



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 Bestandteile
Jede Tablette enthält 99 mg Lactose-Monohydrat.

Die 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

Add-on-Kombinationstherapie

Onglyza ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

- in Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- in Kombination mit einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Add-on-Kombinationstherapie

Die empfohlene Dosis von Onglyza ist 5 mg einmal täglich als Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin, Insulin, einem Thiazolidindion oder einem Sulfonylharnstoff.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung, die sich allein auf das Alter bezieht, wird nicht empfohlen. Für Patienten im Alter von 75 Jahren und älter liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen vor, daher muss bei einer Behandlung dieser Population entsprechend vorsichtig vorgegangen werden (siehe auch Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).

Niereninsuffizienz

Für Patienten mit leichter Niereninsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz sollte die Dosis von Onglyza auf 2,5 mg einmal täglich reduziert werden.

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vor. Daher sollte Saxagliptin bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden. Onglyza wird für hämodialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (*end stage renal disease*, ESRD) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Da die Dosis von Onglyza, basierend auf der Nierenfunktion, auf 2,5 mg begrenzt werden sollte, wird eine Kontrolle der Nierenfunktion vor Beginn der Behandlung mit Onglyza 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 Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Onglyza bei Kindern von der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Hinweise zur Anwendung

Onglyza kann unabhängig von einer Mahlzeit zu jeder Tageszeit eingenommen 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 sonstigen Bestandteile oder Vorgeschichte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen jeglichen Dipeptidyl-Peptidase-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.

Pankreatitis

Im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung sind Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden. Die Patienten sollten über das charakteristische Symptom einer akuten Pankreatitis informiert werden: persistierende, starke Abdominalschmerzen. Nach Absetzen von Saxagliptin wurde ein Rückgang der Pankreatitis beobachtet. Wenn eine Pankreatitis vermutet wird, sollten Onglyza und andere potenziell unter Verdacht stehende Arzneimittel abgesetzt werden.

Niereninsuffizienz

Eine Anpassung der Einzeldosis wird bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz empfohlen. Saxagliptin sollte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, und 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 bekannten 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.

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, ist Onglyza abzusetzen, andere potenzielle Ursachen für das Ereignis sind zu bewerten und eine alternative Diabetes-Behandlung ist einzuleiten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).



Ältere Patienten

Für Patienten im Alter von 75 Jahren und älter liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen vor, daher muss bei einer Behandlung dieser Population entsprechend vorsichtig vorgegangen werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Hauterkrankungen

In nicht-klinischen toxikologischen Studien wurden ulzerative und nekrotisierende Hautläsionen an Extremitäten von Affen berichtet (siehe Abschnitt 5.3). Obwohl in klinischen Studien keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet wurde, gibt es begrenzte Erfahrung bei Patienten mit diabetischen Hautkomplikationen. Nach Markteinführung wurde Hautausschlag in der DPP4-Inhibitor-Klasse beschrieben. Hautausschlag ist zudem als ein unerwünschtes Ereignis (UE) 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.

Herzinsuffizienz

Erfahrungen bei Patienten in den NYHA-Klassen I–II sind limitiert. Es liegen keinerlei Erfahrungen aus klinischen Studien mit Saxagliptin bei Patienten in den NYHA-Klassen III–IV vor.

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 Unbedenklichkeitsprofil von Saxagliptin bei diesen Patienten nicht bekannt.

Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren

Die Anwendung von CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital, 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, 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. In *in-vitro*-Studien wirkten Saxagliptin und sein Hauptmetabolit weder als Inhibitor von CYP1A2, 2A6, 2B6, 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, Simva-

statin, Omeprazol, Antazida oder Famotidin signifikant verändert. Weiterhin wurde die Pharmakokinetik von Metformin, Glibenclamid, Pioglitazon, Digoxin, Simvastatin, Diltiazem bzw. Ketoconazol durch Saxagliptin nicht signifikant verändert.

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 mit 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).

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und CYP3A4/5-Induktoren mit Ausnahme von Rifampicin (wie z. B. Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital 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-Induktoren angewendet wird.

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 müssen 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 vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch sollte man beim Fahren oder beim Bedienen von Maschinen beachten, dass in Zusammenhang mit Saxagliptin in Studien über Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Unbedenklichkeitsprofils

4.148 Patienten mit Typ-2-Diabetes, darunter 3.021 mit Onglyza behandelte Patienten, wurden zur Untersuchung der Wirkungen von Saxagliptin auf die Blutzuckerkontrolle in sechs doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien zu Sicherheit und Wirksamkeit randomisiert.

In einer gepoolten Analyse 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 Zusammenstellung 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 berichtet wurden, sind in Tabelle 1 auf Seite 3 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 ($< 1/10.000$). Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erfahrungen seit Markteinführung aus klinischen Studien und Spontanberichten
Tabelle 2 auf Seite 3 zeigt zusätzliche Nebenwirkungen, die im Rahmen der Erfahrungen seit Markteinführung gemeldet worden sind. Die Häufigkeiten basieren auf Erfahrungen aus klinischen Studien.

Tabelle 1 Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Behandlungsregime			
	Saxagliptin Monotherapie	Saxagliptin mit Metformin ¹	Saxagliptin mit einem Sulfonylharn- stoff (Glibenclamid)	Saxagliptin mit einem Thiazolid- indion
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		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Hypoglykämie			sehr häufig ³	
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen	häufig	häufig	häufig	häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Erbrechen	häufig	häufig	häufig	häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Periphere Ödeme				häufig ⁴

¹ Saxagliptin sowohl in der *Add-on*-Kombinationstherapie mit Metformin als auch in der initialen Kombination mit Metformin.

² Nur in der initialen Kombinationstherapie mit Metformin.

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 Alle beobachteten Nebenwirkungen in Bezug auf periphere Ödeme waren von geringer bis mäßiger Intensität und führten in keinem Fall zu einem Absetzen der Studienmedikation.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse, für die der Prüf- arzt zumindest einen möglichen Zusam- menhang mit dem Arzneimittel in Betracht zog und die bei mindestens zwei Patien- ten, die mit Saxagliptin 5 mg behandelt wurden, mehr als in der Kontrollgruppe, berichtet wurden, werden im Folgenden, unterteilt nach Behandlungsregimen, be- schrieben.

In der Monotherapie: Schwindel (häufig) und Müdigkeit (häufig).

In der *Add-on*-Therapie zu Metformin: Dys- pepsie (häufig) und Myalgie (häufig).

In der *Add-on*-Therapie zu einem Sulfonyl- harnstoff (Glibenclamid): Müdigkeit (ge- legentlich), Dyslipidämie (gelegentlich) und Hypertriglyceridämie (gelegentlich).

Bei der initialen Kombination mit Metformin: Gastritis (häufig), Arthralgie (gelegentlich),

Myalgie (gelegentlich) und erektiler Dysfunk- tion (gelegentlich).

Im Rahmen der *Add-on*-Therapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin) betrug die Ge- samthäufigkeit 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 Ereignis- sen in Bezug auf Labor-Parameter bei Pa- tienten, die Saxagliptin 5 mg bzw. Placebo erhielten, ähnlich. Es wurde eine leichte Ab- nahme der absoluten Anzahl an Lymphozy- ten beobachtet. In der Placebo-kontrollierten gepoolten Analyse wurde, ausgehend von einer mittleren absoluten Lymphozytenzahl von etwa 2.200 Zellen/ μ l, eine mittlere Ab- nahme 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 Behand- lungsdauer bis zu 102 Wochen. Die Abnah- me der Lymphozytenzahl war nicht mit klin- isch relevanten Nebenwirkungen verbun- den. Die klinische Signifikanz dieser Abnah- me der Lymphozytenzahl im Verhältnis zu Placebo ist nicht bekannt.

Tabelle 2 Häufigkeit zusätzlicher Nebenwirkungen nach Systemorganklassen

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit von Nebenwirkungen ¹
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Übelkeit	Häufig
Pankreatitis	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	
Überempfindlichkeitsreaktionen ² (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	Gelegentlich
Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylak- tischem Schock (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	
Angioödem (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	Selten
Dermatitis	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich
Hautausschlag ²	Häufig
Urtikaria	Gelegentlich

¹ Die Schätzungen für die Häufigkeiten basieren auf einer gepoolten Analyse der klinischen Studien für die Saxagliptin-Monotherapie, die *Add-on*-Kombination mit Metformin und die initiale Kombination mit Metformin, die *Add-on*-Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und die *Add-on*-Kombination mit einem Thiazolidindion.

² Diese Nebenwirkungen wurden auch in klinischen Studien vor der Zulassung identifiziert, entsprechen aber nicht den Kriterien der Tabelle 1.

4.9 Überdosierung

Onglyza hat sich als sicher und gut ver- träglich erwiesen. Bei einer täglichen oralen Dosis bis zu 400 mg über 2 Wochen (ent- spricht dem 80-fachen der empfohlenen Dosis) wurde kein klinisch bedeutsamer Effekt auf das QTc-Intervall oder auf die Herzfrequenz festgestellt. Falls eine Über- dosierung erfolgt, sollte in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten eine angemessene supportive Behandlun- gs-



maßnahme 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 hoch potenter (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 Inkretinhoronen, 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.

Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

Zur Bewertung der Wirkung von Onglyza auf die Blutzuckerkontrolle wurden in 6 doppelblinden, kontrollierten Studien zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit insgesamt 4.148 Typ-2-Diabetiker randomisiert, von denen 3.021 Patienten mit Saxagliptin behandelt wurden. In diesen Studien waren 634 Patienten 65 Jahre und älter und 59 Patienten 75 Jahre und älter. 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-Plasmaglucosewerte (*fasting plasma glucose*, FPG) und der postprandialen Glucosewerte (*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 3). 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 Unbedenklichkeit der Monotherapie mit Saxagliptin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus wurden zwei doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien über 24 Wochen durchgeführt. In beiden Studien führte eine einmal tägliche Einnahme von Saxagliptin zu signifikanten Verbesserungen der HbA_{1c}-Werte.

Saxagliptin in der Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit 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 Unbedenklichkeit 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 1900 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 %

Tabelle 3 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)	7,9	–0,7 (morgens)	–0,4 (–0,7, –0,1) ⁴
(n = 70)	7,9	–0,6 (abends)	–0,4 (–0,6, –0,1) ⁵
ADD-ON/KOMBINATIONSTUDIEN			
• Studie CV181014: <i>add-on</i> zu Metformin (n = 186)	8,1	–0,7	–0,8 (–1,0, –0,6) ³
• Studie CV181040: <i>add-on</i> zu SH ¹ (n = 250)	8,5	–0,6	–0,7 (–0,9, –0,6) ³
• Studie CV181013: <i>add-on</i> 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)	9,4	–2,5	–0,5 (–0,7, –0,4) ⁷
HbA _{1c} -Ausgangswert ≥ 10 % Stratum (n = 107)	10,8	–3,3	–0,6 (–0,9, –0,3) ⁸
• Studie CV181057: <i>add-on</i> 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 Tagesgesamtdosis.

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.



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-Kombinations-therapie mit Metformin im Vergleich zu Sitagliptin in der Add-on-Kombinations-therapie mit Metformin

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit 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* betragen die Reduktionen des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert für Saxagliptin 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 Unbedenklichkeit 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 ≥ 10 % (siehe Tabelle 3) 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-Kombinations-therapie mit Glibenclamid

Um die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit 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-Kombinations-therapie 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 Unbedenklichkeit von Saxagliptin in Kombination mit einer stabilen Insulin-Dosis (mittlerer Ausgangswert: 54,2 Einheiten) bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c} ≥ 7,5 % und ≤ 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-Kombinations-therapie mit Thiazolidindionen

Eine Placebo-kontrollierte, 24-wöchige Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit 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.

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

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).

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 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.

Metabolisierung

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.

Ausscheidung

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 ¹⁴C-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 Saxagliptin 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 Probanden, die an chronischer Niereninsuffizienz in verschiedenen Stadien leiden, mit Probanden mit normaler Nierenfunktion verglichen. In die Studie waren Patienten mit Niereninsuffizienz, die auf Basis der Kreatininclearance (gemäß der Cockcroft-Gault-Formel) als leicht (> 50 bis ≤ 80 ml/min), mäßig (≥ 30 bis ≤ 50 ml/min) oder schwer (≤ 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. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz sollte die Onglyza-Dosis auf 2,5 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

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 maternal 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 (E 460i)
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Magnesiumstearat



Filmüberzug Onglyza® 2,5 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Titandioxid (E 171)
Talkum (E 553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

Filmüberzug Onglyza® 5 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Titandioxid (E 171)
Talkum (E 553b)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Drucktinte

Schellack
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

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

Onglyza® 2,5 mg Filmtabletten:

Alu/Alu-Bliesterpackung.
Packungsgrößen mit 14, 28 und 98 Filmtabletten in nicht-perforierten Kalenderbliesterpackungen.
Packungsgrößen mit 30 × 1 und 90 × 1 Filmtabletten in perforierten Bliesterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Onglyza® 5 mg Filmtabletten:

Alu/Alu-Bliesterpackung.
Packungsgrößen mit 14, 28, 56 und 98 Filmtabletten in nicht-perforierten Bliesterpackungen.
Packungsgrößen mit 14, 28, 56 und 98 Filmtabletten in nicht-perforierten Kalenderbliesterpackungen.
Packungsgrößen mit 30 × 1 und 90 × 1 Filmtabletten in perforierten Bliesterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Onglyza® 2,5 mg Filmtabletten
EU/1/09/545/011 – 015

Onglyza® 5 mg Filmtabletten
EU/1/09/545/001 – 010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
01. Oktober 2009

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2011

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packungen zu 28 **[N1]** und 98 **[N3]** Filmtabletten. Klinikpackungen mit 28 Filmtabletten.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KG&A
Arnulfstraße 29
80636 München
Telefon: (089) 1 21 42-0
Telefax: (089) 1 21 42-3 92

Mitvertrieb

AstraZeneca GmbH
22876 Wedel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin