bir düşüş (sırasıyla - % 0.6'ya karşı - %0.2, - %0.34'lük fark, saksagliptin grubu için ortalama HbA1c başlangıç düzeyinden %7.9 ve plasebo grubu için %8.0) gözlenmiştir. APG'de daha büyük bir düşüş (- 13.73 mg/dL'ye karşı -4.22 mg/dL) gözlenmiş; fakat istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır (p=0.12, %95 GA [-21.68; 2.66]).

Metformine eklenen sülfonilüreye kıyasla metformine eklenen saksagliptin

Tek başına metformin ile tedavide yeterli glisemik kontrol (HbA1c %6.5-%10) sağlanamayan 858 hastada, sülfonilüre (glipizid, 5 mg gerektiğinde 20 mg'a kadar titre edilmiştir; ortalama doz 15 mg'dır) ile metformin (430 hasta) kombinasyonuna kıyasla saksagliptin 5 mg ile metformin (428 hasta) kombinasyonunun etkililiği ve güvenliliğini değerlendirmek için 52 haftalık bir çalışma yapılmıştır. Her bir tedavi grubunda ortalama metformin dozu yaklaşık 1900 mg'dır. 52 hafta sonra, saksagliptin ve glipizid gruplarında protokole göre analizde HbA1c'de başlangıca göre ortalama düşüşler benzerdir (%0.7'ye karşı - %0.8, ortalama başlangıç HbA1c değeri her iki grup için %7.5'tir). Tedaviye niyet analizi de tutarlı bulgular göstermiştir. APG'deki düşüş saksagliptin grubunda bir miktar daha azdır ve çalışmanın ilk 24 haftasında APG kriterlerine göre etkililik görülmemesi nedeniyle çalışmadan ayrılan daha fazla hasta olmuştur (%3.5'e karşı %1.2). Saksagliptin kullanımı sonrasında hipoglisemi görülen hastaların oranı da anlamlı şekilde daha düşük olup, saksagliptin ile %3 (13 denekte 19 olay) olan bu oran glipizid ile %36.3'tür (156 hastada 750 olay). Saksagliptin ile tedavi edilen hastalarda glipizid uygulanan hastalardaki kilo artışına kıyasla başlangıca göre vücut ağırlığında anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (-1.1 kg'a karşı +1.1 kg).

Metformine eklenen sitagliptine kıyasla metformine eklenen saksagliptin

Tek başına metformin ile tedavide yeterli glisemik kontrol sağlanamayan 801 hastada, sitagliptin 100 mg ile metformin (398 hasta) kombinasyonuna kıyasla saksagliptin 5 mg ile metformin (403 hasta) kombinasyonunun etkililiği ve güvenliliğini değerlendirmek için 18 haftalık bir çalışma yapılmıştır. 18 hafta sonra, saksagliptin hem protokole göre hem de tam analiz gruplarında HbA1c'deki başlangıca göre ortalama azalmalar yönünden sitagliptinden farklı değildir. Primer protokole göre analizde saksagliptin ve sitagliptin için başlangıca göre HbA1c'deki düşüşler sırasıyla - %0.5 (ortalama ve medyan) ve - %0.6'dır (ortalama ve medyan). Onaylayıcı tam analiz grubunda, medyan azalma her iki grup için - %0.5 iken, ortalama azalma saksagliptin ve sitagliptin için sırasıyla - %0.4 ve - %0.6'dır.

İlk tedavi olarak saksagliptinin metformin ile kombinasyonu

Yeterli glisemik kontrol sağlanamayan ve tedavi almamış hastaların (HbA1c %8-12) tedavisinde ilk kombinasyon tedavisi olarak saksagliptin 5 mg ile metforminin etkililiği ve güvenliliğini değerlendirmek için 24 haftalık bir çalışma düzenlenmiştir. Saksagliptin 5 mg'ın metformin ile ilk kombinasyon tedavisi, ilk tedavi olarak tek başına saksagliptin (n=317) ya da tek başına metformin (n=313) ile karşılaştırıldığında HbA1c, APG ve PPG'de anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Değerlendirilen tüm alt gruplarda, başlangıçtan 24. haftaya

kadar HbA1c'de başlangıç HbA1c değerleri ile tanımlanan azalmalar görülmüş olup, başlangıç HbA1c'si $\geq\%10$ olan hastalarda daha fazla düşüş görülmüştür (bkz. Tablo 1). Saksagliptin 5 mg'ın metformin ile ilk tedavisini takiben HbA1c, PPG ve APG'deki iyileşmeler 76. haftaya kadar devam etmiştir. Saksagliptin 5 mg ve metformin (n=177) için HbA1c değişimi, plasebo ve metformin grubu (n=147) ile karşılaştırıldığında 76. haftada -%0.5'tir.

