

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onglyza 2,5 mg tabletki powlekane

Onglyza 5 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Onglyza 2,5 mg tabletki powlekane

Jedna tabletki zawiera 2,5 mg saksagliptyny (w postaci chlorowodoru).

Onglyza 5 mg tabletki powlekane

Jedna tabletki zawiera 5 mg saksagliptyny (w postaci chlorowodoru).'

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletki zawiera 99 mg laktozy jednowodnej.

Produkt Onglyza zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. uznaje się za „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Onglyza 2,5 mg tabletki powlekane

Onglyza 2,5 mg to tabletki powlekane o barwie bladożółtej do jasnożółtej, dwuwypukłe, okrągłe, z jednej strony oznaczone „2,5”, z drugiej strony „4214”, napisy niebieskim tuszem.

Onglyza 5 mg tabletki powlekane

Produkt Onglyza 5 mg to różowa, dwuwypukła, okrągła tabletki powlekane, z jednej strony oznaczona „5”, z drugiej strony „4215”, napisy niebieskim tuszem.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Onglyza jest wskazany u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii:

- w monoterapii, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na nietolerancję lub przeciwwskazania
- w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy nie zapewniają one odpowiedniej kontroli glikemii (patrz punkty 4.4, 4.5 oraz 5.1 w celu zapoznania się z dostępnymi danymi dotyczącymi różnych skojarzeń).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Onglyza to 5 mg, raz na dobę. Podczas stosowania leku Onglyza w skojarzeniu z insuliną lub pochodnymi sulfonylomocznika, może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny lub pochodnej sulfonylomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.4)

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w potrójnej terapii doustnej w skojarzeniu z metforminą i tiazolidynodionem.

### Specjalne grupy pacjentów

#### Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)

Nie zaleca się dostosowania dawki leku jedynie na podstawie wieku pacjenta (patrz także punkty 5.1 i 5.2)

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek z  $GFR \geq 45$  ml/min.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek z  $GFR < 45$  ml/min oraz u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek dawka powinna być zmniejszona do 2,5 mg raz na dobę.

Produktu Onglyza nie zaleca się do stosowania u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease - ESRD) wymagających hemodializy (patrz punkt 4.4).

Dawka powinna zostać zmniejszona do 2,5 mg ze względu na obniżoną czynność nerek, dlatego zaleca się kontrolowanie czynności nerek przed rozpoczęciem terapii oraz, zgodnie ze standardową procedurą medyczną, systematycznie w trakcie stosowania produktu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Saksagliptynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, a u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie zaleca się stosowania (patrz punkt 4.4).

#### Młodzież i dzieci

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku Onglyza u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Tabletki można zażywać z posiłkiem lub bez posiłku, o każdej porze dnia. Tabletek nie wolno dzielić lub kruszyć.

W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien ją zażyć tak szybko, jak to możliwe. Nie należy zażywać podwójnej dawki tego samego dnia.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub ciężkie reakcje nadwrażliwości na jakikolwiek lek z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP4) w wywiadzie, w tym reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy (patrz punkty 4.4 i 4.8).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Ogólne

Produktu Onglyza nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Produkt Onglyza nie zastąpi insuliny u pacjentów, którzy wymagają stosowania insuliny.

#### Ostre zapalenie trzustki

Ze stosowaniem inhibitorów DPP-4 związane jest z ryzyko rozwoju ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki; uporczywym, silnym bólu brzucha. Jeśli podejrzewa się zapalenie trzustki, należy zaprzestać stosowania produktu Onglyza; w przypadku potwierdzenia rozpoznania zapalenia trzustki, nie należy wznowiać leczenia produktem Onglyza. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Po wprowadzeniu do obrotu produktu zawierającego saksagliptynę były spontanicznie zgłaszane działania niepożądane w tym ostre zapalenie trzustki.

#### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z GFR < 45 ml/min zalecana dawka wynosi 2,5 mg raz na dobę. Saksagliptyna nie jest zalecana u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wymagających hemodializy. Zalecane jest kontrolowanie czynności nerek przed rozpoczęciem terapii produktem Onglyza oraz, zgodnie ze standardową procedurą medyczną, systematycznie w trakcie stosowania leku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Saksagliptynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, a u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie zaleca się stosowania (patrz punkt 4.2).

#### Stosowanie z produktami leczniczymi powodującymi hipoglikemie

Jak wiadomo, stosowanie sulfonilomocznika i insuliny może powodować hipoglikemie. Dlatego, podczas jednoczesnego stosowania sulfonilomocznika lub insuliny i produktu Onglyza może być konieczne zmniejszenie dawki sulfonilomocznika lub insuliny, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

#### Reakcje nadwrażliwości

Produktu Onglyza nie wolno stosować u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu leków z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP4) (patrz punkt 4.3).

Doświadczenie porejestracyjne, w tym dane z raportów spontanicznych i badań klinicznych, wykazuje, iż podczas stosowania saksagliptyny zgłaszano następujące działania niepożądane: ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy. W przypadku podejrzenia wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości na saksagliptynę, należy przerwać stosowanie produktu Onglyza, rozważyć inne możliwe przyczyny działań niepożądanych i zastosować inny, alternatywny sposób leczenia cukrzycy (patrz punkt 4.8).

#### Zaburzenia skóry

W badaniach nieklinicznych toksykologicznych zgłaszano wrzodziejące i martwicze zmiany skóry kończyn małych (patrz punkt 5.3). W badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonej częstości uszkodzeń skóry. W raportach działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu leków z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 opisywano wysypkę. Wysypka jest także zdarzeniem niepożądanym obserwowanym po zastosowaniu produktu Onglyza (patrz punkt 4.8). Dlatego jako jeden z elementów rutynowej kontroli pacjentów z cukrzycą zaleca się kontrolę stanu skóry, w szczególności obecności zmian pęcherzowych, owrzodzeń lub wysypki.

#### Niewydolność serca

Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów z niewydolnością serca z grupy III-IV według NYHA jest wciąż ograniczone. W trakcie trwania badania SAVOR w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną w porównaniu z placebo zaobserwowano nieznaczne zwiększenie liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego (patrz punkt 5.1). Dodatkowe analizy nie wykazały różnic w ramach grup NYHA. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Onglyza u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, takimi jak rozpoznana niewydolność serca lub umiarkowana i ciężka niewydolność nerek. Pacjentów należy poinformować, jakie są charakterystyczne objawy

niewydolności serca oraz pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia tych objawów.

#### Bóle stawów

Bóle stawów, które mogą być intensywne, związane ze stosowaniem inhibitorów DPP-4, zgłaszano po ich wprowadzeniu do obrotu (patrz punkt 4.8). Pacjenci odczuwali ustąpienie objawów po zaprzestaniu stosowania leku, a niektórzy pacjenci odczuwali nawrót dolegliwości po ponownym włączeniu leczenia tym samym lub innym inhibitorem DPP-4. Początek dolegliwości po włączeniu leczenia może być szybki lub dolegliwości mogą pojawiać się po dłuższym czasie trwania terapii. Jeśli pacjent odczuwa intensywne bóle stawów należy indywidualnie ocenić zasadność kontynuacji terapii.

#### Pacjenci z obniżoną odpornością

Pacjenci z zaburzeniami odporności np. po przeszczepach narządów lub pacjenci z nabytym zespołem upośledzenia odporności, nie brali udziału w programie badań klinicznych nad produktem Onglyza. Zatem nie ustalono skuteczności i profilu bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów.

#### Stosowanie z lekami silnie indukującymi enzym CYP3A4

Stosowanie leków silnie indukujących enzym CYP3A4 takich, jak karbamazepina, deksametazon, fenobarbital, fenytoina i ryfampicyna może zmniejszać działanie hipoglikemizujące produktu Onglyza (patrz punkt 4.5).

