

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Onglyza 2,5 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg saxagliptinum (jako hydrochlorid).

Pomocné látky

Jedna tableta obsahuje 99 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Onglyza 2,5 mg tablety jsou bledě žluté až světle žluté bikonvexní kulaté potahované tablety s potiskem z modrého inkoustu „2,5“ na jedné straně a „4214“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Přídavná léčba k monoterapii

Onglyza je indikována k léčbě dospělých pacientů ve věku 18 let a starších s diabetes mellitus 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie:

- v kombinaci s metforminem, pokud samotný metformin, spolu s dietními a pohybovými opatřeními, nevede k adekvátní kontrole glykémie.
- v kombinaci s deriváty sulfonylurey, pokud samotná sulfonylurea, spolu s dietními a pohybovými opatřeními, nevede k adekvátní kontrole glykémie v případech, kde použití metforminu není považováno za vhodné.
- v kombinaci s thiazolidindionem, pokud samotný thiazolidindion, spolu s dietními a pohybovými opatřeními, nevede k adekvátní kontrole glykémie v případech, kde léčba thiazolidindionem je považována za vhodnou.
- v kombinaci s inzulinem (s metforminem nebo bez metforminu), pokud tento režim samotný spolu s dietními a pohybovými opatřeními, nevede k adekvátní kontrole glykémie.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### *Přídavná léčba k monoterapii*

Doporučená dávka přípravku Onglyza je 5 mg jednou denně k již prováděné léčbě metforminem, inzulinem, thiazolidindionem nebo deriváty sulfonylurey.

Bezpečnost a účinnost saxagliptinu v trojkombinaci s metforminem a thiazolidindionem nebo metforminem a sulfonylureou nebyla stanovena.

#### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Starší pacienti (≥ 65 let)*

Nedoporučuje se upravovat dávku pouze v závislosti na věku. Zkušenosti u pacientů ve věku 75 let a starších jsou velmi omezené a při léčbě pacientů této věkové kategorie je třeba opatrnosti (viz též body 4.4, 5.1 a 5.2).

#### *Pacienti s poškozením ledvin*

U pacientů s mírným poškozením ledvin se nedoporučuje dávku upravovat.

U pacientů se středně závažným a závažným poškozením ledvin je třeba snížit dávku Onglyza na 2,5 mg jednou denně.

Zkušenosti u pacientů se závažným poškozením ledvin jsou velmi omezené. U této skupiny pacientů je nutné používat saxagliptin opatrně. Onglyza se nedoporučuje v terminálním stádiu poškození ledvin (ESRD) vyžadujícím hemodialýzu (viz bod 4.4).

Vzhledem k tomu, že je nutné na základě funkce ledvin snížit dávku Onglyza na 2,5 mg, doporučuje se provést vyšetření ledvin před zahájením léčby přípravkem Onglyza a vyšetření ledvin pravidelně opakovat podle obvyklé klinické praxe i poté (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Pacienti s poškozením jater*

U pacientů s mírným nebo středně závažným poškozením jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Saxagliptin by měl být užíván s opatrností u pacientů se středně závažným poškozením jater a jeho užití se nedoporučuje u pacientů se závažným poškozením jater (viz bod 4.4).

#### *Starší pacienti (≥ 65 roků)*

Nedoporučuje se upravovat dávku pouze v závislosti na věku. Zkušenosti u pacientů starších než 75 roků jsou velmi omezené a při léčbě této populace je třeba opatrnosti (viz body 4.4, 5.1 a 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Onglyza u dětí ve věku < 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Přípravek Onglyza lze užívat nalačno i v průběhu jídla v kteroukoliv denní dobu. Pokud si pacient zapomene vzít pravidelnou dávku, měl by tak učinit, jakmile si vzpomene. Tentýž den by se neměla užívat dávka dvojnásobná.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, nebo závažná hypersenzitivní reakce v anamnéze, včetně anafylaktické reakce, anafylaktického šoku a angioedému, na kterýkoliv inhibitor dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4) (viz body 4.4 a 4.8).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Všeobecná

Onglyza není určena k léčbě pacientů s diabetes mellitus 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy.

Onglyza není náhradou inzulínu u pacientů, u kterých je nutná léčba inzulínem.

#### Pankreatitida

V poregistračním období byly spontánně hlášeny případy akutní pankreatitidy. Pacienti by měli být informováni o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy: vytrvalá silná bolest břicha. Po vysazení saxagliptinu byl pozorován ústup pankreatitidy. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, musí být přípravek Onglyza a jiné potenciálně podezřelé léčivé přípravky vysazeny.

#### Poškození ledvin

U pacientů se středně závažným až závažným poškozením ledvin se doporučuje upravit jednotlivou dávku. U pacientů se závažným poškozením ledvin se doporučuje opatrnost při podávání saxagliptinu a saxagliptin se nedoporučuje podávat pacientům s terminálním poškozením funkce ledvin (ESRD) vyžadujícím hemodialýzu. Před zahájením léčby přípravkem Onglyza se doporučuje provést vyšetření funkce ledvin a vyšetření ledvin pravidelně opakovat podle obvyklé klinické praxe i poté (viz body 4.2 a 5.2).

#### Poškození jater

Saxagliptin by měl být užíván s opatrností u pacientů se středně závažným poškozením jater a jeho užití se nedoporučuje u pacientů se závažným poškozením jater (viz bod 4.2).