İnsülin tedavisine ek olarak (metforminli veya metforminsiz) saksagliptin

Tek başına insülin (n=141) veya insülinle kombine olarak sabit bir doz metformin alan (n=314), yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda (HbA1c $\geq\%7.5$ ve $\leq\%11$), sabit bir doz insülin (ortalama başlangıç: 54.2 ünite) ile kombine olarak alınan saksagliptinin etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmeye yönelik 24 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmaya toplam 455 tip 2 diyabet hastası katılmıştır. Metforminli veya metforminsiz insüline ek olarak alınan 5 mg saksagliptin, metforminli veya metforminsiz insüline ek olarak alınan plasebo ile karşılaştırıldığında, 24 hafta sonra HbA1c ve PPG'de anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Metformin kullanımı ne olursa olsun (her iki alt grup için -%0.4) insüline ilave olarak 5 mg saksagliptin alan hastalarda plaseboya karşı benzer HbA1c düşüşleri sağlanmıştır. Metforminli veya metforminsiz insülin grubuna ilave olarak alınan plasebo ile karşılaştırıldığında, insülin grubuna ilave olarak alınan saksagliptinde, başlangıç HbA1c'de iyileşmeler 52. haftaya kadar sürdürülmüştür. 52. haftada, saksagliptin grubu için (n=244) HbA1c değişimi, plasebo (n=124) ile karşılaştırıldığında -%0.4'tür.

Metformin ve sülfonilüre ile saksagliptin ilave kombinasyon tedavisi

Yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda (HbA1C $\geq\%7$ ve $\leq\%10$), metformin ve sülfonilüre (SU) ile kombine olarak alınan saksagliptinin (günde bir kere 5 mg) etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmeye yönelik 24 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmaya toplam 257 tip 2 diyabet hastası katılmıştır. Saksagliptin (n=127), plasebo (n=128) ile karşılaştırıldığında HbA1c ve PPG'de anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. 24. haftada, saksagliptin için HbA1c değişimi, plasebo ile karşılaştırıldığında -%0.7'dir.

Tablo 1 Saksagliptin ve metforminin plasebo kontrollü, kombinasyon tedavi çalışmalarında ana etkililik sonuçları

	Ortalama başlangıç HbA1c (%)	Başlangıç HbA1c (%)’den ortalama değişim¹	HbA1c’de (%) plasebo - düzeltilmiş ortalama değişim (%95 GA)
METFORMİN İLE EK/İLK KOMBİNASYON ÇALIŞMALARI			
24 hafta			
Metformine ilave günlük saksagliptin 5 mg; Çalışma CV181014 (n=186)	8.1	-0.7	-0.8 (-1.0, -0.6) ²
Metformin ile ilk kombinasyon günlük saksagliptin 5 mg; Çalışma CV181039 ³ :			
Genel popülasyon (n=306)	9.4	-2.5	-0.5 (-0.7, -0.4) ⁴
Başlangıç HbA1c ≥%10 katmanı (n=107)	10.8	-3.3	-0.6 (-0.9, -0.3) ⁵
12 hafta			
Metformine ilave günde iki kez saksagliptin 2.5 mg; Çalışma CV181080 (n=74)	7.9	-0.6	-0.3 (-0.6, -0.1) ⁶
İLAVE TEDAVİLER İLE EK/KOMBİNASYON ÇALIŞMALARI			
İnsüline ilave (+/- metformin)			
Günlük saksagliptin 5 mg, Çalışma CV181057:			
Genel popülasyon (n=300)	8.7	-0.7	-0.4 (-0.6, -0.2) ²
24 hafta			
Metformin ve sülfonilüreye ilave günlük saksagliptin 5 mg; Çalışma D1680L00006 (n=257)	8.4	-0.7	-0.7 (-0.9, -0.5) ²

n=randomize edilmiş hastalar

¹ başlangıç değeri için, ayarlanmış başlangıçtan ayarlanmış ortalama değişim (ANCOVA).

² plasebo ile karşılaştırıldığında p<0.0001.