#### Laktoza

Tabletki zawierają laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Dane kliniczne przedstawione poniżej sugerują, że ryzyko wystąpienia interakcji mających istotne znaczenie kliniczne podczas stosowania z innymi produktami jest małe.

Metabolizm saksagliptyny zachodzi przede wszystkim z udziałem cytochromu P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i leków indukujących enzym CYP3A4/5 innych niż ryfampicyna (takich, jak karbamazepina, deksametazon, fenobarbital i fenytoina) nie było badane i może powodować zmniejszenie stężenia saksagliptyny i zwiększenie stężenia jej głównego metabolitu. Należy uważnie kontrolować glikemię, jeśli saksagliptyna jest stosowana jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4.

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i diltiazemu, umiarkowanie hamującego enzym CYP3A4/5, zwiększa  $C_{max}$  i AUC dla saksagliptyny odpowiednio o 63% i 2,1 raza, a wartości dla aktywnego metabolitu były zmniejszone odpowiednio o 44% i 34%.

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i ketokonazolu, silnego inhibitora enzymu CYP3A4/5, zwiększa  $C_{max}$  i AUC dla saksagliptyny odpowiednio o 62% i 2,5 raza, a wartości dla aktywnego metabolitu były zmniejszone odpowiednio o 95% i 88%.

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i ryfampicyny, silnie pobudzającej enzym CYP3A4/5, zmniejsza  $C_{max}$  i AUC dla saksagliptyny odpowiednio o 53% i 76%. Ryfampicyna nie wpłynęła na ekspozycję aktywnego metabolitu i jego aktywność hamującą DPP4 w osoczu, w okresie pomiędzy dawkami (patrz punkt 4.4).

W przeprowadzonych badaniach *in vitro* saksagliptyna i jej główny metabolit nie hamowały enzymów CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4, ani nie pobudzały enzymów CYP1A2, 2B6, 2C9 lub 3A4. W badaniach przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników farmakokinetyka saksagliptyny ani jej głównego metabolitu nie była istotnie zmieniona przez metforminę,

glibenklamid, pioglitazon, digoksynę, simwastatynę, omeprazol, leki zobojętniające lub famotydynę. Dodatkowo, saksagliptyna nie zmieniała znacząco farmakokinetyki metforminy, glibenklamidu, pioglitazonu, digoksyny, symwastatyny, substancji czynnych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu oraz norgestymatu), diltiazemu lub ketokonazolu.

Nie przeprowadzono szczegółowych badań nad wpływem palenia tytoniu, diety, leków roślinnych i alkoholu na farmakokinetykę saksagliptyny.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania saksagliptyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Onglyza nie powinno się stosować w ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy saksagliptyna przenika do mleka karmiących kobiet. Badania na zwierzętach wykazały, że saksagliptyna i(lub) jej metabolit przenika do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy zdecydować czy przerwać karmienie piersią czy przerwać leczenie, uwzględniając korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią i korzyści wynikające z leczenia dla kobiety.

##### Płodność

Nie badano wpływu saksagliptyny na płodność u ludzi. Wpływ na płodność obserwowano u męskich i żeńskich osobników szczurów przy zastosowaniu dużych dawek wywołujących objawy toksyczności (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Onglyza może mieć nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Prowadząc pojazdy lub obsługując urządzenia mechaniczne należy wziąć pod uwagę, że podczas badań dotyczących stosowania saksagliptyny obserwowano zawroty głowy. Ponadto, należy ostrzec pacjentów o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania produktu Onglyza w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują hipoglikemię (np. insulina, pochodne sulfonilomocznika).

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach kontrolowanych placebo najczęściej zgłaszane działania niepożądane u  $\geq 5\%$  pacjentów leczonych produktem Onglyza w dawce 5 mg, i częściej zgłaszane niż u pacjentów otrzymujących placebo, to zakażenia górnych dróg oddechowych (7,7%), zakażenia układu moczowego (6,8%) i bóle głowy (6,5%).

W sześciu, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, przeprowadzonych w celu oceny wpływu saksagliptyny na kontrolę glikemii, zrandomizowanych było 4148 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 3021 otrzymywało produkt Onglyza. W randomizowanych, kontrolowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych (uwzględniając badania rozwojowe oraz doświadczenie zgromadzone podczas stosowania produktu po wprowadzeniu do obrotu), produktem Onglyza było leczonych ponad 17000 pacjentów z cukrzycą typu 2.

W analizie łącznej danych pochodzących od 1681 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 882 pacjentów leczonych produktem Onglyza 5 mg, zrandomizowanych w pięciu podwójnie zaślepionych

kontrolowanych placebo badaniach klinicznych bezpieczeństwa i skuteczności, przeprowadzonych w celu oceny wpływu saksagliptyny na kontrolę glikemii, ogólna częstość występowania działań niepożądanych w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg była zbliżona do placebo. Przerwanie udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych było częstsze w grupie pacjentów otrzymujących saksagliptynę w dawce 5 mg w porównaniu do placebo (3,3% w porównaniu do 1,8%).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone u  $\geq 5\%$  pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg i częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo lub zgłoszone u  $\geq 2\%$  leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg i występujące  $\geq 1\%$  częściej w porównaniu do placebo z łącznej analizy danych z pięciu badań przeprowadzonych w celu oceny kontroli glikemii i jednego badania porównującego saksagliptynę do innego leku (ang. active-controlled study) w skojarzeniu z metforminą od początku leczenia, zostały podane w Tabeli 1.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z systematyką układową i bezwzględną częstością występowania. Częstość występowania została zdefiniowana jako bardzo częsta ( $\geq 1/10$ ), częsta ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt częsta ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rzadka ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), bardzo rzadka ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1 Działania niepożądane zgodnie z systematyką układową pochodzące z badań klinicznych i uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu.**

Systematyka układowa działań niepożądanych	Częstość działań niepożądanych w zależności od stosowanego sposobu leczenia				
	Leczenie saksagliptyną	Leczenie saksagliptyną i metforminą <sup>1</sup>	Leczenie saksagliptyną i pochodną sulfonilomocznika (glibenklamidem)	Leczenie saksagliptyną i tiazolidynodionem	Leczenie saksagliptyną i metforminą i pochodną sulfonilomocznika
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>					
Zakażenia górnych dróg oddechowych	często	często	często	często	
Zakażenia układu moczowego	często	często	często	często	
Zakażenia błony śluzowej żołądka i jelit	często	często	często	często	
Zakażenia zatok nosa	często	często	często	często	
Zakażenia nosa i gardła		często <sup>2</sup>			
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>					
Reakcje z nadwrażliwości †‡	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	
Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny †‡	rzadko	rzadko	rzadko	rzadko	
<b>Zaburzenia</b>					

<b>metabolizmu i odżywiania</b>					
Hipoglikemia			bardzo często <sup>3</sup>		
Dyslipidemia			niezbyt często		
Hipertriglicerydemia			niezbyt często		
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
Uczucie zawrotów głowy	często				często
Bóle głowy	często	często	często	często	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
Ból brzucha †	często	często	często	często	
Biegunka <sup>4</sup>	często	często	często	często	
Dyspepsja		często			
Wzdęcie					często
Zapalenie błony śluzowej żołądka		często			
Nudności†	często	często	często	często	
Wymioty	często	często	często	często	
Zapalenie trzustki †	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	
Zaparcia†	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
Wysypka†	często	często	często		
Zapalenie skóry †	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	
Świąd †	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	
Pokrzywka†	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	
Obrzęk naczynioruchowy †‡	rzadko	rzadko	rzadko	rzadko	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>					
Bóle stawów*		niezbyt często			
Bóle mięśni <sup>5</sup>		często			
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>					
Zaburzenia erekcji		niezbyt często			
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>					
Zmęczenie	często		niezbyt często		często
Obrzęki obwodowe				często	

<sup>1</sup>Dotyczy stosowania saksagliptyny po jej dodaniu do wcześniejszej terapii metforminą oraz rozpoczęcia leczenia saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą

<sup>2</sup>Tylko podczas leczenia rozpoczynającego, skojarzonego.

<sup>3</sup>Nie było różnicy statystycznej w porównaniu do placebo. Potwierdzona hipoglikemia występowała niezbyt często, dla produktu Onglyza 5 mg (0,8%) i placebo (0,7%).

<sup>4</sup>Częstość występowania biegunki wynosiła 4,1% (36/882) w grupie przyjmującej 5 mg saksagliptyny w porównaniu do 6,1% (49/799) w grupie przyjmującej placebo.

<sup>5</sup>Niezbyt często zgłaszano bóle mięśni w trakcie leczenia początkowego w skojarzeniu z metforminą

†Działania niepożądane stwierdzono podczas monitorowania po wprowadzeniu do obrotu

‡Patrz punkty 4.3 i 4.4

\* Również zgłaszano po dopuszczeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4)

## **Wyniki badania SAVOR**



Badanie kliniczne SAVOR obejmowało 8240 pacjentów leczonych saksagliptyną w dawkach 5 mg lub 2,5 mg raz na dobę oraz 8173 pacjentów przyjmujących placebo. Całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych produktem Onglyza w tym badaniu była podobna do obserwowanej w grupie placebo (odpowiednio 72,5% versus 72,2%).

Częstość występowania orzeczonych incydentów zapalenia trzustki wynosiła 0,3% zarówno w grupie pacjentów leczonych produktem Onglyza jak i w grupie pacjentów przyjmujących placebo w populacji zgodnej z zamierzonym leczeniem (ang. *Intent to treat*, ITT).

Częstość występowania reakcji nadwrażliwości wynosiła 1,1% zarówno wśród pacjentów leczonych produktem Onglyza jak i wśród przyjmujących placebo.

Całkowita częstość występowania zgłaszanych incydentów hipoglikemii (odnotowanych w dzienniczkach pacjentów) wyniosła 17,1% w grupie pacjentów leczonych produktem Onglyza oraz 14,8% wśród pacjentów przyjmujących placebo. Odsetek pacjentów ze zgłaszanymi incydentami ciężkich hipoglikemii w okresie leczenia (definiowanymi jako zdarzenia wymagające pomocy innej osoby) był większy w grupie saksagliptyny niż w grupie placebo (odpowiednio 2,1% oraz 1,6%). Zwiększone ryzyko hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii obserwowane w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną występowało głównie u pacjentów, którzy wyjściowo byli leczeni pochodnymi sulfonilomocznika, a u tych, którzy wyjściowo otrzymywali insulinę lub metforminę w monoterapii nie było obserwowane. Zwiększone ryzyko hipoglikemii oraz ryzyko ciężkiej hipoglikemii obserwowano głównie u pacjentów z odsetkiem HbA1c <7% w warunkach wyjściowych.

Zmniejszenie liczby limfocytów zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych produktem Onglyza oraz u 0,4% pacjentów przyjmujących placebo.

Hospitalizacja z powodu niewydolności serca występowała z większą częstością w grupie saksagliptyny (3,5%) w porównaniu z grupą placebo (2,8%), przy czym nominalna istotność statystyczna przemawiała na korzyść placebo [HR = 1,27; 95% CI 1,07, 1,51]; P = 0,007]. Patrz również punkt 5.1.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Hipoglikemia

Niepożądane reakcje hipoglikemii opracowano na podstawie wszystkich zgłoszeń hipoglikemii; równoległe pomiary stężenia glukozy we krwi nie były konieczne.

Po dodaniu saksagliptyny do leczenia metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika, całkowita częstość występowania zgłaszanych przypadków hipoglikemii wynosiła 10,1% dla produktu Onglyza w dawce 5 mg oraz 6,3% dla placebo.

Po zastosowaniu skojarzonym z insuliną (z metforminą lub bez niej) ogólna częstość zgłaszanych przypadków hipoglikemii wynosiła 18,4% dla produktu Onglyza, 5 mg i 19,9% dla placebo.

#### Wyniki badań laboratoryjnych

We wszystkich przeprowadzonych badaniach, częstość nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych była zbliżona w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Obserwowano niewielkie zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów. W łącznej analizie badań klinicznych kontrolowanych placebo, w porównaniu do placebo obserwowano średnie zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów, która wynosiła na początku badań około 2200 komórek/ $\mu$ l o 100 komórek/ $\mu$ l. Średnia bezwzględna liczba limfocytów pozostała niezmienną podczas 102 tygodni codziennego podawania leku. Zmniejszenie liczby limfocytów nie było związane z klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi. Istotność kliniczna tego zmniejszenia liczby limfocytów w porównaniu do placebo, jest nieznaną.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

#### **Polska**

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

### **4.9 Przedawkowanie**

Wykazano, że produkt Onglyza podawany doustnie, w dawkach dobowych do 400 mg przez 2 tygodnie (dawka większa 80-krotnie od zalecanej dawki) nie miał znaczącego klinicznie wpływu na odstęp QTc lub na częstość pracy serca. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie podtrzymujące, stosownie do stanu klinicznego pacjenta. Saksagliptyna i jej główny metabolit mogą być usunięte za pomocą hemodializy (23% dawki przez 4 godziny).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy. Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), kod ATC: A10BH03

#### Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego

Saksagliptyna jest bardzo silnym ( $K_i$ : 1,3 nM), wybiórczym, odwracalnym, kompetycyjnym inhibitorem DPP-4. U pacjentów z cukrzycą typu 2 podanie saksagliptyny prowadzi do zahamowania aktywności enzymu DPP-4 przez 24 godziny. Po doustnym obciążeniu glukozą, zahamowanie aktywności DPP-4 spowodowało dwukrotne do trzykrotne zwiększenie stężenia krążących, czynnych hormonów inkretynowych, w tym glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i zależnego od glukozy polipeptydu insulinotropowego (GIP), zmniejszenie stężenia glukagonu oraz zwiększenie zależnej od stężenia glukozy odpowiedzi komórek beta co skutkowało zwiększeniem stężenia insuliny i peptydu C. Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej przez komórki beta trzustki i zmniejszenie stężenia glukagonu wydzielanego przez komórki alfa trzustki, było związane z mniejszym stężeniem glukozy na czczo i mniejszymi wzniesieniami glikemii po doustnym podaniu glukozy lub po posiłku. Saksagliptyna, u pacjentów z cukrzycą typu 2 poprawia kontrolę glikemii przez zmniejszenie stężenia glukozy na czczo i po posiłku.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W randomizowanych, kontrolowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych (uwzględniając badania rozwojowe oraz doświadczenie zgromadzone podczas stosowania produktu po wprowadzeniu do obrotu rynkowego), saksagliptyną było leczonych ponad 17000 pacjentów z cukrzycą typu 2.

#### Kontrola glikemii

W sześciu, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, przeprowadzonych w celu oceny wpływu saksagliptyny na kontrolę glikemii, było włączonych do leczenia przydzielonego w sposób losowy 4148 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 3021 otrzymywało saksagliptynę. Leczenie saksagliptyną w dawce 5 mg, raz na dobę stosowaną w monoterapii, w skojarzeniu z metforminą (dołączenie do leczenia i rozpoczęcie leczenia), w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, w skojarzeniu z tiazolidynodionem (patrz Tabela 2) powodowało klinicznie istotną i statystycznie znamienne poprawę wartości hemoglobiny A1c

(HbA1c), stężenia glukozy na czczo (ang. FPG) i po posiłku (ang. PPG) w porównaniu do placebo. Podczas leczenia saksagliptyną nie obserwowano widocznej zmiany masy ciała. Zmniejszenie odsetka HbA1c obserwowano we wszystkich podgrupach bez względu na płeć, wiek, rasę i wyjściowy wskaźnik masy ciała (ang. BMI), a większa, wyjściowa wartość HbA1c w grupie saksagliptyny była związana z większą skorygowaną średnią zmianą HbA1c w stosunku do wartości początkowych.

#### Saksagliptyna stosowana w monoterapii

Przeprowadzono dwa badania kliniczne, kontrolowane placebo, trwające 24 tygodnie, w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny stosowanej w monoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 2. W obu badaniach, saksagliptyna stosowana raz na dobę powodowała znaczącą poprawę wartości HbA1c (patrz Tabela 3). Wyniki tych badań zostały potwierdzone w dwóch kolejnych 24-tygodniowych regionalnych (azjatyckich) badaniach klinicznych, dotyczących monoterapii, w których porównywano saksagliptynę 5 mg z placebo.

#### Leczenie skojarzone, dołączenie saksagliptyny do wcześniejszej terapii metforminą

Przeprowadzono 24-tygodniowe badanie, kontrolowane placebo w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny stosowanej łącznie z metforminą u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii (HbA1c 7-10%) podczas leczenia samą metforminą. Stosowanie saksagliptyny (n=186) powodowało znaczącą poprawę wartości HbA1c, FPG i PPG w porównaniu do placebo (n=175). Poprawa wartości HbA1c, PPG i FPG po zastosowaniu 5 mg saksagliptyny i metforminy utrzymywała się do 102. tygodnia obserwacji. Zmiana odsetka HbA1c w grupie otrzymującej saksagliptynę w dawce 5 mg i metforminę (n=31) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i metforminę (n=15) wynosiła w 102 tygodniu -0,8%.

#### Leczenie skojarzone saksagliptyną z metforminą w porównaniu z leczeniem skojarzonym SU z metforminą.

U 858 pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c 6,5%-10%), pomimo leczenia metforminą przeprowadzono 52-tygodniowe badanie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w dawce 5 mg dodanej do dotychczasowej terapii (428 pacjentów) w porównaniu do leczenia SU (glipizyd, dawka 5 mg podawana w razie potrzeby do 20 mg, średnia dawka 15 mg) dodaną do metforminy (430 pacjentów). Średnia dawka metforminy wynosiła w przybliżeniu 1900 mg w każdej badanej grupie. Po upływie 52 tygodni grupy saksagliptyny i glipizydu osiągnęły podobne, średnie redukcje w stosunku do wartości wyjściowych HbA1c w analizach zgodnych z protokołem (odpowiednio -0,7% vs. -0,8%, średnia wartość wyjściowa HbA1c 7,5% dla obu grup). Analizy zgodne z zaplanowanym leczeniem wykazały spójne wyniki. Redukcja wartości FPG była nieznacznie mniejsza w grupie saksagliptyny i w tej grupie było więcej przypadków przerwania leczenia (3,5% vs. 1,2%) z powodu braku skuteczności w pierwszych 24 tygodniach badania w oparciu o kryteria FPG. Saksagliptyna powodowała również znaczne zmniejszenie odsetka pacjentów z hipoglikemią, 3% (19 przypadków u 13 badanych) vs. 36,3% (750 przypadków u 156 badanych) w przypadku glipizydu. Pacjenci leczeni saksagliptyną wykazywali znaczne zmniejszenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej w porównaniu z pacjentami otrzymującymi glipizyd (-1,1 vs. +1,1 kg).

#### Leczenie skojarzone saksagliptyną z metforminą w porównaniu z leczeniem skojarzonym sitagliptyną z metforminą.

U 801 pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii pomimo terapii metforminą przeprowadzono 18-tygodniowe badanie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa dołączonej saksagliptyny w dawce 5 mg (403 pacjentów) w porównaniu z leczeniem sitagliptyną w dawce 100 mg dołączoną do metforminy (398 pacjentów). Po upływie 18 tygodni zarówno w analizie pełnej populacji jak i w populacji zgodnej z protokołem stwierdzono, że saksagliptyna jest nie mniej skuteczna niż sitagliptyna w średniej redukcji HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej. Redukcja HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej w analizie populacji zgodnej z protokołem wynosiła odpowiednio -0,5% (średnia i mediana) i -0,6% (średnia i mediana) dla saksagliptyny i sitagliptyny. W wynikach analizy całkowitej populacji badania średnia redukcja wynosiła odpowiednio -0,4% i -0,6% dla saksagliptyny i sitagliptyny, ze średnią redukcją o -0,5% dla obu grup.

#### Terapia skojarzona saksagliptyną i metforminą, rozpoczęcie leczenia

Przeprowadzono 24-tygodniowe badanie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w dawce 5 mg i metforminy stosowanych łącznie jako leczenie początkowe u pacjentów wcześniej nie leczonych, z niewystarczającą niefarmakologiczną kontrolą glikemii (HbA1c 8-12%). Terapia skojarzona od początku leczenia saksagliptyną w dawce 5 mg i metforminą (n=306) powodowała znamienne poprawę odsetka HbA1c, FPG i PPG w porównaniu do leczenia samą saksagliptyną (n=317) lub samą metforminą (n=313). Zmniejszenie HbA1c w 24. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowych było obserwowane we wszystkich ocenianych grupach, zdefiniowanych w zależności od wyjściowych wartości HbA1c, a większa redukcja była obserwowana u pacjentów z początkowymi wartościami HbA1c  $\geq 10\%$  (patrz tabela 3). Poprawa wartości HbA1c, PPG i FPG po zainicjowaniu terapii saksagliptyną w dawce 5 mg i metforminą utrzymywała się do 76. tygodnia obserwacji. Obniżenie wartości HbA1c po zastosowaniu saksagliptyny w dawce 5 mg z metforminą (n=177) w porównaniu do metforminy podanej z placebo wynosiło (n=147) -0,5% w 76. tygodniu obserwacji.

#### Leczenie skojarzone, dołączenie saksagliptyny do wcześniejszej terapii glibenklamidem

Przeprowadzono 24-tygodniowe badanie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny i glibenklamidu stosowanych łącznie u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii (HbA1c 7,5-10%), leczonych niemal maksymalną dawką samego glibenklamidu. Saksagliptyna w połączeniu ze stałą, pośrednią dawką pochodnej sulfonilomocznika (glibenklamid 7,5 mg) była porównywana do zwiększanej dawki glibenklamidu (u około 92% pacjentów w grupie otrzymującej placebo i glibenklamid dawkę dobową glibenklamidu zwiększono do maksymalnej, całkowitej dawki dobowej 15 mg). Saksagliptyna (n=250) powodowała znamienne poprawę wartości HbA1c, FPG i PPG w porównaniu do zwiększanej dawki glibenklamidu (n=264). Poprawa wartości HbA1c i PPG po zastosowaniu saksagliptyny w dawce 5 mg utrzymywała się do 76. tygodnia. Obniżenie wartości HbA1c po zastosowaniu saksagliptyny w dawce 5 mg (n=56) w porównaniu do glibenklamidu w indywidualnie dostosowywanych dawkach podawanego z placebo (n=27) wynosiło -0,7% w 76. tygodniu obserwacji.

#### Leczenie skojarzone, dołączenie saksagliptyny do wcześniejszej terapii insuliną (z metforminą lub bez)

W 24-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym z udziałem łącznie 455 pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny z jednoczesnym zastosowaniem stałych dawek insuliny (średnia wartość wyjściowa: 54,2 j.m.) u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną glikemią (HbA1c  $\geq 7,5\%$  i  $\leq 11\%$ ) stosujących tylko insulinę (n=141) lub insulinę w skojarzeniu ze stałymi dawkami metforminy (n=314). Saksagliptyna w dawce 5 mg w skojarzeniu z insuliną, z metforminą lub bez, spowodowała po 24 tygodniach znaczną poprawę wartości HbA1c i PPG w porównaniu z placebo w skojarzeniu z insuliną i metforminą lub bez. Podobne obniżenie wartości HbA1c versus placebo występowało u pacjentów otrzymujących saksagliptynę w dawce 5 mg w skojarzeniu z insuliną zależnie od zastosowania metforminy (-0,4% dla obu podgrup). Poprawy od wartości wyjściowej HbA1c były utrzymane w tygodniu 52. w grupie otrzymującej saksagliptynę w skojarzeniu z insuliną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z insuliną z metforminą lub bez. Zmiana wartości HbA1c dla grupy otrzymującej saksagliptynę (n=244) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (n=124) wynosiła w 52. tygodniu -0,4%.

#### Leczenie skojarzone, dołączenie saksagliptyny do wcześniejszej terapii tiazolidynodionem

Przeprowadzono 24-tygodniowe badanie, kontrolowane placebo w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny i tiazolidynodionu (TZD) stosowanych łącznie u pacjentów z nieodpowiednią kontrolą glikemii (HbA1c 7-10,5%) leczonych samym TZD. Saksagliptyna (n=183) powodowała znamienne poprawę wartości HbA1c, FPG i PPG w porównaniu do placebo (n=180). Poprawa wartości HbA1c, PPG i FPG po zastosowaniu saksagliptyny w dawce 5 mg utrzymywała się do 76. tygodnia. Obniżenie wartości HbA1c po zastosowaniu saksagliptyny w dawce 5 mg (n=82) w porównaniu do tiazolidynodionu podawanego z placebo (n=53) wynosiło -0,9% w 76. tygodniu obserwacji.

Saksagliptyna dodana do skojarzonej terapii metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika  
Łącznie 257 pacjentów z cukrzycą typu 2 uczestniczyło w 24-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z kontrolą względem placebo, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny (w dawce 5 mg jeden raz na dobę) stosowanej w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika u pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną glikemią ( $HbA1c \geq 7\%$  i  $\leq 10\%$ ). W grupie pacjentów przyjmujących saksagliptynę (n=127) stwierdzono istotną poprawę hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oraz glikemii poposiłkowej (ang. *Postprandial Glycemia*, PPG) w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo (n=128). Zmiana stężenia HbA1c w grupie leczonej saksagliptyną w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo wynosiła -0,7% w 24. tygodniu leczenia.

Saksagliptyna dodana do skojarzonej terapii dapagliflozyną i metforminą  
Przeprowadzono 24-tygodniowe randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu porównania saksagliptyny w dawce 5 mg względem placebo jako terapii dodanej u pacjentów z HbA1c 7-10,5% leczonych dapagliflozyną (inhibitorem SGLT2) oraz metforminą. Pacjenci, którzy ukończyli wstępny 24-tygodniowy okres badania mogli wziąć udział w kontrolowanym 28-tygodniowym długotrwałym badaniu rozszerzonym (52 tygodnie).

Po 24 tygodniach osoby leczone saksagliptyną dodaną do leczenia skojarzonego dapagliflozyną i metforminą (n=153) osiągały statystycznie znamienne ( $p < 0,0001$ ) większą redukcję stężenia HbA1c w porównaniu z grupą przyjmującą placebo dodane do dapagliflozyny z metforminą (n=162) (patrz Tabela 2). Wpływ na HbA1c obserwowany po 24 tygodniach utrzymywał się po 52 tygodniach. Profil bezpieczeństwa saksagliptyny dodanej do leczenia skojarzonego dapagliflozyną i metforminą w okresie leczenia długotrwałego był spójny z obserwowanym w 24-tygodniowym okresie leczenia w tym badaniu oraz w badaniu, w którym saksagliptyna i dapagliflozyna były podawane jednocześnie jako terapia dodana pacjentom leczonym metforminą (jak to opisano poniżej).

#### *Odsetek pacjentów osiągających HbA1c < 7%*

Odsetek pacjentów osiągających HbA1c < 7% po 24 tygodniach był większy w grupie pacjentów przyjmujących saksagliptynę w dawce 5 mg plus dapagliflozynę plus metforminę i wynosił 35,3% (95% CI [28,2, 42,4]) w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo plus dapagliflozynę plus metforminę, w której wynosił 23,1% (95% CI [16,9, 29,3]). Wpływ na HbA1c obserwowany po 24 tygodniach utrzymywał się po 52 tygodniach.

**Tabela 2 Główne wyniki dotyczące skuteczności produktu Onglyza w dawce 5 mg na dobę, w kontrolowanych placebo badaniach nad zastosowaniem w monoterapii i w leczeniu skojarzonym**

	Średnie wartości początkowe HbA <sub>1c</sub>	Średnia zmiana <sup>2</sup> HbA <sub>1c</sub> (%) w stosunku do wartości początkowych w 24 tygodniu badania	Średnia zmiana HbA <sub>1c</sub> (%) skorygowana względem placebo w 24 tygodniu badania (95% CI)
<b>BADANIA NAD ZASTOSOWANIEM W MONOTERAPII</b>			
Badanie CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9; -0,4) <sup>3</sup>
Badanie CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (rano)	-0,4 (-0,7; -0,1) <sup>4</sup>
(n=70)	7,9	-0,6 (wieczór)	-0,4 (-0,6; -0,1) <sup>5</sup>
<b>LECZENIE SKOJARZONE, DOŁĄCZENIE DO WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII</b>			
• Badanie CV181014: dołączenie do leczenia metforminą (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) <sup>3</sup>
• Badanie CV181040: dołączenie do leczenia pochodnymi sulfonilomocznika <sup>1</sup> (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9; -0,6) <sup>3</sup>
• Badanie D1680L00006: dołączenie do leczenia metforminą w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9; -0,5) <sup>3</sup>
• Badanie CV181013: dołączenie do leczenia TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8; -0,4) <sup>3</sup>
• Badanie CV181039: leczenie skojarzone z metforminą od początku leczenia <sup>6</sup>			
Cała grupa badana (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) <sup>7</sup>
Grupa z wartościami początkowymi HbA <sub>1c</sub> ≥10% (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) <sup>8</sup>
• Badanie CV181168: sekwencyjne dodanie do leczenia dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5; -0,2) <sup>9</sup>
• Badanie CV181057: leczenie skojarzone z insuliną (z metforminą / bez metforminy)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) <sup>3</sup>
Cała grupa badana (n=300)			

n=Pacjenci zrandomizowani (analiza pierwszorzędowa skuteczności zgodna z zaplanowanym leczeniem) zgodnie z dostępnymi danymi

<sup>1</sup> W grupie placebo zwiększano całkowitą dawkę dobową glibenklamidu od 7,5 do 15 mg.

<sup>2</sup> Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych skorygowana o wartości początkowe (ANCOVA).

<sup>3</sup> p<0,0001 w porównaniu do placebo.

<sup>4</sup> p=0,0059 w porównaniu do placebo.

<sup>5</sup> p=0,0157 w porównaniu do placebo.

<sup>6</sup> Dawka metforminy była zwiększana od 500 do 2000 mg na dobę, w zależności od tolerancji.

<sup>7</sup> Średnia zmiana HbA<sub>1c</sub> jest różnicą pomiędzy wartościami dla grupy otrzymującej saksagliptynę+metforminę i samą metforminę (p<0,0001).

