

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onglyza® 2,5 mg Filmtabletten
Onglyza® 5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Onglyza 2,5 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 2,5 mg Saxagliptin (als Hydrochlorid).

Onglyza 5 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 5 mg Saxagliptin (als Hydrochlorid).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 99 mg Lactose (als Monohydrat).

Onglyza enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Onglyza 2,5 mg Filmtabletten

Onglyza 2,5 mg Tabletten sind blassgelbe bis hellgelbe, bikonvexe, runde Filmtabletten mit dem Aufdruck „2,5“ auf der einen und „4214“ auf der anderen Seite in blauer Tinte.

Onglyza 5 mg Filmtabletten

Onglyza 5 mg Tabletten sind pinkfarbene, bikonvexe, runde Filmtabletten mit dem Aufdruck „5“ auf der einen und „4215“ auf der anderen Seite in blauer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Onglyza ist bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

- Als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist.
- In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich vorhandener Daten für verschiedene Kombinationen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Onglyza ist 5 mg einmal täglich. Wenn Onglyza in Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff angewendet wird, kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des Sulfonylharnstoffs erforderlich sein, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Saxagliptin in einer oralen Tripeltherapie mit Metformin und einem Thiazolidindion ist nicht belegt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung, die sich allein auf das Alter bezieht, wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitte 5.1 und 5.2).

Niereninsuffizienz

Für Patienten mit leichter Niereninsuffizienz oder für Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz, die eine GFR ≥ 45 ml/min haben, wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz, die eine GFR < 45 ml/min haben, und bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollte die Dosis auf 2,5 mg einmal täglich reduziert werden.

Onglyza wird für hämodialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (*end stage renal disease*, ESRD) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Da die Dosis, basierend auf der Nierenfunktion, auf 2,5 mg begrenzt werden sollte, wird eine Kontrolle der Nierenfunktion vor Beginn der Behandlung empfohlen, und danach sollten im Rahmen von Routineuntersuchungen weitere Kontrollen der Nierenfunktion in regelmäßigen Abständen stattfinden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberinsuffizienz

Für Patienten mit leichter oder mäßiger Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Saxagliptin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz angewendet werden und wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Onglyza bei Kindern von der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Tabletten können unabhängig von einer Mahlzeit zu jeder Tageszeit eingenommen werden. Die Tabletten dürfen nicht geteilt oder durchgeschnitten werden.

Wenn eine Dosis ausgelassen wird, sollte diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Die Einnahme der doppelten Dosis an einem Tag sollte vermieden werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder Vorgeschnitte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen irgendeinen Dipeptidylpeptidase-4-(DPP4)-Inhibitor, einschließlich einer anaphylaktischen Reaktion, anaphylaktischem Schock und Angioödem (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Onglyza sollte nicht zur Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Onglyza ist kein Ersatz für Insulin bei insulinpflichtigen Patienten.

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von DPP4-Inhibitoren wurde mit dem Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang gebracht.

Die Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden: persistierende, starke Abdominalschmerzen. Besteht Verdacht auf eine Pankreatitis, muss Onglyza abgesetzt werden. Wenn eine akute Pankreatitis bestätigt wird, darf die Behandlung mit Onglyza nicht wieder aufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung von Saxagliptin sind Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden.

Niereninsuffizienz

Für Patienten mit einer GFR < 45 ml/min beträgt die empfohlene Dosis 2,5 mg einmal täglich. Saxagliptin wird für die Anwendung bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) nicht empfohlen. Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird vor Beginn der Behandlung mit Onglyza empfohlen, und danach sollten im Rahmen von Routineuntersuchungen weitere Kontrollen in regelmäßigen Abständen stattfinden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberinsuffizienz

Saxagliptin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz angewendet werden und wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen Hypoglykämien verursachen

Sulfonylharnstoffe und Insulin sind bekannt dafür, Hypoglykämien auszulösen. Um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, kann es erforderlich sein, die Sulfonylharnstoff- oder Insulin-Dosis bei Kombination mit Onglyza zu reduzieren.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Onglyza darf nicht bei Patienten angewendet werden, die schon einmal eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion gegen einen Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP4) Inhibitor hatten (siehe Abschnitt 4.3).

Im Rahmen der Erfahrungen seit Markteinführung, einschließlich Spontanberichten und klinischen Studien, wurden folgende Nebenwirkungen während der Anwendung von Saxagliptin gemeldet: schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich einer anaphylaktischen Reaktion, anaphylaktischem Schock und Angioödem. Wenn eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion gegen Saxagliptin vermutet wird, muss Onglyza abgesetzt werden. Andere potenzielle Ursachen für das Ereignis sind zu bewerten und eine alternative Diabetes-Behandlung ist einzuleiten (siehe Abschnitt 4.8).

Hauterkrankungen

In nicht-klinischen toxikologischen Studien wurden ulzerative und nekrotisierende Hautläsionen an Extremitäten von Affen berichtet (siehe Abschnitt 5.3). In klinischen Studien wurde keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet. Nach Markteinführung wurde Hautausschlag in der DPP4-Inhibitor-Klasse beschrieben. Hautausschlag ist zudem als Nebenwirkung von Onglyza bekannt (siehe Abschnitt 4.8). Daher wird

eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung, Ulzera und Hautausschlag, wie es bei der Betreuung diabetischer Patienten Routine ist, empfohlen.

Bullöses Pemphigoid

Für die Anwendung von DPP-4-Inhibitoren, einschließlich Saxagliptin, wurden nach Markteinführung Fälle von bullösem Pemphigoid berichtet, die eine Hospitalisierung erforderlich machten. In den berichteten Fällen sprachen die Patienten typischerweise auf eine topische oder systemische immunsuppressive Behandlung sowie das Absetzen des DPP-4-Inhibitors an. Wenn ein Patient während der Behandlung mit Saxagliptin Blasen oder Erosionen entwickelt und ein bullöses Pemphigoid vermutet wird, sollte dieses Arzneimittel abgesetzt und erwogen werden, den Patienten für die Behandlung und Diagnose an einen Dermatologen zu überweisen (siehe Abschnitt 4.8).

Herzinsuffizienz

Erfahrungen bei Patienten der NYHA-Klassen III–IV sind noch immer limitiert. In der SAVOR-Studie wurde ein geringer Anstieg der Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz bei den mit Saxagliptin behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo beobachtet, obwohl ein kausaler Zusammenhang nicht festgestellt werden konnte (siehe Abschnitt 5.1). Eine Zusatzanalyse wies nicht auf einen unterschiedlichen Effekt bezüglich der NYHA-Klassen hin. Vorsicht ist geboten, wenn Onglyza bei Patienten angewendet wird, die bekannte Risikofaktoren für eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz haben, wie zum Beispiel Herzinsuffizienz oder mäßige bis schwere Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer Herzinsuffizienz informiert und angehalten werden, derartige Symptome umgehend zu berichten.

Arthralgie

In Bezug auf DPP4-Inhibitoren wurde nach Markteinführung über Gelenkschmerzen berichtet, die auch stark sein können (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten verspürten eine Linderung der Symptome nach Absetzen des Arzneimittels und bei einigen Patienten traten die Symptome bei erneuter Einnahme desselben oder eines anderen DPP4-Inhibitors wieder auf. Nach Beginn der Behandlung können die Symptome rasch oder erst nach einer längeren Behandlungsdauer einsetzen. Sollte sich ein Patient mit starken Gelenkschmerzen vorstellen, sollte die Weiterführung der Behandlung individuell beurteilt werden.

Immunsupprimierte Patienten

Immunsupprimierte Patienten, z. B. Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, oder Patienten, bei denen das humane Immunschwäche-syndrom diagnostiziert wurde, wurden im klinischen Programm von Onglyza nicht untersucht. Daher ist das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Saxagliptin bei diesen Patienten nicht bekannt.

Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren

Die Anwendung von CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenytoin, Phenytoin und Rifampicin kann die

blutzuckersenkende Wirkung von Onglyza reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose

Die Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die nachstehend beschriebenen klinischen Daten deuten darauf hin, dass das Risiko für klinisch relevante Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln gering ist.

Saxagliptin wird hauptsächlich über Cytochrom-P450 3A4/5 (CYP3A4/5) verstoffwechselt.

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und CYP3A4/5-Induktoren mit Ausnahme von Rifampicin (wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenytoin und Phenytoin) wurde nicht untersucht und kann zu erniedrigten Plasmakonzentrationen von Saxagliptin und einer erhöhten Konzentration seines Hauptmetaboliten führen. Die Blutzuckerkontrolle sollte sorgfältig bewertet werden, wenn Saxagliptin gleichzeitig mit starken CYP3A4/5-Induktoren angewendet wird.

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin mit dem mäßigen CYP3A4/5-Inhibitor Diltiazem erhöhte die C_{max} von Saxagliptin um 63 % bzw. die AUC um das 2,1-Fache. Die entsprechenden Werte für den aktiven Metaboliten wurden dabei um 44 % bzw. 34 % gesenkt.

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und dem starken CYP3A4/5-Inhibitor Ketoconazol erhöhte die C_{max} von Saxagliptin um 62 % bzw. die AUC um das 2,5-Fache. Die entsprechenden Werte für den aktiven Metaboliten wurden dabei um 95 % bzw. 88 % gesenkt.

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin mit dem starken CYP3A4/5-Induktor Rifampicin reduzierte die C_{max} von Saxagliptin um 53 % und die AUC um 76 %. Der Anteil des aktiven Metaboliten und die Hemmung der Plasma-DPP4-Aktivität wurden innerhalb des Dosierungsintervalls durch Rifampicin nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4).

In *in-vitro*-Studien wirkten Saxagliptin und sein Hauptmetabolit weder als Inhibitor von CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 bzw. 3A4 noch als Induktor von CYP1A2, 2B6, 2C9 bzw. 3A4. In Studien mit gesunden Probanden wurde weder die Pharmakokinetik von Saxagliptin noch die seines Hauptmetaboliten durch Metformin, Glibenclamid, Pioglitazon, Digoxin, Simvastatin, Omeprazol, Antazida oder Famotidin signifikant verändert. Weiterhin wurde die Pharmakokinetik von Metformin, Glibenclamid, Pioglitazon, Digoxin, Simvastatin, den wirksamen Bestandteilen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (Ethinylestradiol und Norgestimat), Diltiazem bzw. Ketocon-

azol durch Saxagliptin nicht signifikant verändert.

Die Auswirkungen von Rauchen, Diäten, pflanzlichen Mitteln und Alkoholgenuß auf die Pharmakokinetik von Saxagliptin wurden nicht explizit untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Saxagliptin wurde bei Schwangeren nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien haben bei hohen Dosen Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Onglyza sollte während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Ob Saxagliptin beim Menschen in die Muttermilch übertritt, ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien haben eine Ausscheidung von Saxagliptin und/oder Metabolit in die Milch gezeigt. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob mit dem Stillen aufgehört oder die Behandlung abgesetzt wird. Bei der Entscheidung muss der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Wirkung von Saxagliptin auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Wirkungen auf die Fertilität wurden bei hohen Dosen, die zu offensichtlichen Anzeichen von Toxizität führten (siehe Abschnitt 5.3), an männlichen und weiblichen Ratten beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Onglyza hat möglicherweise einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Beim Fahren oder beim Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass in Zusammenhang mit Saxagliptin in Studien über Schwindel berichtet wurde. Des Weiteren sollten Patienten auf das Risiko einer Hypoglykämie aufmerksam gemacht werden, wenn Onglyza in Kombination mit anderen Antidiabetika angewendet wird, die bekanntermaßen eine Hypoglykämie verursachen können (z. B. Insulin, Sulfonylharnstoffe).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In Placebo-kontrollierten Studien sind die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei $\geq 5\%$ der mit Onglyza 5 mg behandelten Patienten und häufiger als bei mit Placebo behandelten Patienten berichtet wurden, Infektionen der oberen Atemwege (7,7 %), Harnwegsinfektionen (6,8 %) und Kopfschmerzen (6,5 %).

4.148 Patienten mit Typ-2-Diabetes, darunter 3.021 mit Onglyza behandelte Patienten

ten, wurden zur Untersuchung der Wirkungen von Saxagliptin auf die Blutzuckerkontrolle in sechs doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien zu Sicherheit und Wirksamkeit randomisiert. In randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien (einschließlich Erfahrungen im Rahmen der Entwicklung und nach Markteinführung) wurden über 17.000 Typ-2-Diabetes-Patienten mit Onglyza behandelt.

In einer gepoolten Analyse von 1.681 Patienten mit Typ-2-Diabetes, darunter 882 mit Onglyza 5 mg behandelte Patienten, die in fünf doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien zur Untersuchung der Wirkungen von Saxagliptin auf die Blutzuckerkontrolle randomisiert wurden, wurde eine vergleichbare Gesamthäufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Patienten, die mit Saxagliptin 5 mg behandelt wurden, und bei Patienten, die Placebo erhielten, festgestellt. Die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen war bei Patienten, die mit Saxagliptin 5 mg behandelt wurden, höher als bei jenen, die Placebo erhielten (3,3 % im Vergleich zu 1,8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die bei $\geq 5\%$ der mit Saxagliptin 5 mg behandelten Patienten und häufiger als bei mit Placebo behandelten Patienten berichtet wurden, oder die, die bei $\geq 2\%$ der mit Saxagliptin 5 mg behandelten Patienten und die $\geq 1\%$ häufiger als bei mit Placebo behandelten Patienten im Rahmen einer gepoolten Analyse von fünf Studien zur Blutzuckerkontrolle plus einer weiteren aktiv-kontrollierten Studie zur initialen Kombination mit Metformin berichtet wurden, sind in Tabelle 1 auf Seite 4 aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Bei der Bewertung wurden folgende Häufigkeitsklassen zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Ergebnisse der SAVOR-Studie

Die SAVOR-Studie schloss 8.240 Patienten ein, die mit Onglyza 5 mg oder 2,5 mg einmal täglich behandelt wurden, sowie 8.173 Patienten, die Placebo erhielten. In dieser Studie war die Gesamthäufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Patienten, die mit Onglyza behandelt wurden, ähnlich der von Placebo (72,5 % bzw. 72,2 %).

Die Häufigkeit von gesicherten Pankreatis-Ereignissen betrug in der *Intent-to-Treat-Population* sowohl bei den Patienten, die mit Onglyza behandelt wurden, als auch bei den mit Placebo behandelten Patienten 0,3 %.

Die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen betrug sowohl bei den mit Onglyza als auch bei den mit Placebo behandelten Patienten 1,1 %.

Die Gesamthäufigkeit der berichteten Hypoglykämiefälle (aufgezeichnet in täglichen Patiententagebüchern) betrug 17,1 % bei den mit Onglyza behandelten Patienten und 14,8 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Während der Behandlung war der Prozentsatz an Patienten mit berichteten schweren Hypoglykämie-Ereignissen (definiert als Ereignis, bei dem Hilfe von einer anderen Person erforderlich war) in der Saxagliptin-Gruppe größer als in der Placebo-Gruppe (2,1 % bzw. 1,6 %). Das erhöhte Risiko der gesamten Hypoglykämiefälle sowie der schweren Hypoglykämiefälle, das in der mit Saxagliptin behandelten Gruppe beobachtet wurde, trat hauptsächlich bei Personen auf, die zu Studienbeginn mit Sulfonylharnstoff behandelt wurden. Es trat nicht bei Personen auf, die zu Studienbeginn mit einer Insulin- oder Metformin-Monotherapie behandelt wurden. Das erhöhte Risiko der gesamten und der schweren Hypoglykämiefälle wurde hauptsächlich bei Patienten mit einem HbA_{1c} -Ausgangswert $< 7\%$ beobachtet.