³ metformin tolere edildiğinde 500 mg ila 2000 mg günlük doza üst titre edilmiştir.

⁴ ortalama HbA1c değişimi, saksagliptin 5 mg + metformin ve tek başına metformin grupları arasındaki farktır (p<0.0001).

⁵ ortalama HbA1c değişimi, saksagliptin 5 mg + metformin ve tek başına metformin grupları arasındaki farktır.

⁶ p-değeri=0.0063 (grup karşılaştırmaları arasında α=0.05’te anlamlı)

Metformin

Prospektif randomize UKPDS çalışması (UK Prospektif Diyabet Çalışması), uzun dönem yoğun kan glukozu kontrolünün tip 2 diyabetteki yararını göstermiştir. Tek başına diyetin yetersiz olmasının ardından metformin ile tedavi edilen fazla kilolu hastalardan elde edilen sonuçların analizi şunları göstermiştir:

- tek başına diyet (43.3 olay/1,000 hasta yılı), p=0.0023 ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi gruplarına (40.1 olay/1,000 hasta yılı), p=0.0034 karşı metformin grubunda tüm

- diyabete bağlı komplikasyonların mutlak riskinde anlamlı bir azalma (29.8 olay/1,000 hasta yılı);
- diyabete bağlı mortalite mutlak riskinde anlamlı bir azalma: metformin 7.5 olay/1,000 hasta yılı, tek başına diyet 12.7 olay/1,000 hasta yılı, $p=0.017$;
 - genel mortalite mutlak riskinde anlamlı bir azalma: metformin 13.5 olay/1,000 hasta yılına karşı tek başına diyet 20.6 olay/1,000 hasta yılı ($p=0.011$) ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi grupları 18.9 olay/1,000 hasta yılı ($p=0.021$);
 - miyokart infarktüsü mutlak riskinde anlamlı bir azalma: metformin 11 olay/1,000 hasta yılı, tek başına diyet 18 olay/1,000 hasta yılı ($p=0.01$).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Sağlıklı bireylerle yapılan biyoedeğerlik çalışmalarından elde edilen bulgular, KOMBOGLYZE kombinasyon tabletlerin ayrı tabletler halinde birlikte uygulanan saksagliptin ve metformin hidroklorürün ilgili dozları ile eşdeğer olduğunu göstermektedir.

Aşağıdaki ifadeler KOMBOGLYZE'nin her bir etkin maddesinin farmakokinetik özelliklerini yansıtmaktadır.

Saksagliptin

Saksagliptin ve majör metabolitinin farmakokinetiği, sağlıklı gönüllülerde ve tip 2 diyabeti olan hastalarda benzerdir.

Emilim:

Saksagliptin ve majör metabolitinin maksimum plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) sırasıyla 2 ve 4 saat içinde ulaşmak suretiyle, saksagliptin açlık durumunda oral uygulamadan sonra hızlı emilim göstermiştir. Saksagliptinin ve majör metabolitinin C_{maks} ve Eğri Altı Alan (EAA) değerleri saksagliptin dozundaki artışla orantılı olarak artmıştır ve bu orantılı artış 400 mg'a kadar devam etmiştir. Sağlıklı deneklere saksagliptin 5 mg'ın tek bir oral dozunun uygulamasının ardından, saksagliptin ve majör metaboliti için ortalama plazma EAA değerleri sırasıyla 78 ng·sa/mL ve 214 ng·sa/mL olarak belirlenmiştir. Bununla ilgili olarak plazma C_{maks} değerleri sırasıyla 24 ng/mL ve 47 ng/mL olarak belirlenmiştir. Saksagliptinin C_{maks} 'ı ve EAA'sı için denek içi varyasyon katsayısı %12'den düşük bulunmuştur.

Saksagliptinin oral uygulamasından en az 24 saat sonra saksagliptin ile plazma DPP-4 aktivitesinin inhibisyonu, yüksek potens, yüksek afinite ve aktif bölgeye uzun süren bağlanmasından kaynaklanmaktadır.

Yemeklerle etkileşim

Yemek sağlıklı deneklerde saksagliptin farmakokinetiği üzerine göreceli olarak az miktarda etki göstermiştir. Açlık durumu ile karşılaştırıldığında, yemek (yüksek yağ içerikli bir öğün) ile yapılan uygulama saksagliptin C_{maks} 'ında hiçbir değişime yol amazken, EAA'da %27 oranında bir artışa yol açmıştır. Saksagliptin için C_{maks} 'a ulaşma zamanı (t_{maks}) açlık durumuna göre yemek ile yaklaşık 0.5 saat artmıştır. Bu değişimler klinik açıdan anlamlı olarak kabul edilmemiştir.