<sup>8</sup> Średnia zmiana HbA<sub>1c</sub> jest różnicą pomiędzy wartościami dla grupy otrzymującej saksagliptynę+metforminę i samą metforminę.

<sup>9</sup> Średnia zmiana wartości HbA<sub>1c</sub> jest różnicą pomiędzy wartościami dla grupy przyjmującej saksagliptynę + dapagliflozynę + metforminę a wartościami dla grupy przyjmującej dapagliflozynę + metforminę (p<0,0001)

#### Saksagliptyna oraz dapagliflozyna dodane do terapii metforminą

Łącznie 534 dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia metforminą w monoterapii (HbA<sub>1c</sub> 8-12%), uczestniczyło w 24-tygodniowym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym czynnym lekiem porównawczym, które miało na celu porównanie leczenia skojarzonego saksagliptyną oraz dapagliflozyną dodanymi równocześnie do leczenia metforminą z leczeniem saksagliptyną lub dapagliflozyną dodanymi do leczenia metforminą. Pacjenci byli randomizowani do jednej z trzech podwójnie zaślepionych grup: grupy otrzymującej

saksagliptynę w dawce 5 mg oraz dapagliflozynę w dawce 10 mg dodanych do metforminy; grupy otrzymującej saksagliptynę w dawce 5 mg oraz placebo dodanych do metforminy lub grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg oraz placebo dodanych do metforminy.

Po 24 tygodniach pacjenci w grupie przyjmującej saksagliptynę oraz dapagliflozynę osiągnęli znamienne większe redukcje stężenia HbA1c w porównaniu z pacjentami w grupie przyjmującej saksagliptynę lub dapagliflozynę (patrz Tabela 3).

**Tabela 3. Stężenie HbA1c po 24 tygodniach w badaniu kontrolowanym względem czynnego leku porównawczego, mającym na celu porównanie leczenia skojarzonego saksagliptyną oraz dapagliflozyną dodanymi równocześnie do metforminy, z leczeniem saksagliptyną lub dapagliflozyną dodanymi do metforminy**

Parametr skuteczności	Saksagliptyna 5 mg + dapagliflozyna 10 mg + metformina N=179 <sup>2</sup>	Saksagliptyna 5 mg + metformina N=176 <sup>2</sup>	Dapagliflozyna 10 mg + metformina N=179 <sup>2</sup>
<b>HbA1c (%) po 24 tygodniach<sup>1</sup></b>			
Wartość wyjściowa (średnia)	8,93	9,03	8,87
Zmiana względem wartości wyjściowej (skorygowana średnia <sup>3</sup> ) (95% przedział ufności [CI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Różnica względem terapii saksagliptyną i metforminą (skorygowana średnia <sup>3</sup> ) (95% CI)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81, -0,37)	-	-
Różnica względem terapii dapagliflozyną i metforminą (skorygowana średnia <sup>3</sup> ) (95% CI)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48, -0,05)	-	-

<sup>1</sup> LRM = Longitudinal repeated measures = analiza długookresowa pomiarów powtarzanych (z wykorzystaniem wartości sprzed zastosowania leku ratunkowego).

<sup>2</sup> Zrandomizowani i leczeni pacjenci z pomiarem w warunkach wyjściowych oraz co najmniej 1 pomiarem skuteczności po określeniu warunków wyjściowych.

<sup>3</sup> Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów, skorygowana ze względu na wartość wyjściową.

<sup>4</sup> Wartość p < 0,0001.

<sup>5</sup> Wartość p=0,0166.

#### *Odsetek pacjentów osiągających HbA1c < 7%*

Stężenie HbA1c poniżej 7% osiągnęło 41,4% (95% CI [34,5, 48,2]) pacjentów w grupie, w której stosowano leczenie skojarzone saksagliptyną oraz dapagliflozyną, w porównaniu z 18,3% (95% CI [13,0, 23,5]) pacjentów w grupie przyjmujących saksagliptynę oraz 22,2% (95% CI [16,1, 28,3]) pacjentów w grupie przyjmujących dapagliflozynę.

#### Pacjenci z niewydolnością nerek

W 12-tygodniowym badaniu, wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym kontrolowanym placebo oceniano skuteczność stosowania saksagliptyny w dawce 2,5 mg raz na dobę w porównaniu z placebo wśród 170 pacjentów (85 pacjenów stosujących saksagliptynę i 85 przyjmujących placebo) z cukrzycą typu 2 (HbA1c 7,0-11%) i niewydolnością nerek (umiarkowana [n=90], ostra [n=41], ESRD [n=39]). W badaniu tym, 98,2% pacjentów otrzymywało inne leczenie przeciwcukrzycowe (75,3% przyjmowało insulinę a 31,2% doustne leki przeciwcukrzycowe; niektórzy przyjmowali obydwa). Saksagliptyna powodowała znamienne poprawę wartości HbA1c w porównaniu do placebo. Obniżenie wartości HbA1c po zastosowaniu saksagliptyny wynosiło -0,9% w 12. tygodniu obserwacji (obniżenie wartości HbA1c przy stosowaniu placebo wynosiło -0,4%). Poprawa wartości HbA1c po zastosowaniu saksagliptyny w dawce 2,5 mg

utrzymywała się do 52 tygodnia, jednakże liczba pacjentów, którzy ukończyli 52 tydzień bez modyfikacji terapii przeciwcukrzycowej była niewielka (26 pacjentów stosujących saksagliptynę i 34 przyjmujących placebo). Częstość potwierdzonych zdarzeń hipoglikemicznych była wyższa w grupie stosującej saksagliptynę (9,4%) niż w grupie placebo (4,7%) zbliżona w obydwu grupach, jednakże liczba zdarzeń hipoglikemicznych nie różniła się w obydwu grupach. Nie obserwowano niepożądanego wpływu na czynność nerek, co określono przez oszacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej lub CrCL w tygodniu 12 i 52.

Wpływ saksagliptyny na wystąpienie powikłań naczyniowych u pacjentów z cukrzycą – badanie grupy leczonej trombolitycznie w zawale mięśnia sercowego (ang. Thrombosis In Myocardial Infarction, SAVOR)

Badanie SAVOR było badaniem oceniającym wpływ saksagliptyny na wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych u 16492 pacjentów z HbA1c  $\geq 6,5\%$  oraz  $< 12\%$  (12959 pacjentów z uprzednio rozpoznaną chorobą układu krążenia i 3533 pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka wystąpienia choroby układu krążenia), którzy zostali losowo przydzieleni do przyjmowania saksagliptyny (n=8280) lub placebo (n=8212) dodanych do obowiązujących w danym regionie standardowych metod leczenia cukrzycy (zmniejszania stężenia HbA1c) i chorób układu krążenia. Populacja badana obejmowała pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat (n=8561) oraz  $\geq 75$  lat (n=2330), z prawidłową czynnością nerek lub z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (n=13916), a także z umiarkowanymi (n=2240) lub ciężkimi (n=336) zaburzeniami czynności nerek.

Pierwszorzędownym punktem końcowym bezpieczeństwa stosowania (ang. non-inferiority – lek nie gorszy) oraz pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności (ang. superiority – lek lepszy) był złożony punkt końcowy obejmujący czas do pierwszego wystąpienia któregośkolwiek spośród następujących głównych zdarzeń niepożądanych dotyczących układu krążenia (ang. Major adverse CV events, MACE): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, nie zakończony zgonem zawał mięśnia sercowego lub nie zakończony zgonem udar mózgu.

Po średnim okresie obserwacji wynoszącym 2 lata w badaniu osiągnięto pierwszorzędowny punkt końcowy bezpieczeństwa wykazujący, że saksagliptyna nie zwiększa ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo, gdy jest stosowana jako lek dodany do bieżącej terapii podstawowej.

Nie zaobserwowano korzyści w zakresie występowania istotnych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE) ani zgonów z dowolnej przyczyny.