#### Použití s léčivými přípravky, které jsou známy tím, že způsobují hypoglykémii

Deriváty sulfonylurey a inzulin jsou známy tím, že způsobují hypoglykémii. Při použití v kombinaci s přípravkem Onglyza může být žádoucí snížit dávku sulfonylurey nebo inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykémie.

#### Hypersenzitivní reakce

Onglyza by neměla být indikována pacientům, kteří měli jakoukoli hypersenzitivní reakci na podání inhibitorů dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4).

Ze zkušeností po uvedení přípravku na trh, zahrnujících spontánních hlášení a klinická hodnocení, byly hlášeny následující nežádoucí účinky při použití saxagliptinu: závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaktické reakce, anafylaktického šoku a angioedému. Pokud existuje podezření na závažnou hypersenzitivní reakci na saxagliptin, přerušete podávání přípravku Onglyza, vyhodnoťte jiné možné příčiny této příhody a nasadte alternativní léčbu diabetes mellitus (viz body 4.3 a 4.8).

#### Starší pacienti

Zkušenosti u pacientů starších než 75 roků jsou velmi omezené a je třeba opatrnosti při léčbě této populace (viz body 5.1 a 5.2).

#### Kožní poruchy

Vředovitá a nekrotická kožní ložiska byla zaznamenána na končetinách opic v neklinických toxikologických studiích (viz bod 5.3). Ačkoliv v klinických studiích nebyl pozorován zvýšený výskyt kožních ložisek, byly v omezené míře u pacientů s diabetem zaznamenány kožní komplikace. V poregistračním období byl ve třídě inhibitorů DPP4 hlášen rash. Rash je též uveden jako nežádoucí příhoda (AE) u Onglyza (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu se doporučuje, v souladu s běžnou péčí o diabetické pacienty, sledovat kožní obtíže, jako jsou puchýře, vředy nebo vyrážka.

#### Srdeční selhání

Zkušenosti s pacienty třídy NYHA I-II jsou omezené a nejsou žádné zkušenosti z klinických studií se saxagliptinem s pacienty třídy NYHA III-IV.

#### Imunokompromitovaní pacienti

Imunokompromitovaní pacienti, např. pacienti, kterým byl transplantován orgán nebo pacienti, u kterých byl diagnostikován syndrom lidské imunodeficiencie, nebyli v průběhu klinického programu s přípravkem Onglyza studováni. Z tohoto důvodu nebyl stanoven profil účinnosti a bezpečnosti saxagliptinu u těchto pacientů.

#### Použití s účinnými induktory CYP3A4

U pacientů, kteří užívají účinné induktory CYP3A4 jako je karbamazepin, dexamethason, fenobarbital, fenytoin a rifampicin může dojít ke snížení účinku Onglyza při snižování glykémie (viz bod 4.5).

#### Laktosa

Tablety obsahují monohydrát laktosy. Pacienti s vzácnou dědičnou poruchou intolerance galaktosy, Lappovým deficitem laktázy nebo malaabsorpcí glukosy-galaktosy by neměli tento přípravek užívat.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Klinická data uvedená níže ukazují, že riziko klinicky významných interakcí se současně podávanými léčivy je nízké.

Metabolismus saxagliptinu je primárně zprostředkován cytochromem P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Ve studiích in vitro bylo prokázáno, že saxagliptin a jeho hlavní metabolit neinhibují CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4, ani neindukují CYP1A2, 2B6, 2C9 nebo 3A4. Ve studiích na zdravých dobrovolnících nebyla farmakokinetika saxagliptinu, ani jeho hlavního metabolitu významně ovlivněna metforminem, glibenklamidem, pioglitazonem, digoxinem, simvastatinem, omeprazolem, antacidy nebo famotidinem. Kromě toho saxagliptin významně neovlivňoval farmakokinetiku metforminu, glibenklamidu, pioglitazonu, digoxinu, simvastatinu, diltiazemu nebo ketokonazolu.

Souběžné podávání saxagliptinu a mírného inhibitoru CYP3A4/5 diltiazemu zvýšilo hodnoty  $C_{\max}$  a AUC saxagliptinu o 63 %, resp. 2,1násobně a odpovídající hodnoty pro aktivní metabolit byly zvýšeny o 44 %, resp. 34 %.

Souběžné podávání saxagliptinu a účinného inhibitoru CYP3A4/5 ketokonazolu zvýšilo hodnoty  $C_{\max}$  a AUC saxagliptinu o 62 %, resp. 2,5násobně a odpovídající hodnoty pro aktivní metabolit byly sníženy o 95 %, resp. 88 %.

Souběžné podávání saxagliptinu a účinného induktoru CYP3A4/5 rifampicinu snížilo hodnoty  $C_{\max}$  a AUC saxagliptinu o 53 %, resp. 76 %. Expozice aktivnímu metabolitu a plazmatická inhibiční aktivita na DPP4 nebyly rifampicinem v rámci dávkového intervalu ovlivněny (viz bod 4.4).

Souběžné podávání saxagliptinu a induktorů CYP3A4/5, např. karbamazepinu, dexamethasonu, fenobarbitalu a fenytoinu, kromě rifampicinu, nebylo studováno a může vést ke snížení plazmatické koncentrace saxagliptinu a zvýšení koncentrace jeho hlavního metabolitu. Kontrola glykémie by měla být pečlivě hodnocena při souběžném užití účinného induktoru CYP3A4.

Vliv kouření, diety, rostlinných přípravků a alkoholu na farmakokinetiku saxagliptinu nebyl specificky studován.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Použití saxagliptinu v průběhu těhotenství nebylo studováno. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při použití vysokých dávek (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek Onglyza by neměl být v průběhu těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

##### Kojení

Není známo, zda saxagliptin přechází do mateřského mléka u lidí. Studie na zvířatech prokázaly, že saxagliptin a/nebo metabolit přechází do mléka. Riziko pro kojence nelze vyloučit. Na základě úvahy o prospěchu kojení pro kojence a prospěchu léčby pro ženu musí být rozhodnuto, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu.

##### Fertilita

Vliv saxagliptinu na fertilitu u lidí nebyl studován. Ovlivnění fertility bylo pozorováno u samic i samců laboratorních potkanů po podání vysokých dávek doprovázených příznaky toxicity (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Onglyza může mít zanedbatelný vliv na schopnost řídit a ovládat stroje.

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení nebo obsluze strojů je třeba mít na paměti, že při použití saxagliptinu v klinických studiích byly hlášeny případy závratí.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### *Souhrnný bezpečnostní profil*

V šesti dvojitě zaslepených, kontrolovaných klinických studiích zaměřených na bezpečnost a účinnost bylo celkem 4148 pacientů s diabetes mellitus 2. typu, včetně 3021 pacientů léčených přípravkem Onglyza, s cílem zhodnotit vliv saxagliptinu na kontrolu glykémie.

V souhrnné analýze byl celkový výskyt nežádoucích účinků u pacientů léčených saxagliptinem 5 mg podobný jako u placeba. Přerušeni léčby v důsledku nežádoucích účinků bylo vyšší u pacientů léčených saxagliptinem 5 mg ve srovnání s placebem (3,3 % ve srovnání s 1,8 %).

##### *Tabulkové seznamy nežádoucích účinků*

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny u  $\geq 5\%$  pacientů léčených saxagliptinem 5 mg a častěji než u pacientů léčených placebem, nebo nežádoucí účinky, které byly hlášeny u  $\geq 2\%$  pacientů léčených saxagliptinem 5 mg a které byly hlášeny  $\geq 1\%$  častěji ve srovnání s placebem, jsou uvedeny v Tabulce 1.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle orgánových tříd a absolutní frekvence výskytu. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), nebo velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), neznámá frekvence (nelze odhadnout z dostupných údajů).

**Tabulka 1 Frekvence nežádoucích účinků podle orgánových tříd**

Třída orgánových systémů Nežádoucí účinek	Frekvence nežádoucích účinků podle léčebného režimu			
	Monoterapie saxagliptinem	Saxagliptin a metformin <sup>1</sup>	Saxagliptin a sulfonyleurea (glibenklamid)	Saxagliptin a thiazolidindion
<b>Infekce a infestace</b>				
Infekce horních cest dýchacích	Časté	Časté	Časté	Časté
Infekce močových cest	Časté	Časté	Časté	Časté
Gastroenteritida	Časté	Časté	Časté	Časté
Sinusitida	Časté	Časté	Časté	Časté
Nazofaryngitida		Časté <sup>2</sup>		
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>				
Hypoglykémie			Velmi časté <sup>3</sup>	
<b>Poruchy nervového systému</b>				
Bolest hlavy	Časté	Časté	Časté	Časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>				
Zvracení	Časté	Časté	Časté	Časté

---

**Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

---

Periferní edém

Časté<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> Zahrnuje přidání saxagliptinu k metforminu a zahajovací kombinační léčbu s metforminem<sup>2</sup> Pouze v zahajovací kombinační léčbě.<sup>3</sup> Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve srovnání s placebem. Výskyt potvrzené hypoglykémie byl méně častý u Onglyza 5 mg (0,8 %) a placebo (0,7 %).<sup>4</sup> Všechny hlášené periferní edémy byly mírné až středně závažné intenzity a žádný případ neměl za následek přerušení léčby.**Postmarketingové zkušenosti z klinických hodnocení a spontánních hlášení**

Tabulka 2 ukazuje další nežádoucí účinky, které byly hlášeny po uvedení přípravku na trh. Frekvence jsou uvedeny podle výskytu v klinických studiích.

**Tabulka 2 Frekvence dalších nežádoucích účinků podle tříd orgánových systémů**

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence nežádoucích účinků<sup>1</sup></b>
<b>Nežádoucí účinek</b>	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Nauzea	Časté
Pankreatitida	Méně časté
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Hypersenzitivní reakce <sup>2</sup> (viz body 4.3 a 4.4)	Méně časté
Anafylaktická reakce zahrnující anafylaktický šok (viz body 4.3 a 4.4)	Vzácné
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Angioedém (viz body 4.3 a 4.4)	Vzácné
Dermatitida	Méně časté
Svědění	Méně časté
Rash <sup>2</sup>	Časté
Kopřivka	Méně časté

<sup>1</sup> Odhady frekvencí jsou založeny na podkladě celkové analýzy monoterapie saxagliptinem, přidání k metforminu a zahajovací kombinační léčby s metforminem, přidání k sulfonyluree a přidání k thiazolidindionu v klinických studiích.<sup>2</sup> Tyto nežádoucí účinky byly též identifikovány v klinických studiích před registrací, ale nebyla splněna kritéria pro zařazení do Tabulky 1.***Popis vybraných nežádoucích účinků***

Nežádoucí účinky, které byly zkoušejícím vyhodnoceny minimálně jako možné v souvislosti s podáváním léčiva a byly zaznamenány minimálně u dalších dvou pacientů léčených saxagliptinem 5 mg v porovnání s kontrolní léčbou, jsou popsány níže podle léčebného režimu.