Dağılım:

İnsan serumunda saksagliptinin ve majör metabolitinin *in vitro* protein bağlaması ihmal edilebilir düzeydedir. Dolayısıyla, çeşitli hastalık durumlarında (örn., böbrek veya karaciğer

yetmezliğinde) gözlenen kan protein düzeylerindeki değişimlerin saksagliptin dağılımını etkilemesi beklenmemektedir.

Biyotransformasyon:

Saksagliptin biyotransformasyonu öncelikle sitokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5) aracılığıyla gerçekleşmektedir. Saksagliptinin majör metaboliti de saksagliptinin yarısı kadar bir güce sahip, seçici, geri dönüşümlü, yarışmalı bir DPP-4 inhibitörüdür.

Eliminasyon:

Saksagliptin ve majör metaboliti için ortalama plazma terminal yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) değerleri sırasıyla 2.5 ve 3.1 saat ve plazma DPP-4 inhibisyonu için ortalama $t_{1/2}$ değeri 26.9 saattir. Saksagliptin hem renal hem de hepatik yollarla elimine edilmektedir. Tek bir 50 mg'lık ^{14}C -saksagliptin dozunun ardından, dozun %24'ü, %36'sı ve %75'i sırasıyla saksagliptin, majör metabolit ve total radyoaktivite olarak idrarla atılmıştır. Saksagliptinin ortalama renal klerensi (230 mL/dak) bir miktar aktif renal atılımı düşündürecek şekilde beklenen ortalama glomerüler filtrasyon hızından (120 mL/dak) daha büyük bulunmuştur. Majör metabolit için, renal klerens değerleri beklenen glomerüler filtrasyon hızı ile benzer bulunmuştur. Uygulanan radyoaktivitenin toplam %22'si gastrointestinal sistemden emilmeyen tıbbi ürün ve/veya safraya atılan saksagliptin dozunun fraksiyonunu temsil eden şekilde dışkıda geri kazanılmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Saksagliptin ve majör metabolitinin C_{maks} ve EAA değerleri saksagliptin dozuna bağlı olarak orantısız artar. Tekrarlanan günde tek doz tedavi ile herhangi bir doz düzeyinde ne saksagliptin ne de majör metabolitinin fark edilir birikimi gözlenmiştir. Günde tek doz 2.5 mg ila 400 mg doz aralığında saksagliptin ile 14 günlük tedavide saksagliptin ve majör metabolitinin klerensinin doza ve zamana bağlılığı gözlenmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Normal böbrek fonksiyonu olan deneklere karşı çeşitli derecelerde kronik böbrek yetmezliği olan deneklerde 10 mg'lık saksagliptinin farmakokinetiğini değerlendirmek amacıyla tek doz, açık etiketli bir çalışma yürütülmüştür. Hafif (>50 ila ≤ 80 mL/dak), orta (≥ 30 ila ≤ 50 mL/dak) veya ağır (19-30 mL/dak) böbrek yetmezliği olan deneklerde saksagliptin maruziyetleri normal böbrek fonksiyonu (>80 mL/dak) olan deneklerde gözlenenden sırasıyla 1.2 , 1.4 ve 2.1 kat daha yüksektir ve BMS-510849 maruziyetleri sırasıyla 1.7 , 2.9 ve 4.5 kat daha yüksektir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif (Child-Pugh A Sınıfı), orta (Child-Pugh B Sınıfı) veya ağır (Child-Pugh C Sınıfı) derecede karaciğer yetmezliği olan deneklerde saksagliptin maruziyetleri sağlıklı deneklerde gözlenenden sırasıyla 1.1, 1.4 ve 1.8 kat daha yüksektir ve BMS-510849 maruziyetleri sırasıyla %22, %7 ve %33 daha düşüktür.

Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş):

Yaşlı hastalarda (65-80 yaş) genç hastalara kıyasla (18-40 yaş) saksagliptin EAA'sı yaklaşık %60 daha yüksektir. Bu durum klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir; dolayısıyla sadece yaş temel alınarak KOMBOGLYZE için herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

75 yaş ve üzeri hastalarda saksagliptin ile deneyim çok sınırlıdır ve bu popülasyon tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

Metformin

Emilim:

Oral metforminin alımından sonra t_{max} 'a 2.5 saat içinde ulaşılır. Sağlıklı bireylerde metformin 500 mg tabletin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %50-60'tır. Oral alınan dozdan sonra, dışkıda tespit edilen emilmemiş fraksiyon %20-30'dur.