**Tabela 4: Główne i drugorzędowe kliniczne punkty końcowe w badaniu SAVOR, z podziałem według grup terapeutycznych\***

Punkt końcowy	Saksagliptyna (N=8280)		Placebo (N=8212)		Współczynnik ryzyka (95% CI) <sup>†</sup>
	Pacjenci ze zdarzeniami n (%)	Częstość występowania zdarzeń na 100 pacjento-lat	Pacjenci ze zdarzeniami n (%)	Częstość występowania zdarzeń na 100 pacjento-lat	
Główny złożony punkt końcowy: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) <sup>‡, \$, #</sup>
Drugorzędowy złożony punkt kończący: MACE plus	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) <sup>‡</sup>
Zgony z dowolnej przyczyny	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) <sup>‡</sup>

\* Populacja wyodrębniona ze względu na zamiar leczenia (ang. intent-to-treat, ITT)

<sup>†</sup> Współczynnik ryzyka skorygowany o czynności nerek oraz kategorię ryzyka choroby układu krążenia na początku badania.

<sup>‡</sup> wartość p < 0,001 dla analizy „non-inferiority” – lek nie gorszy (na podstawie HR < 1,3) w porównaniu z placebo.



§ wartość  $p = 0,99$  dla analizy „superiority” – lek lepszy (na podstawie  $HR < 1,0$ ) w porównaniu z placebo.

# Zdarzenia były kumulowane nieprzerwanie w czasie, a częstości występowania zdarzeń w przypadku produktu Onglyza oraz placebo nie różniły się zauważalnie w czasie.

¶ Istotność nie była testowana.

Jedną ze składowych drugorzędowych złożonych punktów końcowych, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, występowała częściej w grupie saksagliptyny (3,5%) w porównaniu z grupą placebo (2,8%), przy czym nominalna istotność statystyczna przemawiała na korzyść placebo [ $HR = 1,27$ ; (95% CI 1,07, 1,51);  $P = 0,007$ ]. Definitywne określenie klinicznie istotnych czynników, na podstawie których byłoby możliwe przewidzenie zwiększonego ryzyka względnego związanego z leczeniem saksagliptyną nie było możliwe. Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca, niezależnie od leczenia, do którego zostali oni przypisani, można identyfikować w oparciu o znane czynniki ryzyka niewydolności serca, takie jak występowanie w wywiadzie w warunkach wyjściowych niewydolności serca lub zaburzeń czynności nerek. Jednakże, pacjenci przyjmujący saksagliptynę, u których uprzednio wystąpiła niewydolność serca lub zaburzenia czynności nerek (wg wywiadu w warunkach wyjściowych), nie występowało zwiększone ryzyko względem pacjentów przyjmujących placebo w odniesieniu do drugorzędowych złożonych punktów końcowych lub śmiertelności łącznie ze wszystkich przyczyn.

Inny drugorzędowy punkt końcowy, zgon z dowolnej przyczyny, występował z częstością 5,1% w grupie saksagliptyny i 4,6% w grupie placebo (patrz Tabela 4). Częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych była zrównoważona we wszystkich grupach. Obserwowano brak równowagi w liczbie zgonów niezwiązanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi z większą liczbą zdarzeń w grupie otrzymującej saksagliptynę (1,8%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (1,4%) [ $HR = 1,27$ ; (95% CI 1,00; 1,62);  $P = 0,051$ ].

W analizie zwiadowczej wykazano, że stężenie HbA1c było mniejsze w grupie saksagliptyny niż w grupie placebo.

### Dzieci

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych zniósła obowiązek przedstawienia wyników badań nad produktem leczniczym Onglyza z udziałem podgrup dzieci z cukrzycą typu 2 (patrz punkt 4.2 zawierający informacje o stosowaniu u dzieci).

### Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu SAVOR w podgrupach wiekowych powyżej 65 lat oraz powyżej 75 lat skuteczność i bezpieczeństwo były takie jak w całej populacji objętej badaniem.

Badanie GENERATION było 52-tygodniowym badaniem dotyczącym kontroli glikemii przeprowadzonym u 720 pacjentów w podeszłym wieku, średni wiek uczestników badania wynosił 72,6 lat; 433 pacjentów (60,1%) było w wieku  $< 75$  lat, a 287 pacjentów (39,9%) było w wieku  $\geq 75$  lat. Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów osiągających stężenie HbA1c  $< 7\%$  bez potwierdzonej lub ciężkiej hipoglikemii. Nie stwierdzono żadnej różnicy w odsetkach pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie: 37,9% pacjentów przyjmujących saksagliptynę oraz 38,2% pacjentów przyjmujących glimepiryd osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy. Docelowe stężenie HbA1c wynoszące 7,0% zostało osiągnięte przez mniejszy odsetek pacjentów w grupie saksagliptyny (44,7%) w porównaniu z grupą glimepirydu (54,7%). Potwierdzone lub ciężkie incydenty hipoglikemii wystąpiły u mniejszego odsetka pacjentów w grupie saksagliptyny (1,1%) w porównaniu z grupą glimepirydu (15,3%).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka saksagliptyny i jej głównego metabolitu była podobna u osób zdrowych i pacjentów z cukrzycą typu 2.

### Wchłanianie

Saksagliptyna, po podaniu doustnym na czczo, jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ) saksagliptyny i jej głównego metabolitu jest osiągnięte odpowiednio, w ciągu 2 i 4 godzin ( $T_{max}$ ).

Wartości  $C_{max}$  i AUC dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu zwiększają się proporcjonalnie do zwiększenia dawki i ta zależność od dawki była obserwowana w zakresie dawek do 400 mg. Po podaniu doustnym, zdrowym ochotnikom, pojedynczej dawki 5 mg średnie wartości AUC dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu wynosiły odpowiednio 78 ng h/ml i 214 ng h/ml. Odpowiada to wartości  $C_{max}$  odpowiednio 24 ng/ml i 47 ng/ml. Zmienność osobnicza  $C_{max}$  i AUC dla saksagliptyny wynosiła mniej niż 12%.

Hamowanie aktywności receptora DPP-4 przez saksagliptynę przez 24 godziny po podaniu doustnym, zależy od silnego wiązania, dużego powinowactwa i przedłużonego wiązania z miejscem czynnym receptora.

#### Interakcje z pokarmem

U osób zdrowych pokarm miał relatywnie niewielki wpływ na farmakokinetykę saksagliptyny. Podawanie z pokarmem o dużej zawartości tłuszczu nie zmieniało  $C_{max}$  dla saksagliptyny i powodowało zwiększenie AUC o 27% w porównaniu do wartości uzyskanych na czczo. Podanie saksagliptyny razem z pokarmem powodowało wydłużenie czasu do osiągnięcia  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) o mniej więcej 0,5 godziny, w porównaniu do wartości uzyskanych na czczo. Uważa się, że zmiany te nie mają znaczenia klinicznego.

#### Dystrybucja

Wiązanie z białkami saksagliptyny i jej głównego metabolitu w surowicy krwi jest nieistotne. Dlatego zmiany stężenia białek, w różnych stadiach choroby (np. niewydolność nerek lub wątroby) nie powinny wpływać na dostępność saksagliptyny.

#### Biotransformacja

Biotransformacja saksagliptyny zachodzi przede wszystkim przez cytochrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Główny metabolit saksagliptyny jest także wybiórczym, odwracalnym, kompetycyjnym inhibitorem DPP-4, wykazującym połowę siły saksagliptyny.

#### Wydalanie

Średni okres półtrwania w osoczu ( $t_{1/2}$ ) dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu wynosił 2,5 i 3,1 godzin, odpowiednio, a średni czas  $t_{1/2}$  hamowania receptora DPP-4 wynosił 26,9 godziny. Saksagliptyna jest wydalana przez nerki i wątrobę. Po podaniu pojedynczej dawki 50 mg  $^{14}C$ -saksagliptyny, dawka wydalona z moczem to 24% saksagliptyna, 36% jej metabolit i 75% całkowita radioaktywność. Średni klirens nerkowy saksagliptyny (~230 ml/min) był większy niż szacowana średnia wartość filtracji kłębkowej (~120 ml/min), co może sugerować aktywne wydalanie przez nerki. Dla głównego metabolitu wartości klirensu nerkowego były zbliżone do szacowanej filtracji kłębkowej. 22% podanej radioaktywnej dawki było wydalone z kałem, w tym część stanowiła frakcja saksagliptyny wydalonej z żółcią i (lub) frakcja leku niewchłonięta z przewodu pokarmowego.

#### Proporcjonalność

$C_{max}$  i AUC dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu zwiększały się proporcjonalnie do dawki saksagliptyny. Nie stwierdzono istotnej kumulacji saksagliptyny ani jej głównego metabolitu podczas powtarzanego podawania przy żadnej ze stosowanych dawek dobowych. Podczas 14-dniowego stosowania, saksagliptyny raz na dobę, w dawkach od 2,5 mg do 400 mg, nie obserwowano zależności klirensu saksagliptyny ani jej głównego metabolitu od dawki, ani od czasu podawania.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### Zaburzenia czynności nerek

W celu oceny farmakokinetyki saksagliptyny po podaniu doustnym dawki 10 mg u pacjentów z różnymi stopniami zaburzeń czynności nerek w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek, przeprowadzono otwarte badanie kliniczne z podaniem pojedynczej dawki. Badanie dotyczyło pacjentów z zaburzeniami czynności nerek sklasyfikowanymi na podstawie klirensu kreatyniny jako łagodne (GFR w przybliżeniu  $\geq 45$  ml/min do  $< 90$  ml/min), umiarkowane (GFR w przybliżeniu  $\geq 30$  ml/min do  $< 45$  ml/min) lub ciężkie (GFR w przybliżeniu  $< 30$  ml/min) zaburzenia czynności nerek, jak również pacjentów z ESRD poddawanych hemodializie.

Stopień niewydolności nerek nie wpływał na  $C_{max}$  saksagliptyny i jej głównych metabolitów. U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek, średnie wartości AUC saksagliptyny i głównych metabolitów były odpowiednio 1,2 i 1,7 raza wyższe niż średnie wartości AUC u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponieważ wzrost tych wartości nie jest klinicznie znaczący, nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek lub u pacjentów z ESRD poddawanych hemodializie, wartości AUC saksagliptyny i głównych metabolitów były odpowiednio do 2,1 i 4,5 raza wyższe niż wartości AUC u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

#### Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnymi (klasa A w skali Child-Pugh), umiarkowanymi (klasa B w skali Child-Pugh) lub ciężkimi (klasa C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na saksagliptynę była 1,1-; 1,4- i 1,8-krotnie większa, odpowiednio i ekspozycja na BMS-510849 była 22%, 7% i 33% mniejsza, odpowiednio niż u osób zdrowych.

#### Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)

U pacjentów w podeszłym wieku (65-80 lat) AUC dla saksagliptyny było o 60% większe w porównaniu do osób młodszych (18-40 lat). Uważa się, że nie ma to znaczenia klinicznego, dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki produktu Onglyza wyłącznie na podstawie wieku.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

U makaków jawańskich (ang. cynomolgus monkey) saksagliptyna w dawkach  $\geq 3$  mg/kg/dobę powodowała odwracalne uszkodzenia skóry (strupy, owrzodzenia i martwicę) na końcowych częściach ciała (ogon, palce, krocze i (lub) nos). Dawka przy której nie występują uszkodzenia (ang. No effect level - NOEL) jest dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu, odpowiednio o 1 i 2 raza większa niż ekspozycja po dawce zalecanej u ludzi (ang. recommended human dose - RHD) 5 mg/dobę.

Znaczenie kliniczne obserwowanych u zwierząt zmian skórnych nie jest znane, jednakże zmian odpowiadających uszkodzeniom skóry obserwowanym u małp nie obserwowano w badaniach klinicznych saksagliptyny prowadzonych u ludzi.

U wszystkich badanych gatunków zaczynając od ekspozycji 7 razy większej niż po RHD, obserwowano zmiany w układzie immunologicznym w postaci niewielkiej, niepostępującej, limfoidalnej hyperplazji śledziony, węzłów chłonnych i szpiku kostnego, jednak nie powodowały one niekorzystnych następstw.

U psów saksagliptyna miała działanie toksyczne na przewód pokarmowy, w tym występowały krwawe(śluzowe) stolce i enteropatia po zastosowaniu dużych dawek, a dawka NOEL dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu jest odpowiednio 4 i 2 razy większa niż ekspozycja po RHD.

W konwencjonalnych badaniach genotoksyczności *in vivo* i *in vitro* saksagliptyna nie powodowała genotoksyczności. Nie obserwowano potencjalnego działania rakotwórczego w trwających dwa lata badaniach u myszy i szczurów.

Po podaniu dużych dawek obserwowano wpływ na płodność samców i samic szczura i objawy działania toksycznego. Saksagliptyna w żadnej badanej dawce nie miała działania teratogenne u szczurów ani królików. Po podaniu dużych dawek u szczurów, saksagliptyna powodowała niewielkie, odwracalne opóźnienie uwapnienia (zaburzenie rozwojowe) miednicy płodów i zmniejszoną masę urodzeniową płodów (przy objawach toksycznych u matki), przy dawce NOEL 303 i 30 razy większej niż ekspozycja u ludzi odpowiednio dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu, po RHD. U królików działanie saksagliptyny było ograniczone do niewielkich zmian szkieletu płodów obserwowanych po dawkach toksycznych dla matki (NOEL 158 i 224 raza większa niż ekspozycja odpowiednio dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu, po RHD). W badaniach oceniających wpływ na rozwój pre- i postnatalny u szczurów, saksagliptyna powodowała zmniejszenie masy płodów przy dawkach toksycznych dla matki, NOEL 488 i 45 razy większej niż ekspozycja

u ludzi odpowiednio dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu po RHD. Wpływ na masę nowourodzonych szczurów był obserwowany do 92 i 120 dnia po urodzeniu u samic i samców.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń:

Laktoza jednowodna  
Celuloza, mikrokrystaliczna (E460i)  
Kroskarmeloza sodowa (E468)  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki:

##### Onglyza 2,5 mg tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy  
Makrogol 3350  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk (E553b)  
Żelaza tlenek żółty (E172)

##### Onglyza 5 mg tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy  
Makrogol 3350  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk (E553b)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

#### Tusz:

Szelak  
Indygotyna (E132)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister Alu/Alu.

#### Onglyza 2,5 mg tabletki powlekane

Opakowanie zawierające 14, 28 i 98 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji, z oznaczeniem dni tygodnia.

Opakowanie zawierające 30x1 lub 90x1 tabletek w blistrze perforowanym, jednodawkowym.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### Onglyza 5 mg tabletki powlekane

Opakowanie zawierające 14, 28, 56 i 98 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji.  
Opakowanie zawierające 14, 28, 56 i 98 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji,  
z oznaczeniem dni tygodnia.  
Opakowanie zawierające 30x1 lub 90x1 tabletek powlekanych w blistrze perforowanym,  
jednodawkowym.  
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Onglyza 2,5 mg tabletki powlekane  
EU/1/09/545/011-015

Onglyza 5 mg tabletki powlekane  
EU/1/09/545/001-010

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 1 października 2009  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 lipca 2014

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2 sierpnia 2018

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.ema.europa.eu>.