Über eine erniedrigte Lymphozytenanzahl wurde bei 0,5 % der mit Onglyza behandelten Patienten und bei 0,4 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz trat häufiger in der Saxagliptin-Gruppe (3,5 %) als in der Placebo-Gruppe (2,8 %) auf, mit einer nominal statistischen Signifikanz zugunsten von Placebo [Hazard Ratio (HR) = 1,27; 95 % Konfidenzintervall (CI) 1,07; 1,51; $p = 0,007$]. Siehe auch Abschnitt 5.1.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

Als Hypoglykämie-Ereignisse wurden alle Berichte über eine Hypoglykämie gewertet; eine gleichzeitige Glucose-Messung war nicht erforderlich.

Im Rahmen der *Add-on*-Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff betrug die Gesamthäufigkeit berichteter Hypoglykämien 10,1 % für Onglyza 5 mg und 6,3 % für Placebo.

Im Rahmen der *Add-on*-Therapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin) betrug die Gesamthäufigkeit berichteter Hypoglykämien 18,4 % für Onglyza 5 mg und 19,9 % für Placebo.

Untersuchungen

In allen klinischen Studien war die Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen in Bezug auf Labor-Parameter bei Patienten, die Saxagliptin 5 mg bzw. Placebo erhielten, ähnlich. Es wurde eine leichte Abnahme der absoluten Anzahl an Lymphozyten beobachtet. In der Placebo-kontrollierten gepoolten Analyse wurde, ausgehend von einer mittleren absoluten Lymphozytenzahl von etwa 2.200 Zellen/ μ l, eine mittlere Abnahme von etwa 100 Zellen/ μ l in Relation zu Placebo beobachtet. Die mittlere absolute Anzahl an Lymphozyten blieb stabil bei einer täglichen Anwendung über eine Behandlungsdauer bis zu 102 Wochen. Die Abnahme der Lymphozytenzahl war nicht mit klinisch relevanten Nebenwirkungen verbunden. Die klinische

Signifikanz dieser Abnahme der Lymphozytenzahl im Verhältnis zu Placebo ist nicht bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Bei einer täglichen oralen Dosis bis zu 400 mg über 2 Wochen (entspricht dem 80-Fachen der empfohlenen Dosis) wurde für Onglyza kein klinisch bedeutsamer Effekt auf das QTc-Intervall oder auf die Herzfrequenz festgestellt. Falls eine Überdosierung erfolgt, sollte in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten eine angemessene supportive Behandlungsmaßnahme erfolgen. Saxagliptin und sein Hauptmetabolit können mittels Hämodialyse eliminiert werden (23 % der Dosis über 4 Stunden).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Inhibitoren, ATC-Code: A10BH03

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Saxagliptin ist ein hochpotenter (Ki-Wert: 1,3 nM), selektiver, reversibler, kompetitiver DPP-4-Inhibitor. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes führte die Gabe von Saxagliptin zu einer 24-stündigen Hemmung der DPP-4-Enzym-Aktivität. Nach einer oralen Glucoseapplikation führte diese DPP-4-Inhibition zu einem 2- bis 3-fachen Anstieg der Konzentration von aktiven Inkretinhormonen, einschließlich des *glucagon-like-peptide 1* (GLP-1) und des *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP), zu einer Abnahme der Glucagonkonzentration und zu einer erhöhten Sensitivität der glucoseabhängigen Beta-Zellen, die zu höheren Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen führte. Der Anstieg der Insulinausschüttung durch die pankreatischen Beta-Zellen und die Abnahme der Glucagonausschüttung durch die pankreatischen Alpha-Zellen waren verbunden mit niedrigeren Nüchtern-Glucosekonzentrationen und einem geringeren Blutzuckeranstieg nach einer oralen Glucoseapplikation bzw. einer Mahlzeit. Saxagliptin verbessert die Blutzuckerkontrolle, indem es die Nüchtern- und die postprandialen Glucosekonzentrationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus senkt.

Tabelle 1 Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse aus klinischen Studien und nach Markteinführung

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Behandlungsregime				
	Saxagliptin Monotherapie	Saxagliptin mit Metformin ¹	Saxagliptin mit einem Sulfonyl- harnstoff (Glibenclamid)	Saxagliptin mit einem Thiazolidindion	Saxagliptin als Add-on mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Infektion der oberen Atemwege	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Harnwegsinfektion	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Gastroenteritis	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Sinusitis	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Nasopharyngitis		Häufig ²			
Erkrankungen des Immunsystems					
Überempfindlichkeits- reaktionen ^{†‡}	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	
Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischem Schock ^{†‡}	Selten	Selten	Selten	Selten	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Hypoglykämie			Sehr häufig ³		
Dyslipidämie			Gelegentlich		
Hypertriglyceridämie			Gelegentlich		
Erkrankungen des Nervensystems					
Schwindel	Häufig				Häufig
Kopfschmerz	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Bauchschmerzen [†]	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Durchfall ⁴	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Dyspepsie		Häufig			
Flatulenz					Häufig
Gastritis		Häufig			
Übelkeit [†]	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Erbrechen	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Pankreatitis [†]	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	
Obstipation [†]	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Hautausschlag [†]	Häufig	Häufig	Häufig		
Dermatitis [†]	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	
Pruritus [†]	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	
Urtikaria [†]	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	
Angioödem ^{†‡}	Selten	Selten	Selten	Selten	
Bullöses Pemphigoid [†]	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Behandlungsregime				
Nebenwirkung					
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Arthralgie*		Gelegentlich			
Myalgie ⁵		Häufig			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Erektile Dysfunktion		Gelegentlich			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Erschöpfung	Häufig		Gelegentlich		Häufig
Periphere Ödeme				Häufig	

- ¹ Schließt Saxagliptin sowohl in der *Add-on*-Kombinationstherapie mit Metformin als auch in der initialen Kombination mit Metformin ein
- ² Nur in der initialen Kombinationstherapie
- ³ Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo. Die Häufigkeit nachgewiesener Hypoglykämien mit Onglyza 5 mg (0,8 %) und Placebo (0,7 %) wurde als „gelegentlich“ angegeben
- ⁴ Die Häufigkeit von Durchfällen betrug 4,1 % (36/882) in der Saxagliptin-5-mg-Gruppe und 6,1 % (49/799) in der Placebo-Gruppe
- ⁵ In der initialen Kombination mit Metformin wurde Myalgie gelegentlich berichtet
- † Nebenwirkungen wurden durch Überwachung nach Markteinführung identifiziert
- ‡ Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4
- * Auch im Rahmen der Beobachtung nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien (einschließlich Erfahrungen im Rahmen der Entwicklung und nach Markteinführung) wurden über 17.000 Typ-2-Diabetes-Patienten mit Saxagliptin behandelt.

Blutzuckerkontrolle

Zur Bewertung der Wirkung von Onglyza auf die Blutzuckerkontrolle wurden in 6 doppelblinden, kontrollierten Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit insgesamt 4.148 Typ-2-Diabetiker randomisiert, von denen 3.021 Patienten mit Saxagliptin behandelt wurden. Eine einmal tägliche Behandlung mit Saxagliptin 5 mg führte zu einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserung der Hämoglobin-A1c-Werte (HbA_{1c}), der Nüchtern-Plasmaglukosewerte (*fasting plasma glucose*, FPG) und der postprandialen Glukosewerte (*postprandial glucose*, PPG) im Vergleich zu Placebo in der Monotherapie, in der Kombination mit Metformin (in der initialen Therapie oder in der *Add-on*-Kombinationstherapie), in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und in Kombination mit einem Thiazolidindion (siehe Tabelle 2 auf Seite 7). Eine ersichtliche Veränderung des Körpergewichts unter Saxagliptin konnte ebenfalls nicht festgestellt werden. Eine Senkung des HbA_{1c} wurde in allen Subgruppen beobachtet, einschließlich Geschlecht, Alter, Rasse und Body-Mass-Index (BMI). Höhere HbA_{1c}-Ausgangswerte waren unter Saxagliptin mit einer größeren adjustierten mittleren Veränderung des HbA_{1c} bezogen auf den Ausgangswert assoziiert.

Saxagliptin in der Monotherapie

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Monotherapie mit Saxagliptin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus wurden zwei doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien über 24 Wochen durchge-

führt. In beiden Studien führte eine einmal tägliche Einnahme von Saxagliptin zu signifikanten Verbesserungen der HbA_{1c}-Werte (siehe Tabelle 2 auf Seite 7). Die Ergebnisse dieser Studien wurden durch zwei nachfolgende, 24-wöchige, regionale (asiatische) Monotherapie-Studien bestätigt, die Saxagliptin 5 mg mit Placebo verglichen.

Saxagliptin in der Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin in einer *Add-on*-Kombination mit Metformin wurde eine Placebo-kontrollierte Studie über 24 Wochen bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c} 7–10 %) unter einer Monotherapie mit Metformin durchgeführt. Saxagliptin (n = 186) führte zu einer signifikanten Verbesserung der HbA_{1c}-, FPG- und PPG-Werte im Vergleich zu Placebo (n = 175). Die Verbesserungen der HbA_{1c}-, PPG- und FPG-Werte nach einer Behandlung mit Saxagliptin 5 mg plus Metformin blieben bis Woche 102 erhalten. Die Veränderung der HbA_{1c}-Werte mit Saxagliptin 5 mg plus Metformin (n = 31) im Vergleich zu Placebo plus Metformin (n = 15) betrug –0,8 % in Woche 102.

Saxagliptin in der Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin im Vergleich zu einem Sulfonylharnstoff (SU) in der Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin (428 Patienten) verglichen mit einem Sulfonylharnstoff (Glipizid, 5 mg nach Bedarf titriert bis auf 20 mg, mittlere Dosis 15 mg) in Kombination mit Metformin (430 Patienten) wurde eine 52-wöchige Studie mit 858 Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin allein (HbA_{1c} 6,5 %–10 %) durchgeführt. Die mittlere Metformin-Dosis betrug ungefähr 1.900 mg in jeder Behandlungsgruppe.

Nach 52 Wochen wiesen die Saxagliptin- und Glipizid-Gruppen in der *Per-Protocol-Analyse* ähnliche mittlere Reduktionen des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert auf (–0,7 % bzw. –0,8 %, mittlerer HbA_{1c}-Ausgangswert in beiden Gruppen 7,5 %). Die *Intent-to-Treat-Analyse* lieferte übereinstimmende Ergebnisse. Die Reduktion des FPG-Wertes war in der Saxagliptin-Gruppe etwas geringer, und es gab mehr Abbrüche (3,5 % vs. 1,2 %) aufgrund mangelnder Wirksamkeit basierend auf den FPG-Kriterien während der ersten 24 Wochen der Studie. Saxagliptin führte ebenfalls zu einem signifikant geringeren Anteil an Patienten mit Hypoglykämie, 3 % (19 Ereignisse bei 13 Patienten) vs. 36,3 % (750 Ereignisse bei 156 Patienten) bei Glipizid. Patienten, die mit Saxagliptin behandelt wurden, wiesen im Vergleich zu einer Gewichtszunahme bei Patienten, die Glipizid erhielten, eine signifikante Gewichtsreduktion gegenüber dem Ausgangswert auf (–1,1 vs. +1,1 kg).

Saxagliptin in der Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin im Vergleich zu Sitagliptin in der Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin (403 Patienten) verglichen mit Sitagliptin 100 mg in Kombination mit Metformin (398 Patienten) wurde eine 18-wöchige Studie mit 801 Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin allein durchgeführt. Nach 18 Wochen war Saxagliptin gegenüber Sitagliptin hinsichtlich der mittleren Reduktion des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert sowohl in der *Per-Protocol-Analyse* als auch dem vollständigen Analysensatz nicht-unterlegen (*non-inferior*). In der primären *Per-Protocol-Analyse* betrug die Reduktion des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert für Sa-

xagliptin bzw. Sitagliptin $-0,5\%$ (Mittelwert und Median) und $-0,6\%$ (Mittelwert und Median). Im konfirmatorischen, vollständigen Analysensatz betragen die mittleren Reduktionen $-0,4\%$ und $-0,6\%$ für Saxagliptin bzw. Sitagliptin mit medianen Reduktionen von $-0,5\%$ in beiden Gruppen.

Saxagliptin in Kombination mit Metformin als initiale Therapie

Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin als initiale Kombinationstherapie bei zuvor unbehandelten Patienten zu bewerten, deren Blutzucker nur unzureichend kontrolliert werden konnte (HbA_{1c} 8–12%), wurde eine Studie über 24 Wochen durchgeführt. Die initiale Kombinationstherapie mit Saxagliptin 5 mg plus Metformin ($n = 306$) führte zu signifikanten Verbesserungen der HbA_{1c} -, der FPG- und der PPG-Werte im Vergleich sowohl zur Initialtherapie mit Saxagliptin allein ($n = 317$) als auch zur Initialtherapie mit Metformin allein ($n = 313$). Auf Basis der HbA_{1c} -Ausgangswerte konnte eine Reduktion der HbA_{1c} -Werte bis zur Woche 24 in allen ausgewerteten Subgruppen, definiert nach HbA_{1c} -Ausgangswerten, beobachtet werden, wobei eine höhere Reduktion bei Patienten mit HbA_{1c} -Ausgangswerten $\geq 10\%$ (siehe Tabelle 2) beobachtet wurde. Die Verbesserungen der HbA_{1c} -, PPG- und FPG-Werte nach initialer Therapie mit Saxagliptin 5 mg plus Metformin blieben bis Woche 76 erhalten. Die Veränderung des HbA_{1c} -Wertes unter Saxagliptin 5 mg plus Metformin ($n = 177$) betrug $-0,5\%$ in Woche 76 verglichen mit Metformin plus Placebo ($n = 147$).

Saxagliptin in der Add-on-Kombinationstherapie mit Glibenclamid

Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin in Kombination mit Glibenclamid bei Patienten zu bewerten, deren Blutzuckerkontrolle bei Studienbeginn unter einer sub-maximalen Dosis von Glibenclamid allein unzureichend war (HbA_{1c} 7,5–10%), wurde eine Placebo-kontrollierte, 24-wöchige Add-on-Studie durchgeführt. Die Kombinationstherapie von Saxagliptin mit einer fixen mittleren Dosis eines Sulfonylharnstoffs (Glibenclamid 7,5 mg) wurde mit einer Titration auf eine höhere Glibenclamid-Dosis (ca. 92% der Patienten im Placebo-plus Glibenclamid-Arm wurden bis zu einer finalen Tagesgesamt-dosis von 15 mg hochtitriert) verglichen. Die Anwendung von Saxagliptin ($n = 250$) führte zu signifikanten Verbesserungen der HbA_{1c} -, der FPG- und der PPG-Werte verglichen mit einer hochtitrierten Glibenclamid-Dosis ($n = 264$). Die Verbesserungen der HbA_{1c} - und PPG-Werte nach einer Behandlung mit Saxagliptin 5 mg blieben bis Woche 76 erhalten. Die Veränderung des HbA_{1c} -Wertes unter Saxagliptin 5 mg ($n = 56$) verglichen mit hochtitriertem Glibenclamid plus Placebo ($n = 27$) betrug $-0,7\%$ in Woche 76.