Oral uygulamanın ardından, metforminin emilimi doyurulabilir ve tam değildir. Önerilen metformin dozlarında ve önerilen doz şeması uygulandığında kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 24-48 saatte erişilir ve genellikle 1 $\mu\text{g/mL}$ 'den küçüktür. Kontrollü klinik çalışmalarda, maksimum metformin plazma konsantrasyonları (C_{max}), maksimum dozlarda dahi 4 $\mu\text{g/mL}$ 'yi geçmez.

Yemeklerle etkileşim

Yiyecekler metforminin emilimini azaltır ve bir miktar geciktirir. Yiyecekler ile metformin 850 mg doz uygulamasını takiben ilacın plazma doruk konsantrasyonunda %40 azalma, EAA'sında %25 düşüş ve plazma doruk konsantrasyonuna erişimde 35 dakika uzama görülmüştür. Bu düşüşün klinik anlamı bilinmemektedir.

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma ihmal edilebilir. Metformin eritrositlerin içinde dağılır. Kan doruk konsantrasyonu, plazma doruk konsantrasyonundan düşüktür ve yaklaşık olarak aynı zamanda görülür. Kırmızı kan hücreleri dağılımın daha çok ikinci kompartmanını oluşturur. Ortalama dağılım hacmi (V_d) 63-276 L arasında değişir.

Biyotransformasyon:

Metformin idrarla değişmeden atılır. İnsanlarda metaboliti belirlenmemiştir.

Eliminasyon:

Metforminin renal klerensi >400 mL/dakikadır. Bu durum metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla elimine edildiğini göstermektedir. Oral dozu takiben ilacın terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 6.5 saattir. Böbrek fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda, kreatinin oranına bağlı olarak renal klerens azalır ve bu nedenle eliminasyon yarılanma ömrü uzar. Bu durum metforminin plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı varsayılmaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Saksagliptin ile metforminin birlikte uygulanması

Köpekler üzerinde yapılan 3 aylık bir çalışma ve sıçanlar ile tavşanlar üzerinde yapılan embriyonal/fetal gelişim çalışmaları saksagliptin ve metformin kombinasyonu kullanılarak yürütülmüştür.

Organogenez periyodu sırasında gebe sıçanlara ve tavşanlara eşzamanlı uygulanan saksagliptin ve metformin, maksimum önerilen insan dozlarının (ÖİD; 5 mg saksagliptin ve

2000 mg metformin) sırasıyla sıçanlarda 100 katı ve 10 katına kadar ve tavşanlarda ÖİD'lerin 249 ve 1.1 katı sistemik maruziyet (EAA) oluşturacak dozlarda test edildiğinde, her iki türde de embriyöetal ya da teratojenik etki göstermemiştir. Sıçanlarda minör gelişimsel toksisite, gecikmiş kemikleşme (dalgalı kaburga) insidansında artış ile sınırlıdır; bununla ilişkili maternal toksisite gebeliğin 13. gününden 18. güne kadar %5-6 ağırlık kaybı ve maternal yemek tüketiminde ilgili azalmalarla sınırlıdır. Tavşanlarda eş zamanlı uygulama pek çok anne hayvanda tolere edilememiş olup ölüme, can çekişmeye veya düşüğe neden olmuştur. Buna karşılık, değerlendirilebilir yavruları ile hayatta kalmış anne hayvanlar arasında, maternal toksisite gebeliğin 21 ila 29. günlerinde vücut ağırlığındaki marjinal düşüşlerle sınırlıdır; bu yavrularda ilişkili gelişimsel toksisite, fetal vücut ağırlığında %7 azalma ve fetal hiyoidde düşük insidanslı gecikmiş kemikleşmeyle sınırlıdır.

Saksagliptin ve metformin kombinasyonu ile köpeklerde 3 aylık bir çalışma yapılmıştır. Saksagliptin ve metformin için sırasıyla ÖİD'nin 68 ve 1.5 katı EAA maruziyetlerinde kombinasyon toksisitesi gözlenmemiştir.

