

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Onglyza 2,5 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocná(é) látka(y) se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 99 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Onglyza je indikován k léčbě dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu s dietními a pohybovými opatřeními ke zlepšení kontroly glykemie:

- jako monoterapie, pokud není vhodná léčba metforminem v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací
- v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě diabetu včetně inzulinu, pokud není dosaženo adekvátní kontroly glykemie (viz body 4.4, 4.5 a 5.1 o dostupných údajích k různým kombinacím).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Doporučená dávka přípravku Onglyza je 5 mg jednou denně. Pokud je přípravek Onglyza podáván v kombinaci s inzulinem nebo deriváty sulfonylmočoviny, může být potřebná dávka inzulinu nebo sulfonylmočoviny nižší, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4).

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

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### Starší pacienti (≥ 65 let)

Nedoporučuje se upravovat dávku pouze v závislosti na věku (viz též body 5.1 a 5.2).

##### Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje dávku upravovat.

U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin je třeba snížit dávku na 2,5 mg jednou denně.

Onglyza se nedoporučuje v terminálním stádiu poškození ledvin (ESRD) vyžadujícím hemodialýzu (viz bod 4.4).

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

#### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). Saxagliptin má být používán s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater a jeho použití se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

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

#### Způsob podání

Tablety lze užívat nalačno i v průběhu jídla v kteroukoliv denní dobu. Tablety se nesmí dělit nebo krájet.

Pokud si pacient zapomene vzít pravidelnou dávku, má tak učinit, jakmile si vzpomene. Tentýž den by se neměla užívat dávka dvojnásobná.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1, nebo závažná hypersenzitivní reakce v anamnéze, včetně anafylaktické reakce, anafylaktického šoku a angioedému, na kterýkoliv inhibitor dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4) (viz body 4.4 a 4.8).

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

#### Všeobecná

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

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

#### Akutní pankreatitida

Použití inhibitorů DPP-4 je spojeno s rizikem vzniku akutní pankreatitidy. Pacienty je třeba informovat o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy; vytrvalá silná bolest břicha. Je-li podezření na pankreatitidu, musí být přípravek Onglyza vysazen a pokud je pankreatitida potvrzena, nesmí být přípravek Onglyza znovu nasazen. Opatrnosti je třeba u pacientů s pankreatitidou v anamnéze.

V poregistračním období byly u saxagliptinu spontánně hlášeny případy akutní pankreatitidy.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje upravit jednotlivou dávku. Nedoporučuje se podávat saxagliptin pacientům s terminální poruchou funkce ledvin (ESRD) vyžadujícím hemodialýzu. Před zahájením léčby přípravkem Onglyza se doporučuje provést vyšetření funkce ledvin a vyšetření ledvin pravidelně opakovat podle obvyklé klinické praxe i poté (viz body 4.2 a 5.2).

#### Porucha funkce jater

Saxagliptin má být používán s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater a jeho užití se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

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

Deriváty sulfonylmočoviny a inzulín jsou známé tím, že způsobují hypoglykémii. Při použití v kombinaci s přípravkem Onglyza může být žádoucí snížit dávku sulfonylmočoviny nebo inzulínu, aby se snížilo riziko hypoglykemie.

### Hypersenzitivní reakce

Onglyza se nesmí podávat pacientům, kteří měli jakoukoli hypersenzitivní reakci na podání inhibitorů dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4) (viz bod 4.3).

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

### Kožní poruchy

Vředovitá a nekrotická kožní ložiska byla zaznamenána na končetinách opic v neklinických toxikologických studiích (viz bod 5.3). V klinických studiích nebyl pozorován zvýšený výskyt kožních lézí. V poregistračním období byla ve třídě inhibitorů DPP-4 hlášena vyrážka. Vyrážka je též uvedena jako nežádoucí účinek u přípravku Onglyza (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu se doporučuje, v souladu s běžnou péčí o diabetické pacienty, sledovat kožní obtíže, jako jsou puchýře, vředy nebo vyrážka.

### Srdeční selhání

Zkušenosti s pacienty třídy NYHA III-IV jsou omezené. Ve studii SAVOR bylo u pacientů léčených saxagliptinem ve srovnání s placebem pozorováno malé zvýšení frekvence hospitalací v důsledku srdečního selhání, ačkoliv kauzální vztah nebyl potvrzen (viz bod 5.1). Další analýza neprokázala odlišný vliv u jednotlivých tříd NYHA. Pokud je přípravek Onglyza podáván pacientům se známými rizikovými faktory pro hospitalizaci v důsledku srdečního selhání, jako je srdeční selhání v anamnéze nebo střední až závažnou poruchu funkce ledvin, je třeba opatrnosti. Pacienti mají být poučeni ohledně charakteristických symptomů srdečního selhání i o tom, že musí ihned hlásit tyto symptomy.

### Artralgie

V poregistračním období byla u inhibitorů DPP-4 hlášena bolest kloubů, která může být silná (viz bod 4.8). Po vysazení léčby se u pacientů dostavil ústup symptomů a u některých došlo k opětovnému výskytu symptomů po nasazení stejného nebo jiného inhibitoru DPP-4. Nástup symptomů po zahájení farmakoterapie může být rychlý nebo se mohou objevit po delší době léčby. Pokud se u pacienta objeví silná bolest kloubů, pokračování léčby je třeba zhodnotit individuálně.

### Imunokomprimovaní pacienti

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

### Použití s účinnými induktory CYP3A4

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

### Laktosa

Tablety obsahují monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malaabsorpcí glukosy-galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

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

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

Metabolismus saxagliptinu je primárně zprostředkován cytochromem P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Souběžné podávání saxagliptinu a induktorů CYP3A4/5, jako je karbamazepin, dexamethason, fenobarbital a fenytoin, kromě rifampicinu, nebylo studováno a může vést ke snížení plazmatické koncentrace saxagliptinu a zvýšení koncentrace jeho hlavního metabolitu. Kontrola glykemie by měla být pečlivě hodnocena při souběžném užití saxagliptinu a účinného induktoru CYP3A4/5.

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

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

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

Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že saxagliptin a jeho hlavní metabolit neinhibují CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4, ani neindukují CYP1A2, 2B6, 2C9 nebo 3A4. Ve studiích na zdravých dobrovolnících nebyla farmakokinetika saxagliptinu, ani jeho hlavního metabolitu významně ovlivněna metforminem, glibenklamidem, pioglitazonem, digoxinem, simvastatinem, omeprazolem, antacidy nebo famotidinem. Kromě toho saxagliptin významně neovlivňoval farmakokinetiku metforminu, glibenklamidu, pioglitazonu, digoxinu, simvastatinu, léčivých látek obsažených v kombinovaných perorálních kontraceptivech (ethinylestradiol a norgestimát), diltiazemu nebo ketokonazolu.

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

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

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

##### Kojení

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

##### Fertilita

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

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

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

Při řízení nebo obsluze strojů je třeba mít na paměti, že při použití saxagliptinu v klinických studiích byly hlášeny případy závratí. Pacienti by měli být dále upozorněni na riziko hypoglykemie, pokud je přípravek Onglyza podáván v kombinaci s jinými antidiabetiky známými tím, že vyvolávají hypoglykémii (např. inzulín, deriváty sulfonylmočoviny).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v placebem kontrolovaných klinických studiích hlášených u  $\geq 5\%$  pacientů léčených přípravkem Onglyza 5 mg a častěji než u pacientů, kterým bylo podáváno placebo, byly infekce horních cest dýchacích (7,7 %), infekce močových cest (6,8 %) a bolest hlavy (6,5 %).

V šesti dvojitě zaslepených kontrolovaných klinických studiích zaměřených na bezpečnost a účinnost bylo celkem 4148 pacientů s diabetes mellitus 2. typu, včetně 3021 pacientů léčených přípravkem Onglyza, s cílem zhodnotit vliv saxagliptinu na kontrolu glykemie. V randomizovaných kontrolovaných dvojitě zaslepených klinických studiích (včetně zkušeností z vývoje a poregistračního období) bylo přípravkem Onglyza léčeno více než 17000 pacientů s diabetem 2. typu.

V souhrnné analýze 1681 pacienta s diabetem 2. typu včetně 882 pacientů léčených přípravkem Onglyza 5 mg randomizovaných v pěti dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích bezpečnosti a účinnosti za účelem zhodnocení účinků saxagliptinu na kontrolu glykemie, byl celkový výskyt nežádoucích účinků u pacientů léčených saxagliptinem 5 mg podobný jako u placeba. Přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků bylo vyšší u pacientů léčených saxagliptinem 5 mg ve srovnání s placebem (3,3 % ve srovnání s 1,8 %).

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny u  $\geq 5\%$  pacientů léčených saxagliptinem 5 mg a častěji než u pacientů léčených placebem, nebo nežádoucí účinky, které byly hlášeny u  $\geq 2\%$  pacientů léčených saxagliptinem 5 mg a které byly hlášeny  $\geq 1\%$  častěji ve srovnání s placebem ze souhrnné analýzy pěti studií na kontrolu glykemie a další studie s aktivní kontrolou zahajovací kombinace s metforminem, jsou uvedeny v Tabulce 1.

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

**Tabulka 1 Frekvence nežádoucích účinků podle tříd orgánových systémů z klinických studií a poregistračních zkušeností**

Třída orgánových systémů Nežádoucí účinek	Frekvence nežádoucích účinků podle léčebného režimu				
	Monoterapie saxagliptinem	Saxagliptin a metformin <sup>1</sup>	Saxagliptin a sulfonylmočovina (glibenklamid)	Saxagliptin a thiazolidindion	Saxagliptin přidáný k metforminu a sulfonylmočovině
<b>Infekce a infestace</b>					
Infekce horních cest dýchacích	Časté	Časté	Časté	Časté	

Infekce močových cest	Časté	Časté	Časté	Časté	
Gastroenteritida	Časté	Časté	Časté	Časté	
Sinusitida	Časté	Časté	Časté	Časté	
Nazofaryngitida		Časté <sup>2</sup>			
<b>Poruchy imunitního systému</b>					
Hypersenzitivní reakce <sup>†‡</sup>	Méně časté	Méně časté	Méně časté	Méně časté	
Anafylaktická reakce včetně anafylaktického šoku <sup>†‡</sup>	Vzácné	Vzácné	Vzácné	Vzácné	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>					
Hypoglykemie			Velmi časté <sup>3</sup>		
Dyslipidémie			Méně časté		
Hypertriglyceridémie			Méně časté		
<b>Poruchy nervového systému</b>					
Závratě	Časté				Časté
Bolest hlavy	Časté	Časté	Časté	Časté	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>					
Bolest břicha <sup>†</sup>	Časté	Časté	Časté	Časté	
Průjem <sup>4</sup>	Časté	Časté	Časté	Časté	
Dyspepsie		Časté			
Flatulence					Časté
Gastritida		Časté			
Nauzea	Časté	Časté	Časté	Časté	
Zvracení	Časté	Časté	Časté	Časté	
Pankreatitida <sup>†</sup>	Méně časté	Méně časté	Méně časté	Méně časté	
Zácpa <sup>†</sup>	Není známo	Není známo	Není známo	Není známo	Není známo
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>					
Rash	Časté	Časté	Časté		
Dermatitida <sup>†</sup>	Méně časté	Méně časté	Méně časté	Méně časté	
Pruritus <sup>†</sup>	Méně časté	Méně časté	Méně časté	Méně časté	
Urtikárie <sup>†</sup>	Méně časté	Méně časté	Méně časté	Méně časté	
Angioedém <sup>†‡</sup>	Vzácné	Vzácné	Vzácné	Vzácné	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>					
Artralgie*		Méně časté			
Myalgie <sup>5</sup>		Časté			
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>					
Erektální dysfunkce		Méně časté			

---

**Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

---

Únava	Časté	Méně časté	Časté
-------	-------	------------	-------

---

Periferní edém

<sup>1</sup> Zahnuje přidání saxagliptinu k metforminu a zahajovací kombinační léčbu s metforminem

<sup>2</sup> Pouze v zahajovací kombinační léčbě.

<sup>3</sup> Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve srovnání s placebem. Výskyt potvrzené hypoglykemie byl méně častý u Onglyza 5 mg (0,8 %) a placebo (0,7 %).

<sup>4</sup> Ve skupině se saxagliptinem 5 mg byl výskyt průjmu 4,1 % (36/882) a ve skupině s placebem 6,1 % (49/799).

<sup>5</sup> U zahajovací kombinační léčby s metforminem je myalgie hlášena méně často.

† Nežádoucí účinky byly identifikovány v průběhu peregistračního sledování.

‡ Viz body 4.3 a 4.4.