Saxagliptin in der Add-on-Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin)

Insgesamt 455 Patienten mit Typ-2-Diabetes nahmen an einer 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie teil, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin in Kombina-

tion mit einer stabilen Insulin-Dosis (mittlerer Ausgangswert: 54,2 Einheiten) bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle ($\text{HbA}_{1c} \geq 7,5\%$ und $\leq 11\%$) unter Insulin allein ($n = 141$) oder unter Insulin in Kombination mit einer stabilen Metformin-Dosis ($n = 314$) zu bewerten. In der Add-on-Kombination mit Insulin führte Saxagliptin 5 mg mit oder ohne Metformin nach 24 Wochen zu signifikanten Verbesserungen der HbA_{1c} - und PPG-Werte im Vergleich zu Placebo in der Add-on-Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin. Unabhängig von einer Metformin-Gabe wurden ähnliche HbA_{1c} -Senkungen gegenüber Placebo bei Patienten erreicht, die 5 mg Saxagliptin in der Add-on-Kombination mit Insulin erhielten ($-0,4\%$ für beide Subgruppen). Die Verbesserungen vom HbA_{1c} -Ausgangswert blieben in der Gruppe, die Saxagliptin in der Add-on-Kombination mit Insulin erhielt, verglichen mit der Gruppe, die Placebo in der Add-on-Kombination mit Insulin erhielt, mit oder ohne Metformin in Woche 52 erhalten. Die HbA_{1c} -Veränderung in der Saxagliptin-Gruppe ($n = 244$) gegenüber Placebo ($n = 124$) betrug $-0,4\%$ in Woche 52.

Saxagliptin in der Add-on-Kombinationstherapie mit Thiazolidindionen

Eine Placebo-kontrollierte, 24-wöchige Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin in einer Kombination mit Thiazolidindionen (TZD) bei Patienten zu bewerten, deren Blutzuckerkontrolle unter TZD allein nicht ausreichend war (HbA_{1c} 7–10,5%). Saxagliptin ($n = 183$) führte zu einer signifikanten Verbesserung der HbA_{1c} -, der FPG- und der PPG-Werte im Vergleich zu Placebo ($n = 180$). Die Verbesserungen der HbA_{1c} -, PPG- und FPG-Werte nach einer Behandlung mit Saxagliptin 5 mg blieben bis Woche 76 erhalten. Die Veränderung des HbA_{1c} -Wertes unter Saxagliptin 5 mg ($n = 82$) verglichen mit TZD plus Placebo ($n = 53$) betrug $-0,9\%$ in Woche 76.

Saxagliptin in der Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff

Insgesamt 257 Patienten mit Typ-2-Diabetes nahmen an einer 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie teil, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin (einmal täglich 5 mg) in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (SH) bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c} -Wert $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$) zu bewerten. Im Vergleich zu Placebo ($n = 128$) führte Saxagliptin ($n = 127$) zu signifikanten Verbesserungen des HbA_{1c} - und PPG-Wertes. Gegenüber Placebo betrug die HbA_{1c} -Veränderung für Saxagliptin $-0,7\%$ in Woche 24.

Saxagliptin in der Add-on-Kombinationstherapie mit Dapagliflozin plus Metformin

Eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, durchgeführt mit Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus verglich Saxagliptin 5 mg mit Placebo in der Add-on-Therapie bei Personen mit einem HbA_{1c} -Wert von 7–10,5%, die mit Dapagliflozin (einem SGLT-2-Inhibitor) und Metformin behandelt wurden. Patienten, die

die initiale 24-wöchige Studienphase abgeschlossen hatten, waren für den Einschluss in eine kontrollierte 28-wöchige Langzeit-Verlängerungsstudie (52 Wochen) berechtigt.

In Woche 24 erreichten Personen, die Saxagliptin in Ergänzung zu Dapagliflozin und Metformin ($n = 153$) erhielten, statistisch signifikant größere HbA_{1c} -Reduktionen (p -Wert $< 0,0001$) gegenüber der Gruppe, die Placebo in Ergänzung zu Dapagliflozin plus Metformin ($n = 162$) erhielt (siehe Tabelle 2). Die in Woche 24 beobachtete Wirkung auf den HbA_{1c} -Wert blieb in Woche 52 erhalten. Das Sicherheitsprofil von Saxagliptin in Ergänzung zu Dapagliflozin plus Metformin in der Langzeitbehandlungsphase stimmt mit dem in der 24-wöchigen Behandlungsphase dieser Studie und dem in der Studie überein, in der Saxagliptin und Dapagliflozin gleichzeitig als Add-on-Therapie bei Patienten angewendet wurden, die mit Metformin behandelt wurden (siehe unten).

Anteil an Patienten, der einen $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ erreicht

Der Anteil an Patienten, der in Woche 24 einen HbA_{1c} -Wert $< 7,0\%$ erreichte, war mit 35,3% (95% KI [28,2; 42,2]) höher als in der Placebo plus Dapagliflozin plus Metformin Gruppe, 23,1% (95% KI [16,9; 29,3]). Der in Woche 24 beobachtete HbA_{1c} -Effekt hielt in Woche 52 an.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 7

Saxagliptin und Dapagliflozin in der Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin

Insgesamt 534 erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckerkontrolle mit Metformin allein (HbA_{1c} 8%–12%) nahmen an dieser 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie teil, um die gleichzeitige Ergänzung der Kombination aus Saxagliptin und Dapagliflozin zu Metformin zu vergleichen mit Saxagliptin oder Dapagliflozin in Ergänzung zu Metformin. Die Patienten wurden in eine von drei doppelblinden Behandlungsgruppen randomisiert, um Saxagliptin 5 mg und Dapagliflozin 10 mg in Ergänzung zu Metformin, Saxagliptin 5 mg und Placebo in Ergänzung zu Metformin oder Dapagliflozin 10 mg und Placebo in Ergänzung zu Metformin zu erhalten.

Die Saxagliptin und Dapagliflozin-Gruppe erreichte signifikant größere Reduktionen des HbA_{1c} -Wertes gegenüber sowohl der Saxagliptin- als auch der Dapagliflozin-Gruppe in Woche 24 (siehe Tabelle 3 auf Seite 8).

Anteil an Patienten, der einen HbA_{1c} -Wert $< 7\%$ erreicht

41,4% (95% KI [34,5; 48,2]) der Patienten in der Saxagliptin und Dapagliflozin-Kombinationsgruppe erreichten HbA_{1c} -Werte von weniger als 7% im Vergleich zu 18,3% (95% KI [13,0; 23,5]) der Patienten in der Saxagliptin-Gruppe und 22,2% (95% KI [16,1; 28,3]) der Patienten in der Dapagliflozin-Gruppe.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Eine 12-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie wurde mit 170 Patienten (85 Patienten unter Saxagliptin und 85 unter Placebo)

Tabelle 2 Relevante Ergebnisse zur Wirksamkeit von Onglyza 5 mg pro Tag in Placebo-kontrollierten Studien in der Monotherapie und der Add-on-Kombinationstherapie

	Mittlerer HbA _{1c} -Ausgangswert (%)	Mittlere Veränderung ² gegenüber dem HbA _{1c} -Ausgangswert (%) in Woche 24	Placebo-korrigierte mittlere Veränderung des HbA _{1c} -Wertes (%) in Woche 24 (95 % CI)
MONOTHERAPIESTUDIEN			
• Studie CV181011 (n = 103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9, -0,4) ³
• Studie CV181038 (n = 69) (n = 70)	7,9 7,9	-0,7 (morgens) -0,6 (abends)	-0,4 (-0,7, -0,1) ⁴ -0,4 (-0,6, -0,1) ⁵
ADD-ON/KOMBINATIONSTUDIEN			
• Studie CV181014: add-on zu Metformin (n = 186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ³
• Studie CV181040: add-on zu SH ¹ (n = 250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9, -0,6) ³
• Studie D1680L00006: add-on zu Metformin und SH (n = 257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9, -0,5) ³
• Studie CV181013: add-on zu TZD (n = 183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8, -0,4) ³
• Studie CV181039: initiale Kombination mit Metformin ⁶ Gesamtpopulation (n = 306) HbA _{1c} -Ausgangswert ≥ 10 % Stratum (n = 107)	9,4 10,8	-2,5 -3,3	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁷ -0,6 (-0,9, -0,3) ⁸
• Studie CV181168: sequenzielle add-on-Behandlung zu Dapagliflozin + Metformin (n = 315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5, -0,2) ⁹
• Studie CV181057: add-on zu Insulin (+/-Metformin) Gesamtpopulation (n = 300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) ³

n = Randomisierte Patienten (primäre „intention-to-treat“ Wirksamkeitsanalyse) mit vorhandenen Daten.