Monoterapie: závratě (časté) a únava (časté)

Při přidání metforminu: dyspepsie (časté) a myalgie (časté).

Při přidání sulfonylurey (glibenklamid): únava (méně časté), dyslipidemie (méně časté) a hypertriglyceridemie (méně časté).

Jako počáteční kombinace s metforminem: gastritida (časté), artralgie (méně časté), myalgie (méně časté) a erektilní dysfunkce (méně časté).

Pokud byl přípravek používán jako přídatná léčba k inzulínu (s metforminem nebo bez metforminu) byl celkový výskyt hlášené hypoglykémie 18,4 % pro Onglyza 5 mg a 19,9 % pro placebo.

## Vyšetření

Ve všech klinických studiích byl výskyt nežádoucích účinků potvrzených laboratorním vyšetřením podobný u pacientů léčených saxagliptinem 5 mg a placebem. Byl pozorován malý pokles absolutního počtu lymfocytů. V souhrnné analýze placebem kontrolovaných klinických studií byl zaznamenán průměrný pokles asi o 100 buněk/ $\mu$ l z výchozí průměrné absolutní hodnoty počtu lymfocytů asi 2200 buněk/ $\mu$ l v porovnání s placebem. Průměrný absolutní počet lymfocytů byl stabilní při podávání každý den po dobu 102 týdnů. Snížení počtu lymfocytů nebylo spojeno s klinicky relevantními nežádoucími účinky. Klinický význam snížení počtu lymfocytů ve srovnání s placebem není znám.

## **4.9 Předávkování**

Podávání přípravku Onglyza v perorálních dávkách až 400 mg za den po dobu 2 týdnů (80x vyšší než je doporučená dávka) je bezpečné a dobře tolerované bez klinicky významného ovlivnění intervalu QTc a srdeční akce. V případě předávkování je třeba zahájit podpurnou léčbu v závislosti na klinickém stavu pacienta. Saxagliptin a jeho hlavní metabolit je možné odstranit hemodialýzou (23 % dávky v průběhu 4 hodin).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k léčbě diabetes mellitus, inhibitory dipeptidyl peptidázy (DPP-4), ATC kód: A10BH03

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Saxagliptin je vysoce účinný ( $K_i$ : 1,3 nM), selektivní, reverzibilní, kompetitivní inhibitor DPP-4. U pacientů s diabetes mellitus 2. typu vedlo podávání saxagliptinu k inhibici enzymové aktivity DPP-4 po dobu 24 hodin. Po perorálním podání glukosy vedla inhibice DPP-4 k 2-3násobnému zvýšení koncentrace inkretinových hormonů v oběhu, včetně peptidu podobného glukagonu (GLP-1) a na glukose závislém insulinotropním polypeptidu (GIP), snížení koncentrace glukagonu a zvýšení odpovědi na glukose závislých beta buněk, což mělo za následek zvýšení koncentrace insulinu a C-peptidu. Zvýšení sekrece insulinu z beta-buněk pankreatu a snížení sekrece glukagonu z alfa-buněk pankreatu bylo spojeno se snížením koncentrace glukosy nalačno a snížením výkyvů koncentrací glukosy po perorálním podání glukosy nebo jídla. Saxagliptin zlepšuje glykemickou kontrolu snížením koncentrace glukosy nalačno i po jídle u pacientů s diabetem 2. typu.

#### Klinická bezpečnost a účinnost

V šesti dvojité zaslepených kontrolovaných klinických studiích zaměřených na hodnocení účinnosti a bezpečnosti s cílem zhodnotit účinek saxagliptinu na kontrolu glykémie, bylo celkem randomizováno 4148 pacientů s diabetes mellitus 2. typu, včetně 3021 pacientů léčených saxagliptinem. V těchto studiích bylo celkem 634 pacientů starších než 65 roků a 59 pacientů bylo starších než 75 roků. Léčba saxagliptinem 5 mg jednou denně měla za následek klinicky odpovídající a statisticky významné zlepšení hodnot hemoglobinu A1c (HbA1c), plazmatické glukosy nalačno (FPG) a postprandiální hladiny glukosy (PPG) ve srovnání s placebem v monoterapii, v kombinaci s metforminem (zahajovací kombinační léčba nebo přidání k metforminu), v kombinaci se sulfonylureou a v kombinaci s thiazolidindionem (viz Tabulka 3). Nedošlo ke zjevné změně tělesné hmotnosti ve spojitosti se saxagliptinem. Snížení koncentrace HbA1c bylo pozorováno napříč podskupinami podle pohlaví, věku, rasy, bazálního indexu tělesné hmotnosti (BMI) a vyšší výchozí hodnoty HbA1c byly spojeny s vyšší průměrnou upravenou změnou od výchozí hodnoty při léčbě saxagliptinem.

#### *Saxagliptin v monoterapii*

Dvě dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie v trvání 24 týdnů hodnotily účinnost a bezpečnost saxagliptinu v monoterapii u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Podávání saxagliptinu jednou denně vedlo k významnému zlepšení HbA1c v obou studiích.

#### *Přidání saxagliptinu k metforminu*

V placebem kontrolované studii, přidání saxagliptinu k metforminu, v trvání 24 týdnů byla hodnocena účinnost a bezpečnost saxagliptinu v kombinaci s metforminem u pacientů s neadekvátní kontrolou glykémie (HbA1c 7-10 %) na samotném metforminu. Podávání saxagliptinu (n=186) vedlo k významnému zlepšení HbA1c, FPG a PPG ve srovnání s placebem (n=175). Zlepšení hodnot HbA1c, PPG a FPG po léčbě saxagliptinem 5 mg a metforminem bylo trvalé po dobu až 102 týdnů. Změna HbA1c pro kombinaci saxagliptin 5 mg plus metformin (n=31) ve srovnání s placebem plus metformin (n=15) v týdnu 102 byla -0,8 %.

#### *Přidání saxagliptinu k metforminu ve srovnání s přidáním sulfonylurey k metforminu*

Byla provedena 52týdenní klinická studie hodnotící účinnost a bezpečnost saxagliptinu 5 mg v kombinaci s metforminem (428 pacientů) ve srovnání se sulfonylureou (glipizid, 5 mg, titrovaný podle potřeby až na 20 mg, průměrná dávka 15 mg) v kombinaci s metforminem (430 pacientů) u 858 pacientů s neadekvátní kontrolou glykémie (HbA1c 6,5 %-10 %) na samotném metforminu. Průměrná dávka metforminu byla v každé léčebné skupině přibližně 1900 mg. Po 52 týdnech bylo ve skupině se saxagliptinem i glipizidem dosaženo podobného snížení HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou v analýze podle protokolu (-0,7 % vs. -0,8 %, průměrná výchozí hodnota HbA1c byla 7,5 % v obou skupinách). Analýza podle původního záměru (ITT) ukázala konzistentní výsledky. Snížení plazmatické hladiny glukosy bylo mírně nižší ve skupině se saxagliptinem a v průběhu počátečních 24 týdnů léčby byla léčba častěji přerušována (3,5 % vs. 1,2 %) v důsledku neúčinnosti na podkladě kritéria plazmatická hladina glukosy nalačno. Významně nižší podíl pacientů ve skupině se saxagliptinem měl hypoglykémii, 3 % (19 případů u 13 jedinců) vs. 36,3 % (750 případů u 156 pacientů) u glipizidu. Pacienti léčení saxagliptinem zaznamenali významné snížení tělesné hmotnosti vzhledem k výchozí tělesné hmotnosti ve srovnání s nárůstem tělesné hmotnosti u pacientů léčených glipizidem (-1,1 vs. +1,1 kg).

#### *Přidání saxagliptinu k metforminu ve srovnání s přidáním sitagliptinu k metforminu*

Byla provedena 18týdenní studie hodnotící účinnost a bezpečnost saxagliptinu 5 mg v kombinaci s metforminem (403 pacientů) ve srovnání se sitagliptinem 100 mg v kombinaci s metforminem (398 pacientů) u 801 pacientů s neadekvátní kontrolou glykémie na samotném metforminu. Po 18 týdnech nebyl saxagliptin méně účinný než sitagliptin v průměrném snížení hodnot HbA1c ve srovnání s výchozími hodnotami jak v analýze podle protokolu, tak v celkové analýze. Snížení hodnot HbA1c oproti výchozím hodnotám pro saxagliptin, resp. sitagliptin v primární analýze podle protokolu bylo -0,5 % (průměr a medián), resp. -0,6 % (průměr a medián). V konfirmační celkové analýze bylo průměrné snížení pro saxagliptin, resp. sitagliptin -0,4 %, resp. -0,6 %, s mediánem -0,5 % v obou skupinách.

#### *Saxagliptin v kombinaci s metforminem jako zahajovací léčba*

Ve 24týdenní studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost saxagliptinu 5 mg v kombinaci s metforminem jako zahajovací kombinační léčba u dosud neléčených pacientů s neadekvátní kontrolou glykémie (HbA1c 8-12 %). Zahajovací kombinační léčba saxagliptinem 5 mg plus metformin (n=306) vedla k významnému zlepšení HbA1c, FPG a PPG ve srovnání se zahajovací léčbou saxagliptinem (n=317) nebo metforminem v monoterapii (n=313). Ve všech hodnocených podskupinách bylo 24. týden pozorováno snížení HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou HbA1C, s tím, že větší pokles byl pozorován u pacientů s výchozí HbA1c  $\geq 10$  % (viz Tabulka 3). Zlepšení hodnot HbA1c, PPG a FPG po zahajovací léčbě saxagliptin 5 mg plus metformin bylo trvalé až do 76. týdne. Změna HbA1c 76. týden pro saxagliptin 5 mg plus metformin (n=177) ve srovnání s metformin plus placebo (n=147) byla -0,5 %.

#### *Přídavná léčba saxagliptinem k léčbě glibenklamidem*

V placebem kontrolované 24týdenní studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost saxagliptinu v kombinaci s glibenklamidem u pacientů s neadekvátní kontrolou glykémie na submaximální dávce samotného glibenklamidu v době zařazení do studie (HbA1c 7,5-10 %). Saxagliptin v kombinaci s fixní, středně vysokou dávkou glibenklamidu (glibenklamid 7,5 mg) byl srovnáván s titrací glibenklamidu na vyšší dávku až do celkové denní dávky 15 mg (asi 92 % pacientů ve skupině léčené placebem plus glibenklamid bylo titrováno na konečnou dávku 15 mg denně). Podávání saxagliptinu (n=250) vedlo k významnému zlepšení hodnot HbA1c, FPG a PPG ve srovnání s titrací glibenklamidu na vyšší dávky (n=264). Zlepšení hodnot HbA1c, PPG a FPG po léčbě saxagliptinem 5 mg bylo trvalé

až do 76. týdne. Změna HbA1c 76. týden pro saxagliptin 5 mg (n=56) ve srovnání s titrovaným glibenklamidem (n=27) byla - 0,7 %.

*Přídavná léčba saxagliptinem v kombinaci s inzulinem (s metforminem nebo bez metforminu)*

Ve 24týdenní randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studii hodnotící účinnost a bezpečnost saxagliptinu v kombinaci se stabilní dávkou inzulinu (výchozí průměr: 54,2 jednotek) u pacientů s neadekvátní kontrolou glykémie (HbA1c  $\geq 7,5$  % a  $\leq 11$  %) na samotném inzulinu (n=141) nebo na inzulinu v kombinaci se stabilní dávkou metforminu (n=314) bylo celkem randomizováno 455 pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Podávání saxagliptinu 5 mg jako přídavné léčby k inzulinu s metforminem nebo bez metforminu vedlo po 24 týdnech k významnému zlepšení HbA1c a PPG ve srovnání s placebem a inzulinem s metforminem nebo bez metforminu. Ve srovnání s placebem došlo u pacientů užívajících saxagliptin 5 mg přidaný k inzulinu bez ohledu na to, zda pacient užíval metformin, k podobnému snížení HbA1c (-0,4 % pro obě podskupiny). Zlepšení hodnoty HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou bylo ve skupině se saxagliptinem přidaným k inzulinu trvalé po dobu 52 týdnů ve srovnání s placebem přidaným k inzulinu s metforminem nebo bez metforminu. V 52. týdně byla změna HbA1c ve skupině léčené saxagliptinem (n=244) ve srovnání s placebem (n=124) -0,4 %.

*Přídavná léčba saxagliptinem k léčbě thiazolidindionem*

V placebem kontrolované 24týdenní studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost saxagliptinu v kombinaci s thiazolidindionem (TZD) u pacientů s neadekvátní kontrolou glykémie (HbA1c 7-10,5 %) na samotném TZD. Podávání saxagliptinu (n=183) vedlo k významnému zlepšení hodnot HbA1c, FPG a PPG ve srovnání s placebem (n=180). Zlepšení hodnot HbA1c, PPG a FPG po léčbě saxagliptinem 5 mg bylo trvalé až do 76. týdne. Změna HbA1c 76. týden pro saxagliptin 5 mg (n=82) ve srovnání s TZD plus placebo (n=53) byla - 0,9 %.

*Pacienti s poškozením ledvin*

Ve 12týdenní multicentrické randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studii byl hodnocen léčebný účinek saxagliptinu 2,5 mg jednou denně ve srovnání s placebem u 170 pacientů (85 pacientů užívalo saxagliptin a 85 placebo) s diabetes mellitus 2. typu (HbA1c 7,0-11 %) a poškozením ledvin (středně závažné [n=90]; závažné [n=41]; nebo ESRD [n=39]). V této studii bylo 98,2 % pacientů léčeno jinými antidiabetiky (75,3 % insulinem a 31,2 % perorálními antidiabetiky; někteří užívali obě skupiny léčiv). Saxagliptin snižoval významně HbA1c ve srovnání s placebem; změna HbA1c u saxagliptinu byla -0,9 % týden 12 (změna HbA1c u placeba byla -0,4 %). Zlepšení hodnoty HbA1c při léčbě saxagliptinem 2,5 mg bylo trvalé po dobu až 52 týdnů, ovšem počet pacientů, kteří ukončili 52 týdnů léčby beze změny dalších antidiabetik byl nízký (26 pacientů ve skupině se saxagliptinem vs. 34 pacientů ve skupině s placebem). Výskyt potvrzených hypoglykemických příhod byl poněkud vyšší ve skupině se saxagliptinem (9,4 %) ve srovnání s placebem (4,7 %), ovšem počet jedinců s jakoukoliv hypoglykemickou příhodou se mezi skupinami nelišil. Nebyl zjištěn nežádoucí vliv na funkci ledvin podle odhadované glomerulární filtrační rychlosti nebo clearance kreatininu v týdnu 12 a 52.

**Tabulka 3 Nejdůležitější výsledky účinnosti Onglyza 5 mg denně v placebem kontrolovaných studiích v monoterapii a jako přídavná léčba**

	Průměrná výchozí hodnota HbA1c (%)	Průměrná změna <sup>2</sup> ve srovnání s výchozí hodnotou HbA1c (%) 24. týden	Průměrná změna po korekci na placebo HbA1c (%) 24. týden (95% CI)
<b>Studie v monoterapii</b>			
• Studie CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9; -0,4) <sup>3</sup>
• Studie CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (ráno)	-0,4 (-0,7; -0,1) <sup>4</sup>
(n=70)	7,9	-0,6 (večer)	-0,4 (-0,6; -0,1) <sup>5</sup>
<b>Studie přídavná léčba /zahajovací kombinační léčba</b>			

• Studie CV181014: přidání k metforminu (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) <sup>3</sup>
• Studie CV181040: přidání k sulfonyluree <sup>1</sup> (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9; -0,6) <sup>3</sup>
• Studie CV181013: přidání k TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8; -0,4) <sup>3</sup>
• Studie CV181039: zahajovací kombinační léčba s metforminem <sup>6</sup>			
Celková populace (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) <sup>7</sup>
Výchozí HbA1c ≥10% (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) <sup>8</sup>
• Studie CV181057: přídatná léčba k inzulinu (+/- metformin)			
Celková populace (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2)

p = Randomizovaní pacienti s dostupnými údaji (primární účinnost – analýza „intention to treat“).

<sup>2</sup> Glibenklamid byl v placebové skupině titrován směrem nahoru z 7,5 na 15 mg celkové denní dávky.

<sup>3</sup> Upravená průměrná změna ve srovnání s výchozí hodnotou upravená na výchozí hodnotu (ANCOVA).

<sup>4</sup> p<0,0001 ve srovnání s placebem.

<sup>5</sup> p=0,0059 ve srovnání s placebem.

<sup>6</sup> p=0,0157 ve srovnání s placebem.

<sup>7</sup> Metformin byl titrován směrem nahoru z 500 na 2000 mg denně podle tolerance.

<sup>8</sup> Průměrná změna HbA1c je rozdílem mezi skupinami saxagliptin + metformin a samotný metformin (p<0,0001)

<sup>8</sup> Průměrná změna HbA1c je změnou mezi skupinami saxagliptin + metformin a samotný metformin

## Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Onglyza u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě diabetes mellitus 2. typu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika saxagliptinu a hlavního metabolitu saxagliptinu je podobná u zdravých dobrovolníků a pacientů s diabetes mellitus 2. typu.

### Absorpce

Saxagliptin je po perorálním podání na lačno rychle absorbován. Maximální sérové koncentrace ( $c_{max}$ ) saxagliptinu a jeho hlavního metabolitu jsou dosaženy za 2 resp. 4 hodiny ( $T_{max}$ ) po podání. Hodnoty  $c_{max}$  a AUC pro saxagliptin a hlavní metabolit se proporcionálně zvyšují s dávkou saxagliptinu a tato závislost byla pozorována v dávkách až 400 mg. Po podání jednotlivé perorální dávky saxagliptinu 5 mg zdravým dobrovolníkům byla průměrná hodnota AUC v plazmě 78 ng.h/ml, resp. 214 ng.h/ml pro saxagliptin, resp. hlavní metabolit. Odpovídající sérové koncentrace pro  $c_{max}$  byly 24 ng/ml, resp. 47 ng/ml. Intraindividuální koeficienty variability pro  $c_{max}$  a AUC saxagliptinu byly menší než 12 %.

Inhibice aktivity DPP-4 v plazmě po dobu nejméně 24 hodin po perorálním podání saxagliptinu je dána vysokou účinností, vysokou afinitou a prodlouženou vazbou na aktivní místo.

### Interakce s potravou

U zdravých dobrovolníků má potrava relativně malý vliv na farmakokinetiku saxagliptinu. Podání spolu s jídlem (jídlo s vysokým obsahem tuků) nemělo vliv na  $c_{max}$  saxagliptinu a hodnota AUC se zvýšila o 27 % ve srovnání s podáním na lačno. Doba k dosažení maximální koncentrace  $c_{max}(T_{max})$  se prodloužila o asi 0,5 hodiny při podání s jídlem ve srovnání s podáním na lačno. Tyto změny nebyly považovány za klinicky významné.

### Distribuce

Vazba saxagliptinu a jeho hlavního metabolitu v lidském séru na proteiny v podmínkách *in vitro* je zanedbatelná. Nepředpokládá se, že změny koncentrací proteinů krve při různých onemocněních, např. poškození ledvin nebo jater, ovlivňují chování saxagliptinu v organismu.

### Biotransformace

Biotransformace saxagliptinu je primárně zprostředkována cytochromem P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Hlavní metabolit saxagliptinu je též selektivní, reverzibilní, kompetitivní inhibitor DPP-4, s poloviční účinností ve srovnání se saxagliptinem.

#### Eliminace

Průměrný plazmatický terminální poločas ( $t_{1/2}$ ) pro saxagliptin a hlavní metabolit saxagliptinu je 2,5, resp. 3,1 hodiny a průměrná  $t_{1/2}$  hodnota inhibice plazmatické DPP-4 je 26,9 hodiny. Saxagliptin je vylučován ledvinami a játry. Po podání jednotlivé dávky 50 mg  $^{14}\text{C}$ -saxagliptinu bylo v moči detekováno 24 %, resp. 36 %, resp. 75 % dávky jako saxagliptin, hlavní metabolit a celková radioaktivita. Průměrná renální clearance saxagliptinu (asi 230 ml/min) byla vyšší než průměrná odhadovaná glomerulární filtrační rychlost (asi 120 ml/min), což předpokládá částečnou aktivní renální sekreci. Hodnoty renální clearance pro hlavní metabolit byly srovnatelné s hodnotou glomerulární filtrační rychlosti. Celkem 22 % radioaktivity bylo nalezeno ve stolici, což reprezentuje podíl saxagliptinu, který se vylučuje do žluči a/nebo nevstřebané léčivo z gastrointestinálního traktu.

#### Linearita

Hodnoty  $c_{\max}$  a AUC saxagliptinu a jeho hlavního metabolitu se proporcionálně zvyšují s dávkou saxagliptinu. Po opakovaném podání jednou denně v jakékoliv dávce nebyla pozorována kumulace saxagliptinu a jeho hlavního metabolitu. Nebyla pozorována závislost clearance saxagliptinu a jeho hlavního metabolitu na dávce a na čase po 14denním podávání saxagliptinu jednou denně v dávkovém rozmezí 2,5 až 400 mg.

#### Zvláštní populace pacientů

##### *Poškození ledvin*

Byla provedena jednodávková otevřená studie hodnotící farmakokinetiku saxagliptinu v dávce 10 mg u jedinců s různým stupněm chronického poškození ledvin ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin. Studie zahrnovala pacienty s poškozenou funkcí ledvin klasifikovanou na základě clearance kreatininu (podle vzorce Cockcroft-Gault) jako mírné ( $> 50$  až  $\leq 80$  ml/min.), středně závažné ( $\geq 30$  až  $\leq 50$  ml/min.) nebo závažné ( $< 30$  ml/min.), včetně pacientů s ESRD na hemodialýze.

Stupeň poškození funkce ledvin nemá vliv na  $c_{\max}$  saxagliptinu nebo jeho hlavního metabolitu.

U jedinců s mírným poškozením funkce ledvin byla průměrná hodnota AUC saxagliptinu, resp. jeho hlavního metabolitu 1,2krát, resp. 1,7krát vyšší než průměrná hodnota AUC u jedinců s normální funkcí ledvin. Vzhledem k tomu, že zvýšení v tomto intervalu není klinicky významné, nedoporučuje se úprava dávkování u pacientů s mírným poškozením funkce ledvin. U pacientů se středně závažným, resp. závažným poškozením funkce ledvin, resp. u pacientů s ESRD na hemodialýze byly hodnoty AUC pro saxagliptin, resp. jeho hlavní metabolit až 2,1krát, resp. 4,5krát vyšší než hodnoty AUC u jedinců s normální funkcí ledvin. Dávku přípravku Onglyza je nutné u pacientů se středně závažným nebo závažným poškozením funkce ledvin snížit na 2,5 mg jednou denně (viz body 4.2 a 4.4).

##### *Poškození jater*

U pacientů s mírným (Child-Pugh Class A), středně závažným (Child-Pugh Class B) nebo závažným (Child-Pugh Class C) poškozením jater došlo ke 1,1; 1,4 a 1,8násobnému zvýšení vystavení vlivu saxagliptinu resp. k 22%, 7% a 33% zvýšení vystavení vlivu BMS-510849 než u pacientů s normální funkcí jater.

##### *Starší pacienti ( $\geq 65$ roků)*

Starší pacienti (65 až 80 let) měli asi o 60 % vyšší hodnotu AUC pro saxagliptin než mladší pacienti (18 až 40 roků). Tento rozdíl se nepovažuje za klinicky relevantní, a proto se nedoporučuje upravovat dávku přípravku Onglyza pouze na základě věku.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

U opic rodu cynomolgus vyvolal saxagliptin v dávkách  $\geq 3$  mg/kg/den reverzibilní kožní léze (strupovitost, ulcerace a nekrózy) na periferních částech těla (ocas, prsty, šourek, a/nebo nos). Hladina, při které se nevytvoří žádná léze (NOEL), je 1krát, resp. 2krát vyšší než je expozice saxagliptinu, resp. hlavnímu metabolitu u lidí při doporučené dávce 5 mg/den (RHD).

Klinická relevance kožních lézí není známa, ovšem v klinickém hodnocení se saxagliptinem nebyl pozorován klinický korelát ke kožním lézím pozorovaným u opic.

U všech druhů zvířat byl hlášen výskyt imunologicky podmíněné minimální, neprogredující lymfoidní hyperplazie sleziny, lymfatických uzlin a kostní dřeně při expozici 7krát převyšující RHD.

Saxagliptin vykazoval gastrointestinální toxicitu u psů, včetně krvavé/mukoidní stolice a enteropatie ve vyšších dávkách při NOEL 4krát, resp. 2krát vyšší než je expozice saxagliptinu, resp. hlavnímu metabolitu u lidí při RHD.

Saxagliptin nebyl genotoxický v žádném běžném testování na genotoxicitu *in vitro* a *in vivo*. Nebyl pozorován karcinogenní potenciál ve 2letém testování na karcinogenitu u myši a potkanů.

Byl pozorován vliv saxagliptinu na plodnost u samců a samic potkanů při vysokém dávkování a vyvolávající zjevné známky toxicity. Saxagliptin nebyl teratogenní v žádné studované dávce u potkanů a u králíků. Ve vysokých dávkách u potkanů způsobuje saxagliptin malé a reverzibilní zpoždění osifikace fetální pánve a snížení hmotnosti plodu (v přítomnosti mateřské toxicity) při NOEL 303krát, resp. 30krát vyšší než je expozice saxagliptinu, resp. hlavnímu metabolitu u lidí při RHD. U králíků byl tento účinek limitován na menší změny skeletu pozorované pouze v dávkách toxických pro matku (NOEL 158krát, resp. 224krát vyšší než je expozice saxagliptinu, resp. hlavnímu metabolitu u lidí při RHD). Ve studii zaměřené na prenatální a postnatální vývoj u potkanů způsoboval saxagliptin snížení hmotnosti mláďat v dávkách toxických pro matku, při NOEL 488krát, resp. 45krát vyšších než je expozice saxagliptinu, resp. hlavnímu metabolitu u lidí při RHD. Vliv na tělesnou hmotnost mláďat byl pozorován až do 92. dne resp. 120. dne od narození u samic, resp. u samců.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

monohydrát laktosy  
mikrokrytalická celulóza (E460i)  
sodná sůl kroskarmelosy (E468)  
magnesium-stearát

#### Potahová vrstva:

polyvinylalkohol  
makrogol 3350  
oxid titaničitý (E171)  
mastek (E553b)  
žlutý oxid železitý (E172)

#### Inkoust použitý k potisku:

šelak  
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Alu/Alu blistr.

Velikost balení: 14, 28 nebo 98 potahovaných tablet v neperforovaných blistrech kalendářního balení.

Velikost balení: 30x1 nebo 90x1 potahovaných tablet v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/09/545/011-015

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

1.10.2009

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

prosinec 2011

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.