\* Též hlášeno v průběhu peregistračního sledování (viz bod 4.4)

### **Výsledky studie SAVOR**

Studie SAVOR zahrnuje 8240 pacientů léčených přípravkem Onglyza 5 mg nebo 2,5 mg jednou denně a 8173 pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Celkový výskyt nežádoucích účinků u pacientů léčených přípravkem Onglyza v této studii byl podobný jako u placebo (72,5 %, resp. 72,2 %).

Výskyt potvrzených případů pankreatitidy v populaci ITT byl 0,3 % u pacientů léčených přípravkem Onglyza i u pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Výskyt hypersenzitivní reakce byl 1,1 % u pacientů léčených přípravkem Onglyza i u pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Celkový výskyt hlášené hypoglykemie (zaznamenávané v patientských denících) byl 17,1 % u subjektů léčených přípravkem Onglyza a 14,8 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Podíl subjektů s hlášenými příhodami větší hypoglykemie v průběhu léčby (definované jako příhoda, která vyžadovala pomoc jiné osoby) byl vyšší ve skupině se saxagliptinem než v placebové skupině (2,1 %, resp. 1,6 %). Celkově zvýšené riziko hypoglykemie a větší hypoglykemie pozorované ve skupině se saxagliptinem bylo hlavně u subjektů léčených na počátku sledování sulfonylmočovinou a nikoliv u subjektů na inzulínu nebo metforminu v monoterapii na počátku sledování. Celkově zvýšené riziko hypoglykemie a větší hypoglykemie bylo pozorováno především u subjektů s výchozí hodnotou A1C < 7 %.

Snížený počet lymfocytů byl hlášen u 0,5 % pacientů léčených přípravkem Onglyza a u 0,4 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Hospitalizace v důsledku srdečního selhání se vyskytovala ve vyšší míře ve skupině se saxagliptinem (3,5 %) ve srovnání s placebovou skupinou (2,8 %) s nominální statistickou významností ve prospěch placebo [HR = 1,27; 95% CI 1,07; 1,51]; P = 0,007]. Viz též bod 5.1.

### **Popis vybraných nežádoucích účinků**

#### **Hypoglykemie**

Nežádoucí účinek hypoglykemie je založen na všech hlášeních hypoglykemie, současné měření glukosy nebylo požadováno.

Pokud byl přípravek používán jako přídavná léčba k metforminu plus sulfonylmočovina, byl celkový hlášený výskyt hypoglykemie 10,1 % pro Onglyza 5 mg a 6,3 % pro placebo.

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



### Vyšetření

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

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Podávání přípravku Onglyza v perorálních dávkách až 400 mg za den po dobu 2 týdnů (80x vyšší než je doporučená dávka) nemělo klinicky významný vliv na interval QTc nebo srdeční akci. V případě předávkování je třeba zahájit podpůrnou léčbu v závislosti na klinickém stavu pacienta. Saxagliptin a jeho hlavní metabolit je možné odstranit hemodialýzou (23 % dávky v průběhu 4 hodin).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

V randomizovaných kontrolovaných dvojitě zaslepených klinických studiích (zahrnujících vývojové a poregistrační zkušenosti) bylo léčeno saxagliptinem více než 17000 pacientů s diabetem 2. typu.

#### Kontrola glykemie

V šesti dvojitě zaslepených kontrolovaných klinických studiích zaměřených na hodnocení účinnosti a bezpečnosti s cílem zhodnotit účinek saxagliptinu na kontrolu glykemie, bylo celkem randomizováno 4148 pacientů s diabetes mellitus 2. typu, včetně 3021 pacientů léčených saxagliptinem. Léčba saxagliptinem 5 mg jednou denně měla za následek klinicky odpovídající a statisticky významné zlepšení hodnot hemoglobinu A1c (HbA1c), plazmatické glukosy nalačno (FPG) a postprandiální hladiny glukosy (PPG) ve srovnání s placebem v monoterapii, v kombinaci s metforminem (zahajovací kombinační léčba nebo přidání k metforminu), v kombinaci se sulfonylmočovinou a v kombinaci s thiazolidindionem (viz Tabulka 2). Nedošlo ke zjevné změně tělesné hmotnosti ve spojitosti se saxagliptinem. Snížení koncentrace HbA1c bylo pozorováno napříč podskupinami podle

pohlaví, věku, rasy, bazálního indexu tělesné hmotnosti (BMI) a vyšší výchozí hodnoty HbA1c byly spojeny s vyšší průměrnou upravenou změnou od výchozí hodnoty při léčbě saxagliptinem.

#### Saxagliptin v monoterapii

Dvě dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie v trvání 24 týdnů hodnotily účinnost a bezpečnost saxagliptinu v monoterapii u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Podávání saxagliptinu jednou denně vedlo k významnému zlepšení HbA1c v obou studiích (viz Tabulka 2). Výsledky těchto studií byly potvrzeny ve dvou následujících 24týdenních regionálních (asijských) studiích srovnávajících monoterapii saxagliptinem 5 mg s placebem.

#### Přidání saxagliptinu k metforminu

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

#### Přidání saxagliptinu k metforminu ve srovnání s přidáním sulfonylmočoviny k metforminu

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

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

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

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

Ve 24týdenní studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost saxagliptinu 5 mg v kombinaci s metforminem jako zahajovací kombinační léčba u dosud neléčených pacientů s neadekvátní kontrolou glykemie (HbA1c 8-12 %). Zahajovací kombinační léčba saxagliptinem 5 mg plus metformin (n = 306) vedla k významnému zlepšení HbA1c, FPG a PPG ve srovnání se zahajovací léčbou saxagliptinem (n = 317) nebo metforminem v monoterapii (n = 313). Ve všech hodnocených podskupinách bylo 24. týden pozorováno snížení HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou HbA1c, s tím, že větší pokles byl pozorován u pacientů s výchozí HbA1c  $\geq 10$  % (viz Tabulka 2). Zlepšení hodnot HbA1c, PPG a FPG po zahajovací léčbě saxagliptin 5 mg plus metformin bylo trvalé až do 76.

týdne. Změna HbA1c 76. týden pro saxagliptin 5 mg plus metformin (n = 177) ve srovnání s metformin plus placebo (n = 147) byla -0,5 %.

#### Přídavná léčba saxagliptinem k léčbě glibenklamidem

V placebem kontrolované 24týdenní studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost saxagliptinu v kombinaci s glibenklamidem u pacientů s neadekvátní kontrolou glykemie na submaximální dávce samotného glibenklamidu v době zařazování do studie (HbA1c 7,5-10 %). Saxagliptin v kombinaci s fixní, středně vysokou dávkou glibenklamidu (glibenklamid 7,5 mg) byl srovnáván s titrací glibenklamidu na vyšší dávku až do celkové denní dávky 15 mg (asi 92 % pacientů ve skupině léčené placebem plus glibenklamid bylo titrováno na konečnou dávku 15 mg denně). Podávání saxagliptinu (n = 250) vedlo k významnému zlepšení hodnot HbA1c, FPG a PPG ve srovnání s titrací glibenklamidu na vyšší dávky (n = 264). Zlepšení hodnot HbA1c, PPG a FPG po léčbě saxagliptinem 5 mg bylo trvalé až do 76. týdne. Změna HbA1c 76. týden pro saxagliptin 5 mg (n = 56) ve srovnání s titrovaným glibenklamidem (n = 27) byla -0,7 %.

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

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

#### Přídavná léčba saxagliptinem k léčbě thiazolidindionem

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

#### Přídavná léčba saxagliptinem ke kombinační léčbě metformin a sulfonylmočovina

Ve 24týdenní randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické studii hodnotící účinnost a bezpečnost saxagliptinu (5 mg jednou denně) v kombinaci s metforminem a sulfonylmočovinou (SU) bylo sledováno celkem 257 pacientů s diabetes mellitus 2. typu a neadekvátní kontrolou glykemie (HbA1c  $\geq 7$  % a  $\leq 10$  %). Podávání saxagliptinu (n = 127) vedlo k významnému zlepšení HbA1c a PPG ve srovnání s placebem (n = 128). V týdnu 24 byla změna HbA1c pro saxagliptin ve srovnání s placebem -0,7 %.

#### Přídavná léčba saxagliptinem k léčbě dapagliflozinem a metforminem

24týdenní randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie provedená u pacientů s diabetes mellitus 2. typu porovnávala saxagliptin 5 mg s placebem jako přídavnou léčbu u jedinců s HbA1c 7-10,5 % léčených dapagliflozinem (inhibitorem SGLT2) a metforminem. Pacienti, kteří ukončili počáteční 24týdenní studijní období, byli vhodní ke vstupu do kontrolované 28týdenní prodloužené fáze studie (52 týdnů).

Jedinci léčení saxagliptinem přidaným k dapagliflozinu a metforminu (n = 153) dosáhli statisticky významně (hodnota  $p < 0,0001$ ) většího snížení HbA1c oproti skupině léčené placebem přidaným k dapagliflozinu a metforminu (n = 162) po 24 týdnech (viz tabulka 2). Vliv na hodnotu HbA1c pozorovaný ve 24. týdnu léčby přetrvával i v 52. týdnu léčby. Bezpečnostní profil saxagliptinu

přidaného k dapagliflozinu a metforminu v dlouhodobém léčebném období byl konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným ve 24. týdnů léčby této studie a ve studii, ve které byl saxagliptin a dapagliflozin podáván souběžně jako přídatná léčba pacientům léčených metforminem (viz níže).

*Podíl pacientů dosahujících hodnoty HbA1c < 7 %*

Podíl pacientů, kteří dosáhli HbA1c < 7 % ve 24. týdnů léčby, byl vyšší ve skupině se saxagliptinem 5 mg a dapagliflozinem a metforminem 35,3 % (95 % CI [28,2; 42,4]) ve srovnání se skupinou placebo, dapagliflozin a metformin 23,1 % (95 % CI [16,9; 29,3]). Vliv na hodnotu HbA1c pozorovaný ve 24. týdnů přetrvával i v 52. týdnů léčby.

**Tabulka 2 Nejdůležitější výsledky účinnosti přípravku Onglyza 5 mg denně v placebem kontrolovaných studiích v monoterapii a jako přídatná léčba**

	Průměrná výchozí hodnota HbA1c (%)	Průměrná změna <sup>2</sup> ve srovnání s výchozí hodnotou HbA1c (%) 24. týden	Průměrná změna po korekci na placebo HbA1c (%) 24. týden (95% CI)
<b>Studie v monoterapii</b>			
• Studie CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9; -0,4) <sup>3</sup>
• Studie CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (ráno)	-0,4 (-0,7; -0,1) <sup>4</sup>
(n=70)	7,9	-0,6 (večer)	-0,4 (-0,6; -0,1) <sup>5</sup>
<b>Studie přídatná léčba/zahajovací kombinační léčba</b>			
• Studie CV181014: přidání k metforminu (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) <sup>3</sup>
• Studie CV181040: přidání k sulfonylmočovině <sup>1</sup> (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9; -0,6) <sup>3</sup>
• Studie D1680L00006: přidání k metforminu plus sulfonylmočovina (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9; -0,5) <sup>3</sup>
• Studie CV181013: přidání k TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8; -0,4) <sup>3</sup>
• Studie CV181039: zahajovací kombinační léčba s metforminem <sup>6</sup>			
Celková populace (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) <sup>7</sup>
Výchozí HbA1c ≥10%	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) <sup>8</sup>
(n=107)			
• Studie CV181168: přidání k dapagliflozinu + metforminu (n = 315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5; -0,2) <sup>9</sup>
• Studie CV181057: přídatná léčba k inzulinu (+/- metformin)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) <sup>3</sup>
Celková populace (n=300)			

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

<sup>1</sup> Glibenklamid byl v placebové skupině titrován směrem nahoru z 7,5 na 15 mg celkové denní dávky.

<sup>2</sup> Upravená průměrná změna ve srovnání s výchozí hodnotou upravená na výchozí hodnotu (ANCOVA).

<sup>3</sup> p<0,0001 ve srovnání s placebem.

<sup>4</sup> p=0,0059 ve srovnání s placebem.

<sup>5</sup> p=0,0157 ve srovnání s placebem.

<sup>6</sup> Metformin byl titrován směrem nahoru z 500 na 2000 mg denně podle tolerance.