¹ Placebogruppe erhielt eine Auftitration von Glibenclamid von 7,5 auf 15 mg Tagesgesamt-dosis.

² Adjustierte mittlere Veränderung vom Grundwert adjustiert für die Grundwerte (ANCOVA).

³ p < 0,0001 im Vergleich zu Placebo.

⁴ p = 0,0059 im Vergleich zu Placebo.

⁵ p = 0,0157 im Vergleich zu Placebo.

⁶ Metformin wurde von 500 auf 2.000 mg pro Tag je nach Verträglichkeit auftitriert.

⁷ Mittlere HbA_{1c}-Wert-Veränderung als Differenz zwischen der Saxagliptin plus Metformin- und der Metformin-Gruppe (p < 0,0001).

⁸ Mittlere HbA_{1c}-Wert-Veränderung als Differenz zwischen der Saxagliptin plus Metformin- und der Metformin-Gruppe.

⁹ Mittlere HbA_{1c}-Wert-Veränderung als Differenz zwischen den Saxagliptin plus Dapagliflozin plus Metformin und Dapagliflozin plus Metformin Gruppen (p < 0,0001).

mit Typ-2-Diabetes (HbA_{1c}-Wert 7,0–11 %) und Niereninsuffizienz (mäßig [n = 90]; schwer [n = 41]; oder ESRD [n = 39]) durchgeführt, um den Behandlungserfolg von Saxagliptin 2,5 mg einmal täglich im Vergleich mit Placebo zu beurteilen. In dieser Studie erhielten 98,2 % der Patienten andere antihyperglykämische Behandlungen (75,3 % erhielten Insulin und 31,2 % erhielten orale Antihyperglykämika; einige erhielten beides). Verglichen mit Placebo verminderte Saxagliptin signifikant den HbA_{1c}-Wert; die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes unter Saxagliptin betrug -0,9 % in Woche 12 (Veränderung des HbA_{1c}-Wertes von -0,4 % unter Placebo). Die Verbesserungen des HbA_{1c}-Wertes nach Behandlung mit Saxagliptin 2,5 mg blieben bis Woche 52 erhalten, allerdings war die Anzahl der Patienten, die die 52 Wochen ohne Modifikation der anderen antihyperglykämischen Behandlung abschlossen, gering (26 Patienten in der Saxagliptin-Gruppe versus 34 Patienten in der Placebo-Gruppe). Das Auftreten von nachgewiesenen hypoglykämischen Ereignissen war in der Saxagliptin-Gruppe (9,4 %) gegenüber der Placebo-Gruppe (4,7 %) etwas erhöht, obwohl sich die Anzahl der Patienten, bei denen ein hypoglykämisches Ereignis jeglicher Art auftrat, zwischen den Behandlungsgruppen nicht unterschied. Gemäß der Bestimmung mittels geschätzter glomerulärer Filtrationsrate oder Kreatinin-Clearance (CrCL) in Woche 12 und Woche 52 trat keine unerwünschte Wirkung auf die Nierenfunktion auf.

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

SAVOR war eine kardiovaskuläre Endpunktstudie mit 16.492 Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≥ 6,5 % und < 12 % (12.959 mit einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung; 3.533 lediglich mit mehreren Risikofaktoren), die auf Saxagliptin (n = 8.280) oder Placebo (n = 8.212) in Ergänzung zu regionalen Standardbehandlungen von HbA_{1c}- und kardiovaskulären Risikofaktoren randomisiert wurden. Die Studienpopulation schloss Patienten ≥ 65 Jahre (n = 8.561) und ≥ 75 Jahre (n = 2.330), mit normaler oder leicht eingeschränkter Nierenfunktion (n = 13.916) ein sowie Patienten mit mäßig (n = 2.240) oder schwer (n = 336) eingeschränkter Nierenfunktion.

Der primäre Sicherheitsendpunkt (Nicht-unterlegenheit) und Wirksamkeitsendpunkt (Überlegenheit) war ein kombinierter Endpunkt aus der Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden schweren, unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse (MACE): kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall.

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von bis zu 2 Jahren erreichte die Studie ihren primären Sicherheitsendpunkt und zeigte, dass Saxagliptin das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu Placebo nicht erhöht, wenn es zu einer etablierten Basistherapie ergänzt wird.

In Bezug auf MACE oder Gesamtmortalität wurde kein Vorteil beobachtet.

Siehe Tabelle 4

Eine Komponente des sekundären kombinierten Endpunkts, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, trat häufiger in der Saxagliptin-Gruppe (3,5%) als in der Placebo-Gruppe (2,8%) auf, mit einer nominal statistischen Signifikanz zugunsten von Placebo [HR = 1,27; (95% CI 1,07; 1,51); p = 0,007]. Klinisch relevante Faktoren zur Vorhersage eines erhöhten, relativen Risikos bei einer Saxagliptin-Behandlung konnten nicht endgültig identifiziert werden. Personen mit einem höheren Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz konnten, ungeachtet der zugeordneten Behandlung, durch bekannte Risikofaktoren für Herzinsuffizienz, wie z.B. Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte zu Studienbeginn oder eingeschränkte Nierenfunktion, identifiziert werden. Allerdings war das Risiko hinsichtlich der primären oder sekundären, kombinierten Endpunkte oder der Gesamtmortalität bei Saxagliptin-Patienten, die zu Studienbeginn eine Herzinsuffizienz oder eine eingeschränkte Nierenfunktion in der Vorgeschichte hatten, im Vergleich zu Placebo nicht erhöht.

Ein weiterer sekundärer Endpunkt, Gesamtmortalität, trat mit einer Häufigkeit von 5,1% in der Saxagliptin-Gruppe und mit 4,6% in der Placebo-Gruppe auf (siehe Tabelle 4). Kardiovaskuläre Todesfälle waren über die Behandlungsgruppen hinweg ausgewogen. In Bezug auf nicht-kardiovaskuläre Todesfälle gab es ein numerisches Ungleichgewicht mit mehr Ereignissen unter Saxagliptin (1,8%) als unter Placebo (1,4%) [HR = 1,27; (95% CI 1,00; 1,62); P = 0,051].

In einer explorativen Analyse war der HbA_{1c}-Wert bei Saxagliptin niedriger im Vergleich zu Placebo.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Onglyza eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Ältere Patienten

In den Subgruppen der SAVOR-Studie älter als 65 und älter als 75 Jahre war die Wirksamkeit und Sicherheit mit der Gesamtstudienpopulation übereinstimmend.

GENERATION war eine 52-wöchige Studie zur Blutzuckerkontrolle bei 720 älteren Patienten mit einem mittleren Alter von 72,6 Jahren; 433 Patienten (60,1%) waren < 75 Jahre, und 287 Patienten (39,9%) waren ≥ 75 Jahre. Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von < 7% ohne bestätigte oder schwere Hypoglykämie erreichten. Es schien keinen Unterschied in der Responderate zu geben: 37,9% (Saxagliptin) und 38,2% (Glimepirid) erreichten den primären Endpunkt. Im Vergleich zur Glimepirid-Gruppe (54,7%) erreichte ein geringerer Anteil an Patienten in der Saxagliptin-Gruppe (44,7%) den HbA_{1c}-Zielwert von 7,0%.