Karsinojeniz, mutajenez veya fertilitte bozukluklarını değerlendirmek için KOMBOGLYZE içeriğindeki ürünlerin kombinasyonu ile herhangi bir hayvan çalışması yapılmamıştır. Aşağıdaki verilerde saksagliptin ve metforminin ayrı ayrı araştırıldığı çalışmaların bulguları esas alınmıştır.

Saksagliptin

Saksagliptin sinomolgus maymunlarında ≥ 3 mg/kg/gün dozlarda, ekstremitelerde (kuyruk, parmaklar, skrotum ve/veya burun) geri dönüşümlü deri lezyonlarına (kabuklanma, ülserleşme ve nekroz) neden olmuştur. Günde 5 mg önerilen insan dozunda (ÖİD) saksagliptin ve majör metabolitinin lezyonlar için etki oluşturmayan düzeyi (EOD) sırasıyla insan maruziyetinin 1 ve 2 katıdır.

Deri lezyonlarının klinik ilişkisi bilinmemektedir; fakat maymunlarda gözlenen deri lezyonları ile klinik bağlantı, saksagliptinin insanlar ile yapılan klinik çalışmalarında gözlenmemiştir.

ÖİD'nin 7 katından başlayan maruziyetlerde test edilen tüm türlerde dalakta, lenf düğümünde ve kemik iliğinde herhangi bir advers sekel bırakmaksızın minimal, ilerleyici olmayan lenfoid hiperplaziye ilişkin bağışıklıkla ilgili bulgular tespit edilmiştir.

Saksagliptin ÖİD'de, saksagliptin ve majör metaboliti için insan maruziyetinin sırasıyla 4 ve 2 katı yüksek, etkili olmayan dozlarda köpeklerde kanlı/mukuslu dışkı ve enteropati gibi gastrointestinal toksisite oluşturmuştur.

Saksagliptin *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda geleneksel genotoksisite serisinde genotoksik değildir. Farelerle ve sıçanlarla yapılan iki yıllık karsinojenisite analizlerinde karsinojenik potansiyel gözlenmemiştir.

Toksisitenin açık belirtilerinin olduğu yüksek dozlarda erkek ve dişi sıçanlarda fertilitte üzerinde etkiler gözlenmiştir. Sıçanlarda veya tavşanlarda değerlendirilen hiçbir dozda saksagliptin teratojenik değildir. Sıçanlarda yüksek dozlarda saksagliptin fetal pelviste kemikleşmede azalmaya (bir gelişme geriliği) ve ÖİD'de saksagliptin ve majör metaboliti için etki oluşturmayan düzeyi sırasıyla insan maruziyetinin 303 ve 30 katı ile fetal vücut ağırlığında azalmaya (maternal toksisite varlığında) sebep olmuştur. Tavşanlarda

saksagliptinin etkisi sadece maternal toksik dozlarda (ÖİD’de saksagliptin ve majör metaboliti için etki oluşturmeyen düzeyi sırasıyla insan maruziyetinin 158 ve 224 katı) minör iskelet değişimleri ile sınırlıdır. Sıçanlarda yapılan pre- ve postnatal gelişim çalışmalarında saksagliptin, ÖİD’de saksagliptin ve majör metaboliti için etki oluşturmeyen düzeyi sırasıyla insan maruziyetinin 488 ve 45 katı ile maternal toksik dozlarda yavrularda ağırlık azalmasına sebep olmuştur. Dişilerde ve erkeklerde vücut ağırlıkları üzerindeki etkiler sırasıyla doğum sonrası 92. ve 120. güne kadar not edilmiştir.

Metformin

Metformin için güvenlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksitesi, genotoksite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksitesine dayalı klinik çalışmalardan elde edilen prelinik hayvan çalışmalarının verileri, insanlara yönelik belirgin bir tehlike ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon
Magnezyum stearat
Polivinil alkol
Polietilen glikol 3350
Titanyum dioksit (E171)
Talk (E553b)
Kırmızı demir oksit (E172)
Sarı demir oksit (E172)
Şellak
İndigo karmin alüminyum lak (E132)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

30 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C’ nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

56 tabletlik, Alu/Alu blister.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San.ve Tic.Ltd.Şti.
Büyükdere Cad.Yapı Kredi Plaza B Blok Kat 3-4
Levent 34330 - İstanbul
Tel: 0212 317 23 00
Faks: 0212 317 24 05

8. RUHSAT NUMARASI

2015/84

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.02.2015
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