<sup>7</sup> Průměrná změna HbA1c je rozdílem mezi skupinami saxagliptin + metformin a samotný metformin (p<0,0001)

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

<sup>9</sup> Průměrná změna HbA1c je rozdílem mezi skupinami saxagliptin+dapagliflozin+metformin a dapagliflozin+metformin (p < 0,0001)

### Přidavná léčba saxagliptinem a dapagliflozinem k léčbě metforminem

Celkem 534 dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu a nedostatečnou kontrolou glykemie na samotném metforminu (HbA1c 8 % - 12 %) se účastnilo 24týdenní randomizované dvojité zaslepené studie s aktivní kontrolou s cílem porovnat kombinaci saxagliptinu a dapagliflozinu současně přidaných k metforminu ve srovnání se saxagliptinem nebo dapagliflozinem přidaných k metforminu. Pacienti byli randomizováni do jedné ze tří dvojité zaslepených léčebných skupin, které dostávaly saxagliptin 5 mg a dapagliflozin 10 mg přidané k metforminu, saxagliptin 5 mg a placebo přidané k metforminu nebo dapagliflozin 10 mg a placebo přidané k metforminu.

Skupina se saxagliptinem a dapagliflozinem dosáhla významně většího snížení hodnoty HbA1c ve srovnání se skupinou se saxagliptinem nebo dapagliflozinem po 24 týdnech léčby (viz tabulka 3).

**Tabulka 3 Hodnota HbA1c v týdnu 24 ve studii s aktivní kontrolou srovnávající kombinaci saxagliptinu a dapagliflozinu souběžně přidaných k metforminu se saxagliptinem nebo dapagliflozinem přidaným k metforminu**

Parametr účinnosti	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N = 179 <sup>2</sup>	Saxagliptin 5 mg + metformin N = 176 <sup>2</sup>	Dapagliflozin 10 mg + metformin N = 179 <sup>2</sup>
<b>HbA1c (%) v týdnu 24<sup>1</sup></b>			
Výchozí hodnota (průměr)	8,93	9,03	8,87
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou (upravený průměr <sup>3</sup> ) (95 % interval spolehlivosti [CI])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Rozdíl ve srovnání se saxagliptin + metformin (upravený průměr <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81; -0,37)	-	-
Rozdíl ve srovnání s dapagliflozin + metformin (upravený průměr <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48; -0,05)	-	-

<sup>1</sup> LRM = Opakované longitudinální měření (s použitím hodnot před „rescue“).

<sup>2</sup> Randomizovaní a léčeni pacienti s výchozí hodnotou a nejméně 1 měřením účinnosti po výchozí hodnotě.

<sup>3</sup> Průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu.

<sup>4</sup> Hodnota  $p < 0,0001$ .

<sup>5</sup> Hodnota  $p = 0,0166$ .

### Podíl pacientů dosahujících hodnoty HbA1c < 7%

Ve skupině s kombinací saxagliptin a dapagliflozin dosáhlo 41,4 % (95 % CI [34,5; 48,2]) pacientů hladiny HbA1c méně než 7 % ve srovnání s 18,3 % (95 % CI [13,0; 23,5]) ve skupině se saxagliptinem, resp. 22,2 % (95 % CI [16,1; 28,3]) pacientů ve skupině s dapagliflozinem.

### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Ve 12týdenní multicentrické randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studii byl hodnocen léčebný účinek saxagliptinu 2,5 mg jednou denně ve srovnání s placebem u 170 pacientů (85 pacientů užívalo saxagliptin a 85 placebo) s diabetes mellitus 2. typu (HbA1c 7,0-11 %) a poruchou funkce ledvin (středně těžká [n=90]; těžká [n=41]; nebo ESRD [n=39]). V této studii bylo 98,2 % pacientů léčeno jinými antidiabetiky (75,3 % inzulinem a 31,2 % perorálními antidiabetiky;

někteří užívali obě skupiny léčiv). Saxagliptin snižoval významně HbA1c ve srovnání s placebem; změna HbA1c u saxagliptinu byla -0,9 % týden 12 (změna HbA1c u placeba byla -0,4 %). Zlepšení hodnoty HbA1c při léčbě saxagliptinem 2,5 mg bylo trvalé po dobu až 52 týdnů, ovšem počet pacientů, kteří ukončili 52 týdnů léčby beze změny dalších antidiabetik byl nízký (26 pacientů ve skupině se saxagliptinem vs. 34 pacientů ve skupině s placebem). Výskyt potvrzených hypoglykemických příhod byl poněkud vyšší ve skupině se saxagliptinem (9,4 %) ve srovnání s placebem (4,7 %), ovšem počet jedinců s jakoukoliv hypoglykemickou příhodou se mezi skupinami nelišil. Nebyl zjištěn nežádoucí vliv na funkci ledvin podle odhadované glomerulární filtrační rychlosti nebo clearance kreatininu v týdnu 12 a 52.

#### Vliv saxagliptinu na cévní výsledky sledované ve studii u pacientů s diabetes mellitus-trombolýzou po infarktu myokardu (SAVOR)

Studie SAVOR je kardiovaskulární studie výsledků/dopadů provedená u 16492 pacientů s HbA1c > 6,5 % a < 12 % (12959 s potvrzeným kardiovaskulárním onemocněním; 3533 pouze s mnohočetnými rizikovými faktory), kteří byli randomizováni do větve se saxagliptinem (n = 8280) nebo větve s placebem (n = 8212) přidanými k regionálním standardům péče týkající se HbA1c a kardiovaskulárních rizikových faktorů. Studijní populace zahrnovala subjekty ≥ 65 let (n = 8561) a ≥ 75 let (n = 2330) s normální nebo mírně sníženou funkcí ledvin (n = 13916), středně sníženou funkcí ledvin (n = 2240) nebo závažnou poruchou funkce ledvin (n = 336).

Primárním cílovým parametrem bezpečnosti (noninferiorita) a účinnosti (superiorita) byl složený cílový parametr sestávající z doby do prvního výskytu kterékoli z následujících závažných kardiovaskulárních nežádoucích příhod (MACE): kardiovaskulární smrt, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální ischemická cévní mozková příhoda.

Studie splnila primární cílový parametr bezpečnosti při střední době sledování až 2 roky a tím prokázala, že saxagliptin nezvyšuje kardiovaskulární riziko u pacientů s diabetem 2. typu ve srovnání s placebem, pokud je podáván souběžně se základní léčbou.

Nebyl pozorován prospěch pro MACE nebo pro snížení úmrtí ze všech příčin.

#### **Tabulka 4: Primární a sekundární klinické cílové parametry podle léčebných skupin ve studii SAVOR \***

Cílový parametr	Saxagliptin (N = 8280)		Placebo (N = 8212)		Poměr rizik (95% CI) <sup>†</sup>
	Subjekty s příhodami n (%)	Míra příhod na 100 pacientoroků	Subjekty s příhodami n (%)	Míra příhod na 100 pacientoroků	
Primární složený cílový parametr: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89; 1,12) <sup>‡,§,#</sup>
Sekundární složený cílový parametr: MACE plus	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11) <sup>¶</sup>
Úmrtí ze všech příčin	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27) <sup>¶</sup>

\* Populace "Intent-to-treat".

† Poměr rizik upravený na kategorii výchozí funkce ledvin a výchozí kategorii kardiovaskulárního rizika.

‡ Hodnota p < 0,001 pro noninferioritu (na podkladě HR < 1,3) ve srovnání s placebem.

§ Hodnota p = 0,99 pro superioritu (na podkladě HR < 1,0) ve srovnání s placebem.

# Příhody se vyskytovaly rovnoměrně v průběhu času a míra výskytu příhod pro přípravek Onglyza a placebo se v průběhu času zásadně nelišila.

¶ Významnost nebyla testována.

Jedna komponenta sekundárního složeného cílového parametru, hospitalizace v důsledku srdečního selhání, se vyskytovala ve vyšší míře ve větvi se saxagliptinem (3,5 %) ve srovnání s větví s placebem (2,8 %) s nominální statistickou významností ve prospěch placeba [HR = 1,27; (95% CI 1,07; 1,51); P = 0,007]. Klinicky relevantní faktory, které určují relativně vyšší riziko spojené s léčbou

saxagliptinem nebyly definitivně identifikovány. Subjekty s vyšším rizikem pro hospitalizaci v důsledku srdečního selhání, bez ohledu na přidruženou léčbu, je možné identifikovat podle známých rizikových faktorů pro srdeční selhání, jako je výchozí anamnéza srdečního selhání nebo porucha funkce ledvin. Subjekty ve větvi se saxagliptinem s anamnézou srdečního selhání nebo poruchou funkce ledvin na počátku léčby neměly zvýšené relativní riziko ve srovnání s placebem s ohledem na primární nebo sekundární složený cílový parametr nebo úmrtí ze všech příčin.

Další komponenta složeného sekundárního cílového parametru, úmrtí ze všech příčin, se vyskytovala s frekvencí 5,1 % ve skupině se saxagliptinem, resp. 4,6 % ve skupině s placebem (viz Tabulka 4). Úmrtí z kardiovaskulárních příčin byla rozložena rovnoměrně ve všech léčebných skupinách. Úmrtí z jiných než kardiovaskulárních příčin byla numericky nerovnoměrně rozložená, více příhod se vyskytovalo ve skupině se saxagliptinem (1,8 %) než s placebem (1,4 %) [HR = 1,27; (95 % CI 1,00, 1,62); p = 0,051].

A1C byl v explorativní analýze nižší pro saxagliptin ve srovnání s placebem.

### Pediatrická populace

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

### Starší populace

Bezpečnost a účinnost v subpopulacích nad 65 let a nad 75 let studie SAVOR byla konzistentní s celkovou studijní populací.

GENERATION byla 52týdenní studie na kontrolu glykemie u 720 starších pacientů, průměrný věk byl 72,6 let; 433 subjektů (60,1 %) bylo < 75 let a 287 subjektů (39,9 %) bylo ≥ 75 let. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhnou HbA1c < 7 % bez potvrzené nebo závažné hypoglykemie. Zdá se, že podíl subjektů odpovídajících na léčbu se nelišil: primárního cílového parametru bylo dosaženo u saxagliptinu v 37,9 % a v 38,2 % u glimepiridu dosáhl primárního cílového parametru. Nižší podíl pacientů ve skupině se saxagliptinem (44,7 %) ve srovnání se skupinou s glimepiridem (54,7 %) dosáhl cílovou hodnotu pro HbA1c < 7 %. Nižší podíl pacientů ve skupině se saxagliptinem (1,1 %) ve srovnání s glimepiridem (15,3 %) zaznamenal potvrzenou nebo závažnou hypoglykemickou příhodu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

### Absorpce

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

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

### Interakce s potravou

U zdravých dobrovolníků má potrava relativně malý vliv na farmakokinetiku saxagliptinu. Podání spolu s jídlem (jídlo s vysokým obsahem tuků) nemělo vliv na  $C_{max}$  saxagliptinu a hodnota AUC se zvýšila o 27 % ve srovnání s podáním na lačno. Doba k dosažení maximální koncentrace  $c_{max}(T_{max})$  se

prodloužila o asi 0,5 hodiny při podání s jídlem ve srovnání s podáním na lačno. Tyto změny nebyly považovány za klinicky významné.

#### Distribuce

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

#### Biotransformace

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

#### Eliminace

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

#### Linearita

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

#### Zvláštní populace pacientů

##### Porucha funkce ledvin

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

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

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

##### Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou (Child-Pugh Class A), středně těžkou (Child-Pugh Class B) nebo těžkou (Child-Pugh Class C) poruchou funkce jater došlo ke 1,1; 1,4 a 1,8násobnému zvýšení expozice saxagliptinu resp. k 22%, 7% a 33% zvýšení expozice BMS-510849 než u pacientů s normální funkcí jater.

##### Starší pacienti ( $\geq 65$ let)



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

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Jádro tablety:

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

#### Potahová vrstva:

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

#### Inkoust použitý k potisku:

šelak  
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/Al blistr.

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

Velikost balení: 30x1 nebo 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/09/545/011-015

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

Datum první registrace: 1. října 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 18. července 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Onglyza 5 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje saxagliptinum 5 mg (jako saxagliptini hydrochloridum).

Pomocná(é) látka(y) se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 99 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Onglyza 5 mg tablety jsou růžové bikonvexní kulaté potahované tablety s potiskem z modrého inkoustu „5“ na jedné straně a „4215“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Onglyza je indikována k léčbě dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu s dietními a pohybovými opatřeními ke zlepšení kontroly glykemie:

- jako monoterapie, pokud není vhodná léčba metforminem v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací.
- v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě diabetu včetně inzulinu, není dosaženo adekvátní kontroly glykemie (viz body 4.4, 4.5 a 5.1 o dostupných údajích k různým kombinacím).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Doporučená dávka přípravku Onglyza je 5 mg jednou denně. Pokud je přípravek Onglyza podáván v kombinaci s inzulinem nebo deriváty sulfonylmočoviny, může být potřebná dávka inzulinu nebo sulfonylmočoviny nižší, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4).

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

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### Starší pacienti (> 65 let)

Nedoporučuje se upravovat dávku pouze v závislosti na věku. (viz též body 5.1 a 5.2).

##### Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje dávku upravovat.

U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin je třeba snížit dávku na 2,5 mg jednou denně.

Onglyza se nedoporučuje v terminálním stádiu poškození ledvin (ESRD) vyžadujícím hemodialýzu (viz bod 4.4).

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

#### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). Saxagliptin má být používán s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce a jeho použití se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Onglyza u dětí od narození až do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Způsob podání

Tablety lze užívat nalačno i v průběhu jídla v kteroukoliv denní dobu. Tablety se nesmí dělit nebo krájet.

Pokud si pacient zapomene vzít pravidelnou dávku, má tak učinit, jakmile si vzpomene. Tentýž den by se neměla užívat dávka dvojnásobná.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1, nebo závažná hypersenzitivní reakce v anamnéze, včetně anafylaktické reakce, anafylaktického šoku a angioedému, na kterýkoliv inhibitor dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4).

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

#### Všeobecná

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

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

#### Akutní pankreatitida

Použití inhibitorů DPP-4 je spojeno s rizikem vzniku akutní pankreatitidy. Pacienty je třeba informovat o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy; vytrvalá silná bolest břicha. Je-li podezření na pankreatitidu, musí být přípravek Onglyza vysazen a pokud je pankreatitida potvrzena, nesmí být přípravek Onglyza znovu nasazen. Opatrnosti je třeba u pacientů s pankreatitidou v anamnéze.

V poregistračním období byly u saxagliptinu spontánně hlášeny případy akutní pankreatitidy.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje upravit jednotlivou dávku. Nedoporučuje se podávat saxagliptin pacientům s terminální poruchou funkce ledvin (ESRD) vyžadujícím hemodialýzu. Před zahájením léčby přípravkem Onglyza se doporučuje provést vyšetření funkce ledvin a vyšetření ledvin pravidelně opakovat podle obvyklé klinické praxe i poté (viz body 4.2 a 5.2).

#### Porucha funkce jater

Saxagliptin má být používán s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater a jeho užití se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

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

Deriváty sulfonylmočoviny a inzulín jsou známé tím, že způsobují hypoglykémii. Při použití v kombinaci s přípravkem Onglyza může být žádoucí snížit dávku sulfonylmočoviny nebo inzulínu, aby se snížilo riziko hypoglykemie.

### Hypersenzitivní reakce

Přípravek Onglyza se nesmí podávat pacientům, kteří měli jakoukoli hypersenzitivní reakci na podání inhibitorů dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4).

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

### Kožní poruchy

Vředovitá a nekrotická kožní ložiska byla zaznamenána na končetinách opic v neklinických toxikologických studiích (viz bod 5.3). V klinických studiích nebyl pozorován zvýšený výskyt kožních lézí. V poregistračním období byla ve třídě inhibitorů DPP4 hlášena vyrážka. Vyrážka je též uvedena jako nežádoucí účinek u přípravku Onglyza (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu se doporučuje, v souladu s běžnou péčí o diabetické pacienty, sledovat kožní obtíže, jako jsou puchýře, vředy nebo vyrážka.

### Srdeční selhání

Zkušenosti s pacienty třídy NYHA III-IV jsou omezené. Ve studii SAVOR bylo u pacientů léčených saxagliptinem ve srovnání s placebem pozorováno malé zvýšení frekvence hospitalací v důsledku srdečního selhání, ačkoliv kauzální vztah nebyl potvrzen (viz bod 5.1). Další analýza neprokázala odlišný vliv u jednotlivých tříd NYHA. Pokud je přípravek Onglyza podáván pacientům se známými rizikovými faktory pro hospitalizaci v důsledku srdečního selhání, jako je srdeční selhání v anamnéze nebo střední až závažnou poruchu funkce ledvin, je třeba opatrnosti. Pacienti mají být poučeni ohledně charakteristických symptomů srdečního selhání i o tom, že musí ihned hlásit tyto symptomy.

### Artralgie

V poregistračním období byla u inhibitorů DPP-4 hlášena bolest kloubů, která může být silná (viz bod 4.8). Po vysazení léčby se u pacientů dostavil ústup symptomů a u některých došlo k opětovnému výskytu symptomů po nasazení stejného nebo jiného inhibitoru DPP-4. Nástup symptomů po zahájení farmakoterapie může být rychlý nebo se mohou objevit po delší době léčby. Pokud se u pacienta objeví silná bolest kloubů, pokračování léčby je třeba zhodnotit individuálně.

### Imunokomprimovaní pacienti

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

### Použití s účinnými induktory CYP3A4

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

### Laktosa

Tablety obsahují monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malaabsorpcí glukosy-galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

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

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

Metabolismus saxagliptinu je primárně zprostředkován cytochromem P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Souběžné podávání saxagliptinu a induktorů CYP3A4/5, jako je karbamazepin, dexamethason, fenobarbital a fenytoin, kromě rifampicinu, nebylo studováno a může vést ke snížení plazmatické koncentrace saxagliptinu a zvýšení koncentrace jeho hlavního metabolitu. Kontrola glykemie by měla být pečlivě hodnocena při souběžném užití saxagliptinu a účinného induktoru CYP3A4/5.

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

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

Souběžné podávání saxagliptinu a účinného induktoru CYP3A4/5 rifampicinu snížilo hodnoty  $C_{max}$  a AUC saxagliptinu o 53 %, resp. o 76 %. Expozice aktivnímu metabolitu a plazmatická inhibiční aktivita na DPP-4 nebyly rifampicinem v rámci dávkového intervalu ovlivněny (viz bod 4.4).

Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že saxagliptin a jeho hlavní metabolit neinhibují CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4, ani neindukují CYP1A2, 2B6, 2C9 nebo 3A4. Ve studiích na zdravých dobrovolnících nebyla farmakokinetika saxagliptinu, ani jeho hlavního metabolitu významně ovlivněna metforminem, glibenklamidem, pioglitazonem, digoxinem, simvastatinem, omeprazolem, antacidy nebo famotidinem. Kromě toho saxagliptin významně neovlivňoval farmakokinetiku metforminu, glibenklamidu, pioglitazonu, digoxinu, simvastatinu, léčivých látek obsažených v kombinovaných perorálních kontraceptivech (ethinylestradiol a norgestimát), diltiazemu nebo ketokonazolu.

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

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

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

##### Kojení

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

##### Fertilita

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

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

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

Při řízení nebo obsluze strojů je třeba mít na paměti, že při použití saxagliptinu v klinických studiích byly hlášeny případy závratí. Pacienti by měli být dále upozorněni na riziko hypoglykemie, pokud je přípravek Onglyza podáván v kombinaci s jinými antidiabetiky známými tím, že vyvolávají hypoglykémii (např. inzulin, deriváty sulfonylmočoviny).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v placebem kontrolovaných klinických studiích hlášených u  $\geq 5\%$  pacientů léčených přípravkem Onglyza 5 mg a častěji než u pacientů, kterým bylo podáváno placebo, byly infekce horních cest dýchacích (7,7 %), infekce močových cest (6,8 %) a bolest hlavy (6,5 %).

V šesti dvojitě zaslepených kontrolovaných klinických studiích zaměřených na bezpečnost a účinnost bylo celkem 4148 pacientů s diabetes mellitus 2. typu, včetně 3021 pacientů léčených přípravkem Onglyza, s cílem zhodnotit vliv saxagliptinu na kontrolu glykemie. V randomizovaných kontrolovaných dvojitě zaslepených klinických studiích (včetně zkušeností z vývoje a poregistračního období) bylo přípravkem Onglyza léčeno více než 17000 pacientů s diabetem 2. typu.

V souhrnné analýze 1681 pacienta s diabetem 2. typu včetně 882 pacientů léčených přípravkem Onglyza 5 mg randomizovaných v pěti dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích bezpečnosti a účinnosti za účelem zhodnocení účinků saxagliptinu na kontrolu glykemie, byl celkový výskyt nežádoucích účinků u pacientů léčených saxagliptinem 5 mg podobný jako u placeba. Přerušeni léčby v důsledku nežádoucích účinků bylo vyšší u pacientů léčených saxagliptinem 5 mg ve srovnání s placebem (3,3 % ve srovnání s 1,8 %).

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny u  $\geq 5\%$  pacientů léčených saxagliptinem 5 mg a častěji než u pacientů léčených placebem, nebo nežádoucí účinky, které byly hlášeny u  $\geq 2\%$  pacientů léčených saxagliptinem 5 mg a které byly hlášeny  $\geq 1\%$  častěji ve srovnání s placebem, ze souhrnné analýzy pěti studií na kontrolu glykemie a další studie s aktivní kontrolou zahajovací kombinace s metforminem, jsou uvedeny v Tabulce 1.

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

**Tabulka 1 Frekvence nežádoucích účinků podle tříd orgánových systémů z klinických studií a poregistračních zkušeností**

Třída orgánových systémů Nežádoucí účinek	Frekvence nežádoucích účinků podle léčebného režimu				
	Monoterapie saxagliptinem	Saxagliptin a metformin <sup>1</sup>	Saxagliptin a sulfonylmočovina (glibenklamid)	Saxagliptin a thiazolidindion	Saxagliptin přidáný k metforminu a sulfonylmočovinně
<b>Infekce a infestace</b>					
Infekce horních cest dýchacích	Časté	Časté	Časté	Časté	

Infekce močových cest	Časté	Časté	Časté	Časté	
Gastroenteritida	Časté	Časté	Časté	Časté	
Sinusitida	Časté	Časté	Časté	Časté	
Nazofaryngitida		Časté <sup>2</sup>			
<b>Poruchy imunitního systému</b>					
Hypersenzitivní reakce <sup>†‡</sup>	Méně časté	Méně časté	Méně časté	Méně časté	
Anafylaktická reakce včetně anafylaktického šoku <sup>†‡</sup>	Vzácné	Vzácné	Vzácné	Vzácné	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>					
Hypoglykemie			Velmi časté <sup>3</sup>		
Dyslipidémie			Méně časté		
Hypertriglyceridémie			Méně časté		
<b>Poruchy nervového systému</b>					
Závratě	Časté				Časté
Bolest hlavy	Časté	Časté	Časté	Časté	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>					
Bolest břicha <sup>†</sup>	Časté	Časté	Časté	Časté	
Průjem <sup>4</sup>	Časté	Časté	Časté	Časté	
Dyspepsie		Časté			
Flatulence					Časté
Gastritida		Časté			
Nauzea	Časté	Časté	Časté	Časté	
Zvracení	Časté	Časté	Časté	Časté	
Pankreatitida <sup>†</sup>	Méně časté	Méně časté	Méně časté	Méně časté	
Zácpa <sup>†</sup>	Není známo	Není známo	Není známo	Není známo	Není známo
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>					
Rash	Časté	Časté	Časté		
Dermatitida <sup>†</sup>	Méně časté	Méně časté	Méně časté	Méně časté	
Pruritus <sup>†</sup>	Méně časté	Méně časté	Méně časté	Méně časté	
Urtikárie <sup>†</sup>	Méně časté	Méně časté	Méně časté	Méně časté	
Angioedém <sup>†‡</sup>	Vzácné	Vzácné	Vzácné	Vzácné	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>					
Artralgie*		Méně časté			
Myalgie <sup>5</sup>		Časté			
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>					
Erektální dysfunkce		Méně časté			



---

**Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

---

Únava	Časté	Méně časté	Časté
-------	-------	------------	-------

---

Periferní edém

<sup>1</sup> Zahnuje přidání saxagliptinu k metforminu a zahajovací kombinační léčbu s metforminem.

<sup>2</sup> Pouze v zahajovací kombinační léčbě.

<sup>3</sup> Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve srovnání s placebem. Výskyt potvrzené hypoglykemie byl méně častý u Onglyza 5 mg (0,8 %) a placebo (0,7 %).

<sup>4</sup> Ve skupině se saxagliptinem 5 mg byl výskyt průjmu 4,1 % (36/882) a ve skupině s placebem 6,1 % (49/799).

<sup>5</sup> U zahajovací kombinační léčby s metforminem je myalgie hlášena méně často.

† Nežádoucí účinky byly identifikovány v průběhu peregistračního sledování.

‡ Viz body 4.3 a 4.4.

\* Též hlášeno v průběhu peregistračního sledování (viz bod 4.4).

