



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/68074/2013  
EMA/H/C/002059

## Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit

---

# Komboglyze

## Saxagliptin / Metformin

Dies ist eine Zusammenfassung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) für Komboglyze. Hierin wird erläutert, wie der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) das Arzneimittel beurteilt hat, um zu seinem befürwortenden Gutachten zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und seinen Empfehlungen zu den Anwendungsbedingungen für Komboglyze zu gelangen.

### **Was ist Komboglyze?**

Komboglyze ist ein Arzneimittel, das die Wirkstoffe Saxagliptin und Metformin enthält. Es ist als Tabletten (2,5 mg / 850 mg oder 2,5 mg / 1 000 mg) erhältlich.

### **Wofür wird Komboglyze angewendet?**

Komboglyze wird zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes zur Verbesserung der Kontrolle der Blutglukosespiegel (Blutzuckerspiegel) angewendet. Es wird ergänzend zu einer Diät und körperlicher Bewegung wie folgt angewendet:

- bei Patienten, deren Blutglukosespiegel mit Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist;
- bei Patienten, die bereits mit Saxagliptin and Metformin als separate Tabletten behandelt werden;
- in Kombination mit Insulin bei Patienten, deren Blutglukosespiegel mit Insulin und Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist;
- in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutglukosespiegel mit den höchstmöglichen Dosen einer Kombinationsbehandlung aus Metformin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert ist.

Das Arzneimittel ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich.



## Wie wird Komboglyze angewendet?

Komboglyze wird als eine Tablette zweimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen. Die anzuwendende Tablettenstärke richtet sich danach, in welcher Dosierung der Patient vorher die anderen Arzneimittel gegen Diabetes eingenommen hat. Patienten, die mit Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen eine Behandlung mit Komboglyze begonnen wird, sollten mit der Einnahme der gewohnten Dosis Metformin fortfahren. Patienten, die mit separaten Saxagliptin- und Metformin-Tabletten bereits ausreichend kontrolliert sind und auf Komboglyze umgestellt werden, sollten die Tablette erhalten, die dieselben Komponentendosen enthält. Wird Komboglyze mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff angewendet, muss die Dosis des Insulins bzw. des Sulfonylharnstoffes möglicherweise herabgesetzt werden, um das Risiko einer Hypoglykämie (niedriger Blutzuckerspiegel) zu senken.

## Wie wirkt Komboglyze?

Typ 2-Diabetes ist eine Erkrankung, bei der die Bauchspeicheldrüse nicht genügend Insulin produziert, um den Glukosespiegel im Blut zu regulieren, oder bei der der Körper Insulin nicht wirksam nutzen kann. Die Wirkstoffe in Komboglyze, Saxagliptin und Metformin, haben jeweils einen anderen Wirkmechanismus, um dazu beizutragen, den Blutglukosespiegel zu senken und den Typ 2-Diabetes zu kontrollieren.

Saxagliptin hemmt die Dipeptidylpeptidase 4 (DPP4). Seine Wirkung beruht darauf, dass er den Abbau der sogenannten „Inkretin“-Hormone im Körper blockiert. Diese Hormone werden nach einer Mahlzeit freigesetzt und regen die Bauchspeicheldrüse zur Insulinproduktion an. Durch Erhöhung der Konzentration von Inkretin-Hormonen im Blut regt Saxagliptin die Bauchspeicheldrüse an, mehr Insulin zu bilden, wenn der Blutglukosespiegel hoch ist. Bei niedrigem Blutglukosespiegel wirkt Saxagliptin nicht. Zusätzlich vermindert Saxagliptin die Glukosebildung in der Leber durch den Anstieg des Insulinspiegels und indem es den Spiegel des Hormons Glukagon senkt. Saxagliptin ist seit 2009 in der EU als Onglyza zugelassen.

Metformin wirkt in erster Linie durch Hemmung der Blutglukosebildung und durch Reduzierung der Resorption von Glukose im Darm. Metformin ist seit den 1950er Jahren in der EU erhältlich.

Als Resultat der Gabe der beiden Wirkstoffe wird der Blutglukosespiegel reduziert, was dazu beiträgt, den Typ 2-Diabetes zu kontrollieren.

## Wie wurde Komboglyze untersucht?

In einer Studie wurden die Wirkungen von Saxagliptin als Ergänzung zu Metformin bei 160 Patienten untersucht. In weiteren fünf Studien wurden die Wirkungen von Saxagliptin allein oder in Kombination mit Metformin entweder mit Placebo (einer Scheinbehandlung) oder einem anderen Arzneimittel (Sulfonylharnstoff oder Sitagliptin) bei mehr als 4 000 Patienten verglichen. In einer Studie mit 455 Patienten wurde Saxagliptin mit Placebo als Ergänzung zu Insulin, mit oder ohne Metformin, verglichen; in der achten Studie (mit 257 Patienten) wurde Saxagliptin mit Placebo als Ergänzung zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff verglichen.

Der Hauptindikator für die Wirksamkeit war in allen Studien die Änderung der Konzentrationen des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c-Spiegel), d. h. des Anteils in Prozent von Hämoglobin im Blut, an das Glukose gebunden hat. HbA1c zeigt an, wie gut der Blutzucker eingestellt ist.

Das Unternehmen legte außerdem die Ergebnisse einer Studie mit 32 gesunden Personen vor, in der die Konzentrationen von Saxagliptin im Blut bei Anwendung des Arzneimittels in einer Dosis von 2,5 mg zweimal täglich im Vergleich zu 5 mg einmal täglich untersucht wurden.

## **Welchen Nutzen hat Komboglyze in diesen Studien gezeigt?**

Kombinationen aus Saxagliptin und Metformin wie in Komboglyze erwiesen sich bei der Senkung des Blutglukosespiegels als wirksam.

In der Studie mit 160 Patienten wurde der HbA1c-Spiegel bei den Patienten, die Saxagliptin zusammen mit Metformin einnahmen, um 0,6 % gesenkt, verglichen mit 0,2 % bei den Patienten, die Placebo und Metformin einnahmen. Die fünf Studien zu den Wirkungen von Saxagliptin allein oder in Kombination mit Metformin zeigten ebenfalls, dass Saxagliptin als Ergänzung zu Metformin bei der Senkung der HbA1c-Spiegel wirksam war.

In der Studie, in der Saxagliptin zusätzlich zu Insulin (mit oder ohne Metformin) eingenommen wurde, fiel der HbA1c-Spiegel um rund 0,7 %, verglichen mit rund 0,3 % bei den Patienten, die Placebo einnahmen.

In der achten Studie wurde bei Patienten, die eine Tripletherapie mit Saxagliptin, Metformin und einem Sulfonylharnstoff erhielten, eine Senkung von 0,7 % festgestellt, im Vergleich zu 0,1 % bei den Patienten, die Placebo anstelle von Saxagliptin einnahmen.

Aus der Studie bei gesunden Probanden ging hervor, dass die Wirkstoffkonzentration im Blut über einen Zeitraum von 24 Stunden bei Einnahme von 2,5 mg Saxagliptin zweimal täglich genauso hoch ist wie bei Einnahme von 5 mg einmal täglich.

## **Welches Risiko ist mit Komboglyze verbunden?**

Sehr häufige Nebenwirkungen von Saxagliptin in Kombination mit Metformin (beobachtet bei 1 bis 10 von 100 Patienten) sind Infektionen der oberen Atemwege (Erkältung), Infektion der Harnwege (Infektion der harnleitenden Strukturen wie etwa der Blase), Gastroenteritis (Durchfall und Erbrechen), Sinusitis (Nebenhöhlenentzündung), Nasopharyngitis (Entzündung des Nasenrachenraums), Kopfschmerzen und Erbrechen. Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Saxagliptin und Metformin berichteten Nebenwirkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Komboglyze darf nicht bei Patienten angewendet werden, die überempfindlich (allergisch) gegen Saxagliptin und Metformin oder einen der sonstigen Bestandteile sind oder die schon einmal eine schwerwiegende allergische Reaktion auf einen DPP-4-Hemmer hatten. Es darf nicht bei Patienten mit diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma (gefährlicher Zustand, der bei Diabetikern auftreten kann), bei Patienten mit mittelschwer bis schwer reduzierter Nierenfunktion oder Patienten mit akuten (plötzlich aufgetretenen) Zuständen, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen können, bei Patienten mit akuter oder chronischer Krankheit, die eine Gewebhypoxie (unzureichende Sauerstoffversorgung von Gewebe) hervorrufen kann, beispielsweise Herzinsuffizienz oder Atembeschwerden, bei Patienten mit reduzierter Leberfunktion, Alkoholvergiftung oder Alkoholismus angewendet werden. Es darf nicht bei Frauen angewendet werden, die stillen.

## **Warum wurde Komboglyze zugelassen?**

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass Komboglyze bei Patienten, deren Blutglukosespiegel mit Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist, dazu beiträgt, den Blutglukosespiegel zu senken, während die Kombination aus Saxagliptin und Metformin in einer Tablette Patienten, die bereits beide Wirkstoffe einnehmen, helfen könnte, ihre Behandlung einzuhalten. Der CHMP war außerdem der Ansicht, dass die Kombination keine unerwarteten Nebenwirkungen verursacht. Daher gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass der Nutzen von Komboglyze gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erteilen.

## Weitere Informationen über Komboglyze

Am 24. November 2011 erteilte die Europäische Kommission eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Komboglyze in der gesamten Europäischen Union.

Den vollständigen Wortlaut des EPAR für Komboglyze finden Sie auf der Website der Agentur: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports). Wenn Sie weitere Informationen zur Behandlung mit Komboglyze benötigen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage (ebenfalls Teil des EPAR) oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Zusammenfassung wurde zuletzt im 02-2013 aktualisiert.