Im Vergleich zur Glimepirid-Gruppe (15,3%) hatte ein geringerer Anteil an Patienten in der Saxagliptin-Gruppe (1,1%) ein bestätigtes oder schweres hypoglykämisches Ereignis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Saxagliptin und seines Hauptmetaboliten war bei gesunden

Probanden und bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ähnlich.

Resorption

Nach oraler Gabe im nüchternen Zustand wurde Saxagliptin rasch resorbiert, wobei die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Saxagliptin bzw. seines Hauptmetaboliten innerhalb von 2 bzw. 4 (t_{max}) Stunden erreicht wurden. Die C_{max} bzw. AUC-Werte von Saxagliptin und seines

Tabelle 3 HbA_{1c} in Woche 24 in einer aktiv-kontrollierten Studie, in der die Kombination aus Saxagliptin und Dapagliflozin bei gleichzeitiger Ergänzung zu Metformin mit der Ergänzung von entweder Saxagliptin oder Dapagliflozin zu Metformin verglichen wird

Wirksamkeitsparameter	Saxagliptin 5 mg + Dapagliflozin 10 mg + Metformin n = 179 ²	Saxagliptin 5 mg + Metformin n = 176 ²	Dapagliflozin 10 mg + Metformin n = 179 ²
HbA_{1c} (%) in Woche 24¹			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,93	9,03	8,87
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (adjustierter Mittelwert ³) (95% Konfidenzintervall [KI])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Veränderung gegenüber Saxagliptin + Metformin (adjustierter Mittelwert ³) (95% KI)	-0,59 ⁴ (-0,81; -0,37)	-	-
Veränderung gegenüber Dapagliflozin + Metformin (adjustierter Mittelwert ³) (95% KI)	-0,27 ⁵ (-0,48; -0,05)	-	-

1. LRM = Longitudinal repeated measures, Longitudinale Analyse wiederholter Messungen (unter Verwendung der Werte vor Rescue-Therapie).
2. Randomisierte und behandelte Patienten mit Ausgangswert und mindestens 1 Wirksamkeitsmessung nach Ausgangswert.
3. Least-Squares-Mittelwert, um den Ausgangswert adjustiert.
4. p-Wert < 0,0001.
5. p-Wert = 0,0166.

Tabelle 4 Primäre und sekundäre klinische Endpunkte nach Behandlungsgruppe in der SAVOR-Studie*

Endpunkt	Saxagliptin (n = 8.280)		Placebo (n = 8.212)		Hazard Ratio (95% CI) [†]
	Patienten mit Ereignissen n (%)	Ereignisrate pro 100 Patientenjahre	Patienten mit Ereignissen n (%)	Ereignisrate pro 100 Patientenjahre	
Primärer kombinierter Endpunkt: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89; 1,12) ^{‡,§, #}
Sekundärer kombinierter Endpunkt: MACE plus	1.059 (12,8)	6,72	1.034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11) [¶]
Gesamtmortalität	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27) [¶]

* Intent-to-Treat-Population
[†] Hazard ratio (HR) angepasst gemäß Nierenfunktionskategorie zu Studienbeginn und Risikofaktorkategorie für eine kardiovaskuläre Erkrankung zu Studienbeginn.
[‡] p-Wert < 0,001 für Nichtunterlegenheit (basierend auf HR < 1,3) im Vergleich zu Placebo.
[§] p-Wert = 0,99 für Überlegenheit (basierend auf HR < 1,0) im Vergleich zu Placebo.
[#] Ereignisse kumulierten gleichmäßig im Laufe der Zeit, und die Ereignisraten für Onglyza und Placebo divergierten nicht auffallend im Laufe der Zeit.
[¶] Die Signifikanz wurde nicht getestet.

Hauptmetaboliten erhöhten sich proportional zur Erhöhung der Saxagliptin-Dosis. Diese Dosisproportionalität wurde in Dosen bis zu 400 mg beobachtet. Nach einer oralen Einzelgabe von 5 mg Saxagliptin an gesunde Probanden betrug die mittlere Plasma-AUC von Saxagliptin bzw. seines Hauptmetaboliten 78 ng·h/ml bzw. 214 ng·h/ml. Die entsprechenden Plasma- C_{max} -Werte betragen 24 ng/ml bzw. 47 ng/ml. Die intraindividuellen Varianz-Koeffizienten für die C_{max} und die AUC von Saxagliptin betragen weniger als 12 %.

Die Hemmung der DPP-4-Aktivität im Plasma durch Saxagliptin für mindestens 24 Stunden nach oraler Applikation ist auf die hohe Potenz, die hohe Affinität und auf die verlängerte Bindung am aktiven Zentrum zurückzuführen.

Wechselwirkung mit Nahrung

Bei gesunden Probanden hatte eine Nahrungsaufnahme nur einen relativ geringen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Saxagliptin. Die Einnahme zusammen mit Nahrung (einer sehr fettreichen Mahlzeit) führte zu keiner Veränderung der C_{max} und zu einer Erhöhung der AUC von Saxagliptin um 27 % im Vergleich zu einer Einnahme im nüchternen Zustand. Die Zeit, die Saxagliptin benötigt, um C_{max} zu erreichen (t_{max}), war mit Nahrungsaufnahme um ungefähr 0,5 Stunden im Vergleich zu einer Einnahme im nüchternen Zustand verlängert. Diese Veränderungen wurden als nicht klinisch relevant erachtet.

Verteilung

Die *in-vitro*-Eiweißbindung von Saxagliptin und seines Hauptmetaboliten in menschlichem Serum ist zu vernachlässigen. Daher ist nicht zu erwarten, dass sich die Disposition von Saxagliptin durch Veränderungen der Eiweiß-Blutwerte bei verschiedenen Erkrankungen (z. B. Nieren- oder Leberinsuffizienz) verändert.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Saxagliptin erfolgt hauptsächlich über das Cytochrom-P-450 3A4/5 (CYP3A4/5). Der Hauptmetabolit von Saxagliptin ist auch ein selektiver, reversibler, kompetitiver DPP-4-Inhibitor, der halb so potent ist wie Saxagliptin.

Elimination

Die mittleren terminalen Plasmahalbwertszeiten ($t_{1/2}$) für Saxagliptin und seinen Hauptmetaboliten betragen 2,5 bzw. 3,1 Stunden. Die mittlere Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2}$) für die DPP-4-Hemmung betrug 26,9 Stunden. Saxagliptin wird sowohl renal als auch hepatisch eliminiert. Nach einer 50 mg Einzeldosis von ^{14}C -Saxagliptin wurden über den Urin 24 % als Saxagliptin und 36 % als Hauptmetabolit ausgeschieden, insgesamt 75 % der verabreichten Gesamtradioaktivität. Die durchschnittliche renale Saxagliptin-Clearance (~230 ml/min) war größer als die durchschnittlich erwartete glomeruläre Filtrationsrate (~120 ml/min), was auf eine gewisse aktive renale Ausscheidung schließen lässt. Für den Hauptmetaboliten war die renale Clearance vergleichbar mit der durchschnittlich erwarteten glomerulären Filtrationsrate. In den Fäzes wurden 22 % der verabreichten Gesamtradioaktivität wiedergefunden. Dies stellt den Anteil an Sa-

xagliptin dar, der über die Galle ausgeschieden wird und/oder das nicht-resorbierte Arzneimittel aus dem Gastrointestinaltrakt.