### **Výsledky studie SAVOR**

Studie SAVOR zahrnuje 8240 pacientů léčených přípravkem Onglyza 5 mg nebo 2,5 mg jednou denně a 8173 pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Celkový výskyt nežádoucích účinků u pacientů léčených přípravkem Onglyza v této studii byl podobný jako u placebo (72,5 %, resp. 72,2 %).

Výskyt potvrzených případů pankreatitidy v populaci ITT byl 0,3 % u pacientů léčených přípravkem Onglyza i u pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Výskyt hypersenzitivní reakce byl 1,1 % u pacientů léčených přípravkem Onglyza i u pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Celkový výskyt hlášené hypoglykemie (zaznamenávané v patientských denících) byl 17,1 % u subjektů léčených přípravkem Onglyza a 14,8 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Podíl subjektů s hlášenými příhodami větší hypoglykemie v průběhu léčby (definované jako příhoda, která vyžadovala pomoc jiné osoby) byl vyšší ve skupině se saxagliptinem než v placebové skupině (2,1 %, resp. 1,6 %). Celkově zvýšené riziko hypoglykemie a větší hypoglykemie pozorované ve skupině se saxagliptinem bylo hlavně u subjektů léčených na počátku sledování sulfonylmočovinou a nikoliv u subjektů na inzulínu nebo metforminu v monoterapii na počátku sledování. Celkově zvýšené riziko hypoglykemie a větší hypoglykemie bylo pozorováno především u subjektů s výchozí hodnotou A1C < 7 %.

Snížený počet lymfocytů byl hlášen u 0,5 % pacientů léčených přípravkem Onglyza a u 0,4 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Hospitalizace v důsledku srdečního selhání se vyskytovala ve vyšší míře ve skupině se saxagliptinem (3,5 %) ve srovnání s placebovou skupinou (2,8 %) s nominální statistickou významností ve prospěch placebo [HR = 1,27; 95% CI 1,07; 1,51]; P = 0,007]. Viz též bod 5.1.

### **Popis vybraných nežádoucích účinků**

#### **Hypoglykemie**

Nežádoucí účinek hypoglykemie je založen na všech hlášeních hypoglykemie, současné měření glukosy nebylo požadováno.

Pokud byl přípravek používán jako přídatná léčba k metforminu plus sulfonylmočovina, byl celkový hlášený výskyt hypoglykemie 10,1 % pro přípravek Onglyza 5 mg a 6,3 % pro placebo.

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

### Vyšetření

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

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Podávání přípravku Onglyza v perorálních dávkách až 400 mg za den po dobu 2 týdnů (80x vyšší než je doporučená dávka) nemělo klinicky významný vliv na interval QTc a srdeční akci. V případě předávkování je třeba zahájit podpůrnou léčbu v závislosti na klinickém stavu pacienta. Saxagliptin a jeho hlavní metabolit je možné odstranit hemodialýzou (23 % dávky v průběhu 4 hodin).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

V randomizovaných kontrolovaných dvojité zaslepených klinických studiích (zahrnujících vývojové a poregistrační zkušenosti) bylo léčeno saxagliptinem více než 17000 pacientů s diabetem 2. typu.

#### Kontrola glykemie

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

hodnoty HbA1c byly spojeny s vyšší průměrnou upravenou změnou od výchozí hodnoty při léčbě saxagliptinem.

#### Saxagliptin v monoterapii

Dvě dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie v trvání 24 týdnů hodnotily účinnost a bezpečnost saxagliptinu v monoterapii u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Podávání saxagliptinu jednou denně vedlo k významnému zlepšení HbA1c v obou studiích (viz Tabulka 2). Výsledky těchto studií byly potvrzeny ve dvou následujících 24týdenních regionálních (asijských) studiích srovnávajících monoterapii saxagliptinem 5 mg s placebem.

#### Přidání saxagliptinu k metforminu

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

#### Přidání saxagliptinu k metforminu ve srovnání s přidáním sulfonylmočoviny k metforminu

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

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

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

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

Ve 24týdenní studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost saxagliptinu 5 mg v kombinaci s metforminem jako zahajovací kombinační léčba u dosud neléčených pacientů s neadekvátní kontrolou glykemie (HbA1c 8-12 %). Zahajovací kombinační léčba saxagliptinem 5 mg plus metformin (n = 306) vedla k významnému zlepšení HbA1c, FPG a PPG ve srovnání se zahajovací léčbou saxagliptinem (n = 317) nebo metforminem v monoterapii (n = 313). Ve všech hodnocených podskupinách bylo 24. týden pozorováno snížení HbA1c ve srovnání s výchozí hodnotou HbA1c, s tím, že větší pokles byl pozorován u pacientů s výchozí HbA1c  $\geq 10$  % (viz Tabulka 2). Zlepšení hodnot HbA1c, PPG a FPG po zahajovací léčbě saxagliptin 5 mg plus metformin bylo trvalé až do 76.

týdne. Změna HbA1c 76. týden pro saxagliptin 5 mg plus metformin (n = 177) ve srovnání s metformin plus placebo (n = 147) byla - 0,5 %.

#### Přídavná léčba saxagliptinem k léčbě glibenklamidem

V placebem kontrolované, 24týdenní studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost saxagliptinu v kombinaci s glibenklamidem u pacientů s neadekvátní kontrolou glykemie na submaximální dávce samotného glibenklamidu v době zařazování do studie (HbA1c 7,5-10 %). Saxagliptin v kombinaci s fixní, středně vysokou dávkou glibenklamidu (glibenklamid 7,5 mg) byl srovnáván s titrací glibenklamidu na vyšší dávku až do celkové denní dávky 15 mg (asi 92 % pacientů ve skupině léčené placebem plus glibenklamid bylo titrováno na konečnou dávku 15 mg denně). Podávání saxagliptinu (n = 250) vedlo k významnému zlepšení hodnot HbA1c, FPG a PPG ve srovnání s titrací glibenklamidu na vyšší dávky (n = 264). Zlepšení hodnot HbA1c, PPG a FPG po léčbě saxagliptinem 5 mg bylo trvalé až do 76. týdne. Změna HbA1c 76. týden pro saxagliptin 5 mg (n = 56) ve srovnání s titrovaným glibenklamidem (n = 27) byla - 0,7 %.

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

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

#### Přídavná léčba saxagliptinem k léčbě thiazolidindionem

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

#### Přídavná léčba saxagliptinem ke kombinační léčbě metformin a sulfonylmočovina

Ve 24týdenní randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické studii hodnotící účinnost a bezpečnost saxagliptinu (5 mg jednou denně) v kombinaci s metforminem a sulfonylmočovinou (SU) bylo sledováno celkem 257 pacientů s diabetes mellitus 2. typu a neadekvátní kontrolou glykemie (HbA1c  $\geq$  7 % a  $\leq$  10 %). Podávání saxagliptinu (n = 127) vedlo k významnému zlepšení HbA1c a PPG ve srovnání s placebem (n = 128). V týdnu 24 byla změna HbA1c pro saxagliptin ve srovnání s placebem -0,7 %.

#### Přídavná léčba saxagliptinem k léčbě dapagliflozinem a metforminem

24týdenní randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie provedená u pacientů s diabetes mellitus 2. typu porovnávala saxagliptin 5 mg s placebem jako přídavnou léčbu u jedinců s HbA1c 7-10,5 % léčených dapagliflozinem (inhibitorem SGLT2) a metforminem. Pacienti, kteří ukončili počáteční 24týdenní studijní období, byli vhodní ke vstupu do kontrolované 28týdenní prodloužené fáze studie (52 týdnů).

Jedinci léčení saxagliptinem přidaným k dapagliflozinu a metforminu (n = 153) dosáhli statisticky významně (hodnota  $p < 0,0001$ ) většího snížení HbA1c oproti skupině léčené placebem přidaným

k dapagliflozinu a metforminu (n = 162) po 24 týdnech (viz tabulka 2). Vliv na hodnotu HbA1c pozorovaný ve 24. týdnu léčby přetrvával i v 52. týdnu léčby. Bezpečnostní profil saxagliptinu přidaného k dapagliflozinu a metforminu v dlouhodobém léčebném období byl konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným ve 24. týdnu léčby této studie a ve studii, ve které byl saxagliptin a dapagliflozin podáván souběžně jako přídatná léčba pacientům léčených metforminem (viz níže).

*Podíl pacientů dosahujících hodnoty HbA1c < 7 %*

Podíl pacientů, kteří dosáhli HbA1c < 7 % ve 24. týdnu léčby, byl vyšší ve skupině se saxagliptinem 5 mg a dapagliflozinem a metforminem 35,3 % (95 % CI [28,2; 42,4]) ve srovnání se skupinou placebo, dapagliflozin a metformin 23,1 % (95 % CI [16,9; 29,3]). Vliv na hodnotu HbA1c pozorovaný ve 24. týdnu přetrvával i v 52. týdnu léčby.

**Tabulka 2 Nejdůležitější výsledky účinnosti přípravku Onglyza 5 mg denně v placebem kontrolovaných studiích v monoterapii a jako přídatná léčba**

	Průměrná výchozí hodnota HbA1c (%)	Průměrná změna <sup>2</sup> ve srovnání s výchozí hodnotou HbA1c (%) 24.týden	Průměrná změna po korekci na placebo HbA1c (%) 24. týden (95% CI)
<b>Studie v monoterapii</b>			
• Studie CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9; -0,4) <sup>3</sup>
• Studie CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (ráno)	-0,4 (-0,7; -0,1) <sup>4</sup>
(n=70)	7,9	-0,6 (večer)	-0,4 (-0,6; -0,1) <sup>5</sup>
<b>Studie přídatná léčba /zahajovací kombinační léčba</b>			
• Studie CV181014: přidání k metforminu (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) <sup>3</sup>
• Studie CV181040: přidání k sulfonylmočovinně <sup>1</sup> (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9; -0,6) <sup>3</sup>
• Studie D1680L00006: přidání k metforminu plus sulfonylmočovina (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9; -0,5) <sup>3</sup>
• Studie CV181013: přidání k TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8; -0,4) <sup>3</sup>
• Studie CV181039: zahajovací kombinační léčba s metforminem <sup>6</sup>			
Celková populace (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) <sup>7</sup>
Výchozí HbA1c ≥10% (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) <sup>8</sup>
• Studie CV181168: přidání k dapagliflozinu + metforminu (n = 315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5; -0,2) <sup>9</sup>
• Studie CV181057: přídatná léčba k inzulinu (+/- metformin)			
Celková populace (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2)

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

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

Upravená průměrná změna ve srovnání s výchozí hodnotou upravená na výchozí hodnotu (ANCOVA).

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

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

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

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

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

<sup>9</sup> Průměrná změna HbA1c je změnou mezi skupinami saxagliptin + metformin a samotný metformin

<sup>9</sup> Průměrná změna HbA1c je rozdílem mezi skupinami saxagliptin+dapagliflozin+metformin a dapagliflozin+metformin (p < 0,0001)

Přídatná léčba saxagliptinem a dapagliflozinem k léčbě metforminem

Celkem 534 dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu a nedostatečnou kontrolou glykemie na samotném metforminu (HbA1c 8 % - 12 %) se účastnilo 24týdenní randomizované dvojité zaslepené studie s aktivní kontrolou s cílem porovnat kombinaci saxagliptinu a dapagliflozinu současně přidaných k metforminu se srovnání se saxagliptinem nebo dapagliflozinem přidaných k metforminu. Pacienti byli randomizováni do jedné ze tří dvojité zaslepených léčebných skupin, které dostávaly saxagliptin 5 mg a dapagliflozin 10 mg přidané k metforminu, saxagliptin 5 mg a placebo přidané k metforminu nebo dapagliflozin 10 mg a placebo přidané k metforminu.

Skupina se saxagliptinem a dapagliflozinem dosáhla významně většího snížení hodnoty HbA1c ve srovnání se skupinou se saxagliptinem nebo dapagliflozinem po 24 týdnech léčby (viz tabulka 3).

**Tabulka 3 Hodnota HbA1c v týdnu 24 ve studii s aktivní kontrolou srovnávající kombinaci saxagliptinu a dapagliflozinu souběžně přidaných k metforminu se saxagliptinem nebo dapagliflozinem přidaným k metforminu**

Parametr účinnosti	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N = 179 <sup>2</sup>	Saxagliptin 5 mg + metformin N = 176 <sup>2</sup>	Dapagliflozin 10 mg + metformin N = 179 <sup>2</sup>
<b>HbA1c (%) v týdnu 24<sup>1</sup></b>			
Výchozí hodnota (průměr)	8,93	9,03	8,87
Změna ve srovnání s výchozí hodnotou (upravený průměr <sup>3</sup> ) (95 % interval spolehlivosti [CI])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Rozdíl ve srovnání se saxagliptin + metformin (upravený průměr <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81; -0,37)	-	-
Rozdíl ve srovnání s dapagliflozin + metformin (upravený průměr <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48; -0,05)	-	-

<sup>1</sup> LRM = Opakované longitudinální měření (s použitím hodnot před „rescue“).

<sup>2</sup> Randomizovaní a léčeni pacienti s výchozí hodnotou a nejméně 1 měřením účinnosti po výchozí hodnotě.

<sup>3</sup> Průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu.

<sup>4</sup> Hodnota  $p < 0,0001$ .

<sup>5</sup> Hodnota  $p = 0,0166$ .

#### Podíl pacientů dosahujících hodnoty HbA1c < 7%

Ve skupině s kombinací saxagliptin a dapagliflozin dosáhlo 41,4 % (95 % CI [34,5; 48,2]) pacientů hladiny HbA1c méně než 7 % ve srovnání s 18,3 % (95 % CI [13,0; 23,5]) ve skupině se saxagliptinem, resp. 22,2 % (95 % CI [16,1; 28,3]) pacientů ve skupině s dapagliflozinem.

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Ve 12týdenní multicentrické randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studii byl hodnocen léčebný účinek saxagliptinu 2,5 mg jednou denně ve srovnání s placebem u 170 pacientů (85 pacientů užívalo saxagliptin a 85 placebo) s diabetes mellitus 2. typu (HbA1c 7,0-11 %) a poruchou funkce ledvin (středně závažné [n = 90]; závažné [n = 41]; nebo ESRD [n = 39]). V této studii bylo 98,2 % pacientů léčeno jinými antidiabetiky (75,3 % inzulinem a 31,2 % perorálními antidiabetiky; někteří užívali obě skupiny léčiv). Saxagliptin snižoval významně HbA1c ve srovnání s placebem; změna HbA1c u saxagliptinu byla -0,9 % týden 12 (změna HbA1c u placeba byla -

0,4 %). Zlepšení hodnoty HbA1c při léčbě saxagliptinem 2,5 mg bylo trvalé po dobu až 52 týdnů, ovšem počet pacientů, kteří ukončili 52 týdnů léčby beze změny dalších antidiabetik byl nízký (26 pacientů ve skupině se saxagliptinem vs. 34 pacientů ve skupině s placebem). Výskyt potvrzených hypoglykemických příhod byl poněkud vyšší ve skupině se saxagliptinem (9,4 %) ve srovnání s placebem (4,7 %), ovšem počet jedinců s jakoukoliv hypoglykemickou příhodou se mezi skupinami nelišil. Nebyl zjištěn nežádoucí vliv na funkci ledvin podle odhadované glomerulární filtrační rychlosti nebo clearance kreatininu v týdnu 12 a 52.

Vliv saxagliptinu na cévní výsledky sledované ve studii u pacientů s diabetes mellitus-trombolýzou po infarktu myokardu (SAVOR):

Studie SAVOR je kardiovaskulární studie výsledků/dopadů provedená u 16492 pacientů s HbA1c > 6,5 % a < 12 % (12959 s potvrzeným kardiovaskulárním onemocněním; 3533 pouze s mnohočetnými rizikovými faktory), kteří byli randomizováni do větve se saxagliptinem (n = 8280) nebo větve s placebem (n = 8212) přidanými k regionálním standardům péče týkající se o HbA1c a kardiovaskulárních rizikových faktorů. Studijní populace zahrnovala subjekty ≥ 65 let (n = 8561) a ≥ 75 let (n = 2330) s normální nebo mírně sníženou funkcí ledvin (n = 13916), středně sníženou funkcí ledvin (n = 2240) nebo závažnou poruchou funkce ledvin (n = 336).

Primárním cílovým parametrem bezpečnosti (noninferiorita) a účinnosti (superiorita) byl složený cílový parametr sestávající z doby do prvního výskytu kterékoli z následujících závažných kardiovaskulárních nežádoucích příhod (MACE): kardiovaskulární smrt, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální ischemická cévní mozková příhoda.

Studie splnila primární cílový parametr bezpečnosti při střední době sledování až 2 roky a tím prokázala, že saxagliptin nezvyšuje kardiovaskulární riziko u pacientů s diabetem 2. typu ve srovnání s placebem, pokud je podáván souběžně se základní léčbou.

Nebyl pozorován prospěch pro MACE nebo pro snížení úmrtí ze všech příčin.

**Tabulka 4: Primární a sekundární klinické cílové parametry podle léčebných skupin ve studii SAVOR\***

Cílový parametr	Saxagliptin (N = 8280)		Placebo (N = 8212)		Poměr rizik (95% CI) <sup>†</sup>
	Subjekty s příhodami n (%)	Míra příhod na 100 pacientoroků	Subjekty s příhodami n (%)	Míra příhod na 100 pacientoroků	
Primární složený cílový parametr: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89; 1,12) <sup>‡,§,#</sup>
Sekundární složený cílový parametr: MACE plus	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11) <sup>¶</sup>
Úmrtí ze všech příčin	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27) <sup>¶</sup>

\* Populace "Intent-to-treat".

† Poměr rizik upravený na kategorii výchozí funkce ledvin a výchozí kategorii kardiovaskulárního rizika.

‡ Hodnota p < 0,001 pro noninferioritu (na podkladě HR < 1,3) ve srovnání s placebem.

§ Hodnota p = 0,99 pro superioritu (na podkladě HR < 1,0) ve srovnání s placebem.

# Příhody se vyskytovaly rovnoměrně v průběhu času a míra příhod pro přípravek Onglyza a placebo se v průběhu času zásadně nelišila.

¶ Významnost nebyla testována.

Jedna komponenta sekundárního složeného cílového parametru, hospitalizace v důsledku srdečního selhání, se vyskytovala ve vyšší míře ve větvi se saxagliptinem (3,5 %) ve srovnání s větví s placebem (2,8 %) s nominální statistickou významností ve prospěch placeba [HR = 1,27; (95% CI 1,07; 1,51); P = 0,007]. Klinicky relevantní faktory, které určují relativně vyšší riziko spojené s léčbou saxagliptinem nebyly definitivně identifikovány. Subjekty s vyšším rizikem pro hospitalizaci

v důsledku srdečního selhání, bez ohledu na přidruženou léčbu, je možné identifikovat podle známých rizikových faktorů pro srdeční selhání, jako je výchozí anamnéza srdečního selhání nebo porucha funkce ledvin. Subjekty ve větvi se saxagliptinem s anamnézou srdečního selhání nebo poruchou funkce ledvin na počátku léčby neměly zvýšené relativní riziko ve srovnání s placebem s ohledem na primární nebo sekundární složený cílový parametr nebo úmrtí ze všech příčin.

Další komponenta složeného sekundárního cílového parametru, úmrtí ze všech příčin, se vyskytovala s frekvencí 5,1 % ve skupině se saxagliptinem, resp. 4,6 % ve skupině s placebem (viz Tabulka 4). Úmrtí z kardiovaskulárních příčin byla rozložena rovnoměrně ve všech léčebných skupinách. Úmrtí z jiných než kardiovaskulárních příčin byla numericky nerovnoměrně rozložená, více příhod se vyskytovalo ve skupině se saxagliptinem (1,8 %) než s placebem (1,4 %) [HR = 1,27; (95 % CI 1,00, 1,62); p = 0,051].

A1C byl v explorativní analýze nižší pro saxagliptin ve srovnání s placebem.

#### Pediatrická populace

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

#### Starší populace

Bezpečnost a účinnost v subpopulacích nad 65 let a nad 75 let studie SAVOR byla konzistentní s celkovou studijní populací.

GENERATION byla 52týdenní studie na kontrolu glykemie u 720 starších pacientů, průměrný věk byl 72,6 let; 433 subjektů (60,1 %) bylo < 75 let a 287 subjektů (39,9 %) bylo ≥ 75 let. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhnou HbA1c < 7 % bez potvrzené nebo závažné hypoglykemie. Zdá se, že podíl subjektů odpovídajících na léčbu se nelišil: primárního cílového parametru bylo dosaženo u saxagliptinu v 37,9 % a v 38,2 % u glimepiridu. Nižší podíl pacientů ve skupině se saxagliptinem (44,7 %) ve srovnání se skupinou s glimepiridem (54,7 %) dosáhl cílovou hodnotu pro HbA1c < 7 %. Nižší podíl pacientů ve skupině se saxagliptinem (1,1 %) ve srovnání s glimepiridem (15,3 %) zaznamenal potvrzenou nebo závažnou hypoglykemickou příhodu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

#### Absorpce

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

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

#### Interakce s potravou

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



### Distribuce

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

### Biotransformace

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

### Eliminace

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

### Linearita

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

### Zvláštní populace pacientů

#### Porucha funkce ledvin

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

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

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

#### Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou (Child-Pugh Class A), středně těžkou (Child-Pugh Class B) nebo těžkou (Child-Pugh Class C) poruchou funkce jater došlo ke 1,1; 1,4 a 1,8násobnému zvýšení expozice saxagliptinu resp. k 22%, 7% a 33% zvýšení expozice BMS-510849 než u pacientů s normální funkcí jater.

#### Starší pacienti ( $\geq 65$ let)

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

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

Byl pozorován vliv saxagliptinu na plodnost u samců a samic potkanů při vysokém dávkování a vyvolávající zjevné známky toxicity. Saxagliptin nebyl teratogenní v žádné studované dávce u potkanů a u králíků. Ve vysokých dávkách u potkanů způsobuje saxagliptin malé a reverzibilní zpoždění osifikace fetální pánve a snížení hmotnosti plodu (v přítomnosti mateřské toxicity) při NOEL 303krát, resp. 30krát vyšší než je expozice saxagliptinu, resp. hlavnímu metabolitu u lidí při RHD.

U králíků byl tento účinek limitován na menší změny skeletu pozorované pouze v dávkách toxických pro matku (NOEL 158krát, resp. 224krát vyšší než je expozice saxagliptinu, resp. hlavnímu metabolitu u lidí při RHD). Ve studii zaměřené na prenatální a postnatální vývoj u potkanů způsoboval saxagliptin snížení hmotnosti mláďat v dávkách toxických pro matku, při NOEL 488krát, resp. 45krát vyšších než je expozice saxagliptinu, resp. hlavnímu metabolitu u lidí při RHD. Vliv na tělesnou hmotnost mláďat byl pozorován až do 92. dne resp. 120. dne od narození u samic, resp. u samců.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Jádro tablety:

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

#### Potahová vrstva:

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

#### Inkoust použitý k potisku:

šelak  
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/Al blistr.

Velikost balení: 14, 28, 56 nebo 98 potahovaná tableta v neperforovaných blistrech.

Velikost balení: 14, 28, 56 nebo 98 potahovaná tableta v neperforovaných blistrech kalendářního balení.

Velikost balení: 30x1 nebo 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/09/545/001-010

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

Datum první registrace: 1. října 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 18. července 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Německo

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
Cheshire  
SK10 2NA  
Velká Británie

Bristol-Myers Squibb Company  
Contrada Fontana del Ceraso  
IT-03012 Anagni (FR)  
Itálie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNĚJŠÍ KRABÍČKA Onglyza 2,5 mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Onglyza 2,5 mg potahované tablety  
saxagliptinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

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

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktosu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 potahovaných tablet  
28 potahovaných tablet  
30x1 potahovaná tableta  
90x1 potahovaná tableta  
98 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB



SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/09/545/011  
EU/1/09/545/012  
EU/1/09/545/013  
EU/1/09/545/014  
EU/1/09/545/015

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

onglyza 2,5 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNĚJŠÍ KRABÍČKA Onglyza 5 mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Onglyza 5 mg potahované tablety  
saxagliptinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje saxagliptinum 5 mg (jako saxagliptini hydrochloridum).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktosu. Další informace viz v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 potahovaných tablet  
28 potahovaných tablet  
30x1 potahovaná tableta  
56 potahovaných tablet  
90x1 potahovaná tableta  
98 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/09/545/001  
EU/1/09/545/002  
EU/1/09/545/003  
EU/1/09/545/004  
EU/1/09/545/005  
EU/1/09/545/006  
EU/1/09/545/007  
EU/1/09/545/008  
EU/1/09/545/009  
EU/1/09/545/010

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

onglyza 5 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY (PERFOROVANÉ) pro Onglyza 2,5 mg tablety**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Onglyza 2,5 mg tablety  
saxagliptinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY (PERFOROVANÉ/NEPERFOROVANÉ) pro Onglyza 5 mg tablety**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Onglyza 5 mg tablety  
saxagliptinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**KALENÁŘNÍ BLISTRY (NEPERFOROVANÉ) pro Onglyza 2,5 mg tablety**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Onglyza 2,5 mg tablety  
saxagliptinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Pondělí Úterý Středa Čtvrtek Pátek Sobota Neděle

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**KALENÁŘNÍ BLISTRY (NEPERFOROVANÉ) pro Onglyza 5 mg tablety**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Onglyza 5 mg tablety  
saxagliptinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Pondělí Úterý Středa Čtvrtek Pátek Sobota Neděle

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Onglyza 2,5 mg potahované tablety** saxagliptinum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je přípravek Onglyza a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Onglyza užívat
3. Jak se přípravek Onglyza užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Onglyza uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Onglyza a k čemu se používá**

Onglyza obsahuje léčivou látku saxagliptin. Saxagliptin patří do skupiny léčiv označovaných „perorální antidiabetika“. Antidiabetika pomáhají kontrolovat hladinu cukru ve Vaší krvi.

Onglyza se používá k léčbě „diabetes mellitus 2. typu“ u dospělých pacientů ve věku od 18 let, jestliže nemoc nelze spolehlivě kontrolovat jedním perorálním antidiabetikem, dietou a pohybovou aktivitou. Přípravek Onglyza se používá samotný nebo spolu s inzulinem nebo jinými perorálními antidiabetiky.

Je důležité, abyste dodržoval(a) dietní a pohybový režim, který Vám předal Váš lékař nebo zdravotní sestra.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Onglyza užívat**

##### **Neužívejte přípravek Onglyza**

- jestliže jste alergický(á) na saxagliptin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste měl(a) vážnou alergickou reakci na jakékoliv jiné podobné léky, které jste užíval(a) ke kontrole hladiny krevního cukru. Viz bod 4.

##### **Upozornění a opatření**

Poradte se s lékařem nebo lékárníkem předtím, než začnete užívat přípravek Onglyza:

- jestliže užíváte inzulín. Přípravek Onglyza nelze užívat namísto inzulínu;
- jestliže máte diabetes mellitus 1. typu (ve Vašem těle se nevytváří žádný inzulín) nebo diabetickou ketoacidózu (komplikaci diabetes mellitus s vysokou hladinou cukru v krvi, rychlou ztrátou tělesné hmotnosti, nucením na zvracení a zvracením); přípravek Onglyza není určen k léčbě těchto stavů;
- jestliže užíváte inzulín nebo antidiabetikum označované jako „sulfonylmočovina“, lékař může snížit dávku inzulínu nebo sulfonylmočoviny, když budete kterýkoliv z nich užívat spolu s přípravkem Onglyza, aby předešel nízké hladině cukru v krvi;

- jestliže jste onemocněl(a) nemocí, která snižuje Vaše obranné schopnosti k infekcím, např. AIDS, nebo užíváte léky po transplantaci orgánů, které mohou tuto schopnost snižovat;
- jestliže máte selhání srdce nebo jiné rizikové faktory pro vývoj srdečního selhání jako je porucha funkce ledvin. Váš lékař Vám poradí ohledně známek a příznaků srdečního selhání. Měl(a) byste volat lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře ihned, jakmile zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků. Příznaky mohou zahrnovat stupňující se dušnost, rychlý nárůst tělesné hmotnosti a otok kotníků (otok chodidel), ale neomezují se pouze na ně;
- jestliže máte středně závažné až závažné problém s ledvinami, budete užívat nižší dávku přípravku Onglyza. Jestliže chodíte na hemodialýzu, není pro Vás přípravek Onglyza vhodný;
- jestliže máte středně závažné nebo závažné poškození jater. Pokud máte závažné poškození jater, nedoporučujeme Vám užívat přípravek Onglyza.

Kožní problémy jsou typickou komplikací diabetu. Kožní vyrážka byla pozorována při podávání přípravku Onglyza (viz bod 4) a při podávání antidiabetik ze stejné skupiny jako je Onglyza. Je žádoucí, abyste pečoval(a) o pokožku a nohy podle doporučení, které Vám dal lékař nebo zdravotní sestra.

### **Děti a dospívající**

Přípravek Onglyza se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím do 18 let. Není známo, zda je tento léčivý přípravek bezpečný a účinný, pokud je podáván dětem a dospívajícím ve věku do 18 let.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Onglyza**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte lékaře zejména, pokud užíváte léky s obsahem následujících léčivých látek:

- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin. Tyto léky se mohou užívat k léčbě křečí nebo chronické bolesti.
- dexamethason – steroidní léčivo. Tento lék je určen k léčbě zánětů v různých částech těla.
- rifampicin. Toto antibiotikum je určeno k léčbě infekcí, např. tuberkulózy.
- ketokonazol. Tento lék může být použit k léčbě plísňových infekcí.
- diltiazem. Tento lék se užívá ke snížení krevního tlaku.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem ještě předtím než začnete užívat přípravek Onglyza. Přípravek Onglyza nesmíte užívat, pokud jste těhotná.

Informujte lékaře, jestliže chcete kojit v průběhu léčby přípravkem Onglyza. Není známo, zda Onglyza přechází do mateřského mléka u lidí. Tento přípravek byste neměla užívat, pokud kojíte nebo plánujete, že budete kojit.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Pokud máte závratě, když užíváte přípravek Onglyza, neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné stroje. Hypoglykemie může ovlivnit Vaši schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje nebo pracovat s bezpečnou oporou a při užívání tohoto přípravku existuje riziko hypoglykemie, pokud se tento přípravek užívá v kombinaci s jinými léčivými přípravky známými tím, že vyvolávají hypoglykémii, např. inzulin a deriváty sulfonylmočoviny.

### **Přípravek Onglyza obsahuje laktosu**

Tablety obsahují laktosu (mléčný cukr). Jestliže Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, upozorněte lékaře před zahájením léčby tímto přípravkem.

## **3. Jak se přípravek Onglyza užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Onglyza je jedna 5 mg tableta jednou denně.

Pokud máte nemocné ledviny, lékař Vám může předepsat nižší dávku. To je jednu tabletu 2,5 mg jednou denně. K dispozici je jiná síla tablety s touto dávkou.

Lékař Vám může předepsat přípravek Onglyza samotný nebo spolu s inzulinem nebo dalšími antidiabetiky podávanými ústy. Pokud se to vztahuje i na Vás, dobře si zapamatujte, jak máte tyto další léky užívat, aby co nejvíce prospěly Vašemu zdraví.

### **Jak užívat přípravek Onglyza**

Tablety Onglyza se nesmí púlit nebo dilit. Tabletou spolkněte celou a zapijte trochou vody. Tablety můžete užívat s jídlem nebo mimo jídlo. Tabletou můžete užívat v jakoukoliv denní dobu, ale přesto se snažte užívat tabletu vždy ve stejnou denní dobu. To Vám pomůže k tomu, abyste nezapomínal(a) užít tabletu.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Onglyza, než jste měl(a)**

Pokud jste užil(a) více tablet než Vám předepsal lékař, zavolejte mu hned o radu.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Onglyza**

- Pokud jste zapomněl(a) užít dávku Onglyza, užijte ji hned, jakmile si vzpomenete. Pokud se již blíží čas pro další dávku, vynechte zapomenutou dávku.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Nikdy neužívejte dvě dávky ve stejný den.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Onglyza**

Nepřestávejte užívat přípravek Onglyza, dokud Vám to neřekne lékař. To Vám pomůže udržet hladinu krevního cukru pod kontrolou.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

### **Některé příznaky vyžadují okamžitou lékařskou pomoc:**

Pokud se dostaví následující příznaky nízké hladiny cukru v krvi, je třeba, abyste přestal(a) užívat přípravek Onglyza a ihned kontaktoval(a) lékaře: třes, pocení, úzkost, poruchy vidění, brnění rtů, bledost, změny nálady, špatná orientace nebo zmatenost (hypoglykemie): objevuje se velmi často (může se objevit u více než 1 pacienta z 10).

Příznaky závažné alergické reakce (vyskytuje se vzácně, může se objevit až u 1 uživatele z 1000) mohou zahrnovat:

- rash (vyrážka)
- vystouplé (plastické) červené skvrny na kůži (kopřivka)
- otok tváře, rtů, jazyka a krku, který může vyvolat dýchací nebo polykací obtíže.

Pokud se u Vás objeví tyto příznaky, přestaňte užívat přípravek Onglyza a zavolejte ihned lékaře nebo zdravotní sestru. Lékař Vám může předepsat léky k léčbě alergické reakce a jiný lék k léčbě cukrovky.

Pokud zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků, přestaňte užívat přípravek Onglyza a okamžitě vyhledejte svého lékaře:

- silná a vytrvalá bolest břicha (v oblasti žaludku), která se může šířit až do zad, doprovázená nevolností a zvracením, neboť může jít o projevy zánětu slinivky břišní (pankreatitidy).

Měl(a) byste volat lékaři, pokud se dostaví následující nežádoucí účinek:

- Silná bolest kloubů.

U některých pacientů se objevily následující nežádoucí účinky při užívání přípravku Onglyza a metforminu:

- časté, mohou se vyskytnout u 1 až 10 uživatelů ze 100: infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, zánět žaludku nebo střev obvykle způsobené infekcí (gastroenteritida), infekce vedlejších nosních dutin doprovázená pocitem bolesti a tlaku za tváří a okem (sinusitida), zánět nosu a krku s příznaky nachlazení nebo bolesti v krku (nazofaryngitida), bolest hlavy, bolest svalů, zvracení, gastritida (zánět žaludku), křeče žaludku a dyspepsie (trávicí potíže).
- méně časté: mohou se objevit u 1 až 10 uživatelů z 1000: bolest kloubů a erektilní dysfunkce (porucha dosažení a udržení erekce).

U některých pacientů se objevily následující nežádoucí účinky při užívání přípravku Onglyza a sulfonylmočoviny:

- velmi časté: nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie).
- časté: infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, zánět žaludku nebo střev obvykle způsobené infekcí (gastroenteritida), infekce vedlejších nosních dutin doprovázené pocitem bolesti a tlaku za tváří a okem (sinusitida), bolest hlavy, křeče žaludku a zvracení.
- méně časté: únava, abnormální hladiny lipidů (mastných kyselin) (dyslipidemie a hypertriglyceridemie).

U některých pacientů se objevily následující nežádoucí účinky při užívání přípravku Onglyza a thiazolidindionu:

- časté: infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, zánět žaludku nebo střev obvykle způsobené infekcí (gastroenteritida), infekce vedlejších nosních dutin doprovázené pocitem bolesti a tlaku za tváří a okem (sinusitida), bolest hlavy, zvracení, křeče v žaludku a otoky rukou, kotníků nebo chodidel (periferní edém).

U některých pacientů se objevily následující nežádoucí účinky při užívání přípravku Onglyza, metforminu a sulfonylmočoviny:

- časté: závrať, únava, křeče v žaludku a plynatost.

U některých pacientů užívajících samotný přípravek Onglyza se objevily následující nežádoucí účinky:

- časté: závrať, průjem a křeče v žaludku.

Při používání přípravku Onglyza samotného nebo v kombinaci se u některých pacientů objevila zácpa s neznámou frekvencí (z dostupných údajů nelze určit).

Při používání přípravku Onglyza samotného nebo v kombinaci došlo u některých pacientů ke snížení počtu jednoho typu bílých krvinek (lymfocytů) prokázané při kontrole krve.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Onglyza uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na blistru a krabičce za EXP.nebo Použitelné do: Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že balení je poničené nebo bylo otevřené.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Onglyza obsahuje**

Léčivou látkou je saxagliptinum.

Jedna potahovaná tableta obsahuje saxagliptinum 2,5 mg (jako saxagliptini hydrochloridum).

Dalšími složkami jsou:

- Jádru tablety: monohydrát laktosy; mikrokrytalická celuloza (E460i); sodná sůl kroskarmelosy (E468); magnesium-stearát.
- Potahová vrstva: polyvinylalkohol; makrogol 3350; oxid titaničitý (E171); mastek (E553b); žlutý oxid železitý (E172).
- Inkoust k potisku: šelak; hlinitý lak indigokarmínu (E132).

### **Jak přípravek Onglyza vypadá a co obsahuje toto balení**

- Potahované tablety 2,5 mg jsou bledě žluté až světle žluté oboustranně vypuklé kulaté tablety. Na jedné straně jsou potisknuty modrým inkoustem „2,5“ a na druhé straně „4214“.
- Tablety jsou dostupné v hliníkových laminovaných blistrech.
- Tablety 2,5 mg jsou dostupné v balení po 14, 28 nebo 98 potahovaných tabletách v neperforovaných kalendářních blistrech a jako 30x1 nebo 90x1 potahovaných tablet v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

### **Výrobce**

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Německo

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
Cheshire  
SK10 2NA  
Velká Británie

Bristol-Myers Squibb Company

Contrada Fontana del Ceraso  
IT-03012 Anagni (Fr)  
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 370 48 11

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 (2) 44 55 000

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

**Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  
Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 9801 1

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija****Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

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



## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Onglyza 5 mg potahované tablety** saxagliptinum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Onglyza a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Onglyza užívat
3. Jak se přípravek Onglyza užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Onglyza uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Onglyza a k čemu se používá**

Onglyza obsahuje léčivou látku saxagliptin. Saxagliptin patří do skupiny léčiv označovaných „perorální antidiabetika“. Antidiabetika pomáhají kontrolovat hladinu cukru ve Vaší krvi.

Onglyza se používá k léčbě „diabetes mellitus 2. typu“ u dospělých od 18 let, jestliže nemoc nelze spolehlivě kontrolovat jedním perorálním antidiabetikem, dietou a pohybovou aktivitou. Přípravek Onglyza se používá samotný nebo spolu s inzulinem nebo jinými perorálními antidiabetiky.

Je důležité, abyste dodržoval(a) dietní a pohybový režim, který Vám předal Váš lékař nebo zdravotní sestra.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Onglyza užívat**

##### **Neužívejte přípravek Onglyza**

- jestliže jste alergický(á) na saxagliptin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste měl(a) závažnou alergickou reakci na jakýkoliv jiné podobné léky, které jste užíval(a) ke kontrole hladiny krevního cukru. Viz bod 4.

##### **Upozornění a opatření**

Poradte se s lékařem nebo lékárníkem předtím, než začnete užívat přípravek Onglyza:

- jestliže užíváte inzulín. Přípravek Onglyza nelze užívat nemísto inzulínu;
- jestliže máte diabetes mellitus 1. typu (ve Vašem těle se nevytváří žádný inzulín) nebo diabetickou ketoacidózu (komplikaci diabetes mellitus s vysokou hladinou cukru v krvi, rychlou ztrátou tělesné hmotnosti, nucením na zvracení a zvracením); přípravek Onglyza není určen k léčbě těchto stavů;
- jestliže užíváte inzulín nebo antidiabetikum označované jako „sulfonylmočovina“, lékař může snížit dávku inzulínu nebo sulfonylmočoviny, když budete kterýkoliv z nich užívat spolu s přípravkem Onglyza, aby předešel nízké hladině cukru v krvi;

- jestliže jste onemocněl(a) nemocí, která snižuje Vaše obranné schopnosti k infekcím, např. AIDS, nebo užíváte léky po transplantaci orgánů, které mohou tuto schopnost snižovat;
- jestliže máte selhání srdce nebo jiné rizikové faktory pro vývoj srdečního selhání jako je porucha funkce ledvin. Váš lékař Vám poradí ohledně známek a příznaků srdečního selhání. Měl(a) byste volat lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře ihned, jakmile zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků. Příznaky mohou zahrnovat stupňující se dušnost, rychlý nárůst tělesné hmotnosti a otok kotníků (otok chodidel), ale neomezují se pouze na ně;
- jestliže máte středně závažné až závažné problém s ledvinami, budete užívat nižší dávku přípravku Onglyza. Jestliže chodíte na hemodialýzu, není pro Vás přípravek Onglyza vhodný.
- jestliže máte středně závažné nebo závažné poškození jater. Pokud máte závažné poškození jater, nedoporučujeme Vám užívat přípravek Onglyza.

Kožní problémy jsou typickou komplikací diabetu. Kožní vyrážka byla pozorována při podávání přípravku Onglyza (viz bod 4) a při podávání antidiabetik ze stejné skupiny jako je Onglyza. Je žádoucí, abyste pečoval(a) o pokožku a nohy podle doporučení, které Vám dal lékař nebo zdravotní sestra.

### **Děti a dospívající**

Přípravek Onglyza se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím do 18 let. Není známo, zda je tento léčivý přípravek bezpečný a účinný, pokud je podáván dětem a dospívajícím ve věku do 18 let.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Onglyza**

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte lékaře zejména, pokud užíváte léky s obsahem následujících léčivých látek:

- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin. Tyto léky se mohou užívat k léčbě křečí nebo chronické bolesti.
- dexamethason – steroidní léčivo. Tento lék je určen k léčbě zánětů v různých částech těla.
- rifampicin. Toto antibiotikum je určeno k léčbě infekcí, např. tuberkulózy.
- ketokonazol. Tento lék může být použit k léčbě plísňových infekcí.
- diltiazem. Tento lék se užívá ke snížení krevního tlaku.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem ještě předtím než začnete užívat přípravek Onglyza. Přípravek Onglyza nesmíte užívat, pokud jste těhotná.

Informujte lékaře, jestliže chcete kojit v průběhu léčby přípravkem Onglyza. Není známo, zda Onglyza přechází do mateřského mléka u lidí. Tento přípravek byste neměla užívat, pokud kojíte nebo plánujete, že budete kojit.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Pokud máte závratě, když užíváte přípravek Onglyza, neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné stroje. Hypoglykemie může ovlivnit Vaši schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje nebo pracovat s bezpečnou oporou a při užívání tohoto přípravku existuje riziko hypoglykemie, pokud se tento přípravek užívá v kombinaci s jinými léčivými přípravky známými tím, že vyvolávají hypoglykémii, např. inzulin a deriváty sulfonylmočoviny.

### **Přípravek Onglyza obsahuje laktosu**

Tablety obsahují laktosu (mléčný cukr). Jestliže Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, upozorněte lékaře před zahájením léčby tímto přípravkem.

## **3. Jak se přípravek Onglyza užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Onglyza je jedna 5 mg tableta jednou denně.

Pokud máte nemocné ledviny, lékař Vám může předepsat nižší dávku. To je jednu tabletu 2,5 mg jednou denně. K dispozici je jiná síla tablety s touto dávkou.

Lékař Vám může předepsat přípravek Onglyza samotný nebo spolu s inzulínem nebo dalšími antidiabetiky podávanými ústy. Pokud jde o Váš případ, dobře si zapamatujte, jak máte tyto další léky užívat, aby co nejvíce prospěly Vašemu zdraví.

#### **Jak užívat přípravek Onglyza**

Tablety se nesmí pít nebo dělit. Tabletou spolkněte celou a zapijte trochou vody. Tablety můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Tabletou můžete užívat v jakoukoliv denní dobu, ale přesto se snažte užívat tabletu vždy ve stejnou denní dobu. To Vám pomůže k tomu, abyste nezapomínal(a).

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Onglyza, než jste měl(a)**

Pokud jste užil(a) více tablet než Vám předepsal lékař, zavolejte mu hned o radu.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Onglyza**

- Pokud jste zapomněl(a) užít dávku Onglyza, užijte ji hned, jakmile si vzpomenete. Pokud se již blíží čas pro další dávku, vynechte zapomenutou dávku.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Nikdy neužívejte dvě dávky ve stejný den.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Onglyza**

Nepřestávejte užívat přípravek Onglyza, dokud Vám to neřekne lékař. To Vám pomůže udržet hladinu krevního cukru pod kontrolou.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

#### **Některé příznaky vyžadují okamžitou lékařskou pomoc:**

Pokud se dostaví následující příznaky nízké hladiny cukru v krvi, je třeba, abyste přestal užívat přípravek Onglyza a ihned kontaktoval(a) lékaře: třes, pocení, úzkost, poruchy vidění, brnění rtů, bledost, změny nálady, špatná orientace nebo zmatenost (hypoglykemie); objevuje se velmi často (může se objevit u více než 1 pacienta z 10).

Příznaky závažné alergické reakce (vyskytuje se vzácně, může se objevit až u 1 uživatele z 1000) mohou zahrnovat:

- rash (vyrážka)
- vystouplé (plastické) červené skvrny na kůži (kopřivka)
- otok tváře, rtů, jazyka a krku, který může vyvolat dýchací nebo polykací obtíže.

Pokud se u Vás objeví tyto příznaky, přestaňte užívat přípravek Onglyza a zavolejte ihned lékaře nebo zdravotní sestru. Lékař Vám může předepsat léky k léčbě alergické reakce a jiný lék k léčbě cukrovky.

Pokud zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků, přestaňte užívat přípravek Onglyza a okamžitě vyhledejte svého lékaře:

- silná a vytrvalá bolest břicha (v oblasti žaludku), která se může šířit až do zad, doprovázená nevolností a zvracením, neboť může jít o projevy zánětu slinivky břišní (pankreatitidy).

Měl(a) byste volat lékaři, pokud se dostaví následující nežádoucí účinek:

- Silná bolest kloubů.

U některých pacientů se objevily následující nežádoucí účinky při užívání přípravku Onglyza a metforminu:

- časté, mohou se objevit u 1 až 10 uživatelů ze 100: infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, zánět žaludku nebo střev obvykle způsobené infekcí (gastroenteritida), infekce vedlejších nosních dutin doprovázené pocitem bolesti a tlaku za tváří a okem (sinusitida), zánět nosu a krku s příznaky nachlazení nebo bolesti v krku (nazofaryngitida), bolest hlavy, bolest svalů, zvracení, gastritida (zánět žaludku), křeče v žaludku a dyspepsie (trávicí potíže).
- méně časté, mohou se objevit u 1 až 10 uživatelů z 1000: bolest kloubů a erektilní dysfunkce (porucha dosažení a udržení erekce).

U některých pacientů se objevily následující nežádoucí účinky při užívání přípravku Onglyza a sulfonylmočoviny:

- velmi časté: nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie).
- časté: infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, zánět žaludku nebo střev obvykle způsobené infekcí (gastroenteritida), infekce vedlejších nosních dutin doprovázené pocitem bolesti a tlaku za tváří a okem (sinusitida), bolest hlavy a zvracení.
- méně časté: únava, abnormální hladiny lipidů (mastných kyselin) (dyslipidemie a hypertriglyceridemie).

U některých pacientů se objevily následující nežádoucí účinky při užívání přípravku Onglyza a thiazolidindionu:

- časté: infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, zánět žaludku nebo střev obvykle způsobené infekcí (gastroenteritida), infekce vedlejších nosních dutin doprovázené pocitem bolesti a tlaku za tváří a okem (sinusitida), bolest hlavy, zvracení, křeče v žaludku a otoky rukou, kotníků nebo chodidel (periferní edém).

U některých pacientů se objevily následující nežádoucí účinky při užívání přípravku Onglyza, metforminu a sulfonylmočoviny:

- časté: závrať, únava, křeče v žaludku a plynatost.

U některých pacientů užívajících samotný přípravek Onglyza se objevily následující nežádoucí účinky:

- časté: závrať, průjem a křeče v žaludku.

Při používání přípravku Onglyza samotného nebo v kombinaci se u některých pacientů objevila zácpa s neznámou frekvencí (z dostupných údajů nelze určit).

Při používání přípravku Onglyza samotného nebo v kombinaci došlo u některých pacientů ke snížení počtu jednoho typu bílých krvinek (lymfocytů) prokázané při kontrole krve.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Onglyza uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na blistru a krabičce za EXP. nebo Použitelné do: Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že balení je poničené nebo bylo otevřené.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Onglyza obsahuje

Léčivou látkou je saxagliptinum.

Jedna potahovaná tableta obsahuje saxagliptinum 5 mg (jako saxagliptini hydrochloridum).

Dalšími složkami jsou:

- Jádru tablety: monohydrát laktosy; mikrokrystalická celulóza (E460i); sodná sůl kroskarmelosy (E468); magnesium-stearát.
- Potahová vrstva: polyvinylalkohol; makrogol 3350; oxid titaničitý (E171); mastek (E553b); červený oxid železitý (E172).
- Inkoust k potisku: šelak; hlinitý lak indigokarmínu (E132).

### Jak přípravek Onglyza vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety 5 mg jsou růžové oboustranně vypuklé kulaté tablety. Na jedné straně jsou potisknuty modrým inkoustem „5“ a na druhé straně „4215“.

- Tablety jsou dostupné v hliníkových laminovaných blistrech.
- Tablety 5 mg jsou dostupné v balení po 14, 28, 56 nebo 98 potahovaných tabletách v neperforovaných blistrech kalendářních blistrech a 30x1 nebo 90x1 potahovaných tabletách v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

### Výrobce

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Německo

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield  
Cheshire  
SK10 2NA  
Velká Británie

Bristol-Myers Squibb Company  
Contrada Fontana del Ceraso  
IT-03012 Anagni (Fr)  
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 370 48 11

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 (2) 44 55 000

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

**Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  
Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 9801 1

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija****Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

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