Linearität

Die C_{max} - und AUC-Werte von Saxagliptin und seines Hauptmetaboliten erhöhten sich proportional zur Erhöhung der Saxagliptin-Dosis. Bei keiner Dosierung wurde bei wiederholter einmal täglicher Gabe eine merkliche Akkumulation von Saxagliptin oder seines Hauptmetaboliten beobachtet. Bei einer einmal täglichen Dosierung von Saxagliptin in Dosen von 2,5 mg bis 400 mg über 14 Tage wurde weder eine Dosierungs- noch eine Zeitabhängigkeit der Clearance von Saxagliptin und seines Hauptmetaboliten festgestellt.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

In einer offenen Studie wurde die Pharmakokinetik einer oralen 10 mg Saxagliptin Einzeldosis von Personen, die an chronischer Niereninsuffizienz in verschiedenen Stadien leiden, mit Personen mit normaler Nierenfunktion verglichen. In die Studie waren Patienten mit Niereninsuffizienz, die auf Basis der Kreatinin-Clearance als leicht (GFR ungefähr ≥ 45 bis < 90 ml/min), mäßig (GFR ungefähr ≥ 30 bis < 45 ml/min) oder schwer (GFR ungefähr < 30 ml/min) eingestuft wurde, sowie Hämodialysepatienten mit ESRD eingeschlossen.

Der Grad der Niereninsuffizienz beeinflusste den C_{max} -Wert von Saxagliptin oder seines Hauptmetaboliten nicht. Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz waren die mittleren AUC-Werte von Saxagliptin und seines Hauptmetaboliten 1,2- bzw. 1,7-fach höher als die mittleren AUC-Werte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Da Erhöhungen dieser Größenordnung klinisch nicht relevant sind, wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz nicht empfohlen. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz oder bei Hämodialysepatienten mit ESRD waren die AUC-Werte von Saxagliptin und seines Hauptmetaboliten bis zu 2,1-fach bzw. 4,5-fach höher als die AUC-Werte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Leberinsuffizienz

Bei Probanden mit leichter (Child-Pugh Klasse A), mäßiger (Child-Pugh Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh Klasse C) Leberinsuffizienz war die Saxagliptin-Exposition um das 1,1-, 1,4- bzw. 1,8-Fache erhöht, und die BMS-510849-Exposition war um 22 %, 7 % bzw. 33 % niedriger als die entsprechenden Expositionen bei gesunden Probanden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Ältere Patienten (65–80 Jahre) hatten um etwa 60 % höhere Saxagliptin-AUC-Werte als junge Patienten (18–40 Jahre). Dies wird als klinisch nicht bedeutsam erachtet, deshalb wird keine nur auf dem Alter basierende Dosisanpassung von Onglyza empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Cynomolgus-Affen verursachte Saxagliptin reversible Hautläsionen (Schorf, Geschwürbildung sowie Nekrosen) an den Extremitäten (Schwanz, Fingern, Skrotum und/oder Nase) bei Dosen ≥ 3 mg/kg/Tag. Der *no effect level* (NOEL) für Läsionen beträgt das 1-Fache der empfohlenen Dosis von 5 mg/Tag (*recommended human dose*, RHD) für Saxagliptin bzw. das 2-Fache der RHD von 5 mg/Tag für den Hauptmetaboliten.

Die klinische Bedeutung der Hautveränderungen ist nicht bekannt, jedoch wurden keine klinisch vergleichbaren Hautläsionen in klinischen Studien mit Saxagliptin am Menschen beobachtet.

Von auf das Immunsystem bezogenen Befunden von minimalen, nicht-progressiven lymphoiden Hyperplasien in Milz, Lymphknoten und Knochenmark, ohne Spätkomplikationen, wurde bei allen Species berichtet, die, beginnend mit dem 7-Fachen der RHD, getestet wurden.

Saxagliptin führte zu gastrointestinaler Toxizität bei Hunden, einschließlich blutiger/schleimiger Fäzes und Enteropathie bei höheren Dosen mit einem NOEL, der für Saxagliptin und seinen Hauptmetaboliten dem 4- bzw. 2-Fachen der menschlichen Exposition bei RHD entsprach.

In-vivo und *in-vitro* zeigte Saxagliptin in einer konventionellen Reihe von genotoxischen Studien keine genotoxischen Effekte. In einer Karzinogenitätsuntersuchung über 2 Jahre wurde bei Mäusen und Ratten kein kanzerogenes Potenzial festgestellt.

Auswirkungen auf die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten wurden bei hohen Dosen, die offenkundige Anzeichen von Toxizität hervorriefen, beobachtet. Saxagliptin zeigte bei Untersuchungen an Ratten und Kaninchen bei keiner Dosierung teratogene Effekte. Hohe Saxagliptin-Dosen führten bei Ratten zu einer Reduktion der Ossifikation (Entwicklungsverzögerung) des fetalen Beckens und einer Abnahme des fetalen Körpergewichts (bei maternaler Toxizität) bei einem NOEL, der für Saxagliptin dem 303-Fachen bzw. für den Hauptmetaboliten dem 30-Fachen der menschlichen Exposition bei RHD entsprach. Bei Kaninchen beschränkten sich die Wirkungen von Saxagliptin auf geringfügige Veränderungen des Skelettes, die nur bei maternalen toxischen Dosen beobachtet wurden (NOEL: 158-fach bzw. 224-fach erhöht gegenüber der menschlichen Exposition von Saxagliptin bzw. seines Hauptmetaboliten bei RHD). In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten führte Saxagliptin bei Rattenwelpen zu einer Gewichtsabnahme bei maternal toxischen Dosen, mit einem NOEL, der für Saxagliptin 488-fach bzw. für den Hauptmetaboliten 45-fach gegenüber der menschlichen Exposition bei RHD lag. Die Auswirkungen auf das Körpergewicht wurden bei weiblichen Nachkommen bis zum 92. Tag nach der Geburt und bei männlichen Nachkommen bis zum 120. Tag nach der Geburt beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460i)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Onglyza 2,5 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Titandioxid (E171)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

Onglyza 5 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Titandioxid (E171)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-oxid (E172)

Drucktinte

Schellack
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu-Blisterpackung.

Onglyza 2,5 mg Filmtabletten

Packungsgrößen mit 14, 28 und 98 Filmtabletten in nicht-perforierten Kalenderblisterpackungen.

Packungsgrößen mit 30 × 1 und 90 × 1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Onglyza 5 mg Filmtabletten

Packungsgrößen mit 14, 28, 56 und 98 Filmtabletten in nicht-perforierten Blisterpackungen.

Packungsgrößen mit 14, 28, 56 und 98 Filmtabletten in nicht-perforierten Kalenderblisterpackungen.

Packungsgrößen mit 30 × 1 und 90 × 1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Onglyza 2,5 mg Filmtabletten

EU/1/09/545/011 14 Filmtabletten (Kalenderblisterpackung)

EU/1/09/545/012 28 Filmtabletten (Kalenderblisterpackung)

EU/1/09/545/013 98 Filmtabletten (Kalenderblisterpackung)

EU/1/09/545/014 30 × 1 (Einzeldosis) Filmtabletten

EU/1/09/545/015 90 × 1 (Einzeldosis) Filmtabletten

Onglyza 5 mg Filmtabletten

EU/1/09/545/001 14 Filmtabletten

EU/1/09/545/002 28 Filmtabletten

EU/1/09/545/003 56 Filmtabletten

EU/1/09/545/004 98 Filmtabletten

EU/1/09/545/005 14 Filmtabletten (Kalenderblisterpackung)

EU/1/09/545/006 28 Filmtabletten (Kalenderblisterpackung)

EU/1/09/545/007 56 Filmtabletten (Kalenderblisterpackung)

EU/1/09/545/008 98 Filmtabletten (Kalenderblisterpackung)

EU/1/09/545/009 30 × 1 (Einzeldosis) Filmtabletten

EU/1/09/545/010 90 × 1 (Einzeldosis) Filmtabletten

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
01. Oktober 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
18. Juli 2014

10. STAND DER INFORMATION

November 2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packungen zu 28 N 1 und 98 N 3 Filmtabletten.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter:

AstraZeneca GmbH
Friesenweg 26
22763 Hamburg
Tel.: +49 40 809034100
Produktanfragen: 0800 22 88 660
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt