

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onglyza 2,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Jede Tablette enthält 99 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Onglyza 2,5 mg Tabletten sind blassgelbe bis hellgelbe, bikonvexe, runde Filmtabletten mit dem Aufdruck „2.5“ auf der einen und „4214“ auf der anderen Seite in blauer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

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

Niereninsuffizienz

Für Patienten mit leichter Niereninsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz sollte die Dosis auf 2,5 mg einmal täglich reduziert werden.

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

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

Leberinsuffizienz

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

Onglyza ist kein Ersatz für Insulin bei insulinpflichtigen Patienten.

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von DPP4-Inhibitoren wurde mit dem Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang gebracht. Die Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden: persistierende, starke Abdominalschmerzen. Besteht Verdacht auf eine Pankreatitis, muss Onglyza abgesetzt werden. Wenn eine akute Pankreatitis bestätigt wird, darf die Behandlung mit Onglyza nicht wieder aufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

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

Niereninsuffizienz

Eine Anpassung der Einzeldosis wird bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz empfohlen. Saxagliptin wird für die Anwendung bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) nicht empfohlen. Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird vor Beginn der Behandlung mit Onglyza empfohlen, und danach sollten im Rahmen von Routineuntersuchungen weitere Kontrollen in regelmäßigen Abständen stattfinden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberinsuffizienz

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

Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen Hypoglykämien verursachen

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

Hauterkrankungen

In nicht-klinischen toxikologischen Studien wurden ulzerative und nekrotisierende Hautläsionen an Extremitäten von Affen berichtet (siehe Abschnitt 5.3). In klinischen Studien wurde keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet. Nach Markteinführung wurde Hautausschlag in der DPP4-Inhibitor-Klasse beschrieben. Hautausschlag ist zudem als Nebenwirkung von Onglyza bekannt (siehe Abschnitt 4.8). Daher wird eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung, Ulzera und Hautausschlag, wie es bei der Betreuung diabetischer Patienten Routine ist, empfohlen.

Herzinsuffizienz

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

Arthralgie

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

Patient mit starken Gelenkschmerzen vorstellen, sollte die Weiterführung der Behandlung individuell beurteilt werden.

Immunsupprimierte Patienten

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

Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren

Die Anwendung von CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Onglyza reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

4.148 Patienten mit Typ-2-Diabetes, darunter 3.021 mit Onglyza behandelte Patienten, wurden zur Untersuchung der Wirkungen von Saxagliptin auf die Blutzuckerkontrolle in sechs doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien zu Sicherheit und Wirksamkeit randomisiert. In randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien (einschließlich Erfahrungen im Rahmen der Entwicklung und nach Markteinführung) wurden über 17.000 Typ-2-Diabetes-Patienten mit Onglyza behandelt.

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

Saxagliptin 5 mg behandelt wurden, höher als bei jenen, die Placebo erhielten (3,3 % im Vergleich zu 1,8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

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

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Behandlungsregime				
	Saxagliptin Monotherapie	Saxagliptin mit Metformin ¹	Saxagliptin mit einem Sulfonyl- harnstoff (Glibenclamid)	Saxagliptin mit einem Thiazolidin- dion	Saxagliptin als <i>Add-on</i> mit Metformin und einem Sulfonylharn- stoff
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Infektion der oberen Atemwege	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Harnwegsinfektion	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Gastroenteritis	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Sinusitis	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Nasopharyngitis		Häufig ²			
Erkrankungen des Immunsystems					
Überempfindlich- keitsreaktionen ^{†‡}	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	
Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischem Schock ^{†‡}	Selten	Selten	Selten	Selten	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörun- gen					
Hypoglykämie			Sehr häufig ³		
Dyslipidämie			Gelegentlich		
Hypertriglycerid- ämie			Gelegentlich		
Erkrankungen des Nervensystems					
Schwindel	Häufig				Häufig
Kopfschmerz	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts					
Bauchschmerzen [†]	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Durchfall ⁴	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Dyspepsie		Häufig			
Flatulenz					Häufig
Gastritis		Häufig			
Übelkeit [†]	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Erbrechen	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	

Systemorganklasse					
Nebenwirkung	Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Behandlungsregime				
Pankreatitis [†]	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	
Obstipation [†]	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Hautausschlag [†]	Häufig	Häufig	Häufig		
Dermatitis [†]	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	
Pruritus [†]	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	
Urtikaria [†]	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	
Angioödem ^{†‡}	Selten	Selten	Selten	Selten	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Arthralgie*		Gelegentlich			
Myalgie ⁵		Häufig			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Erektile Dysfunktion		Gelegentlich			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Erschöpfung	Häufig		Gelegentlich		Häufig
Periphere Ödeme				Häufig	

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

²Nur in der initialen Kombinationstherapie

³Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo. Die Häufigkeit nachgewiesener Hypoglykämien mit Onglyza 5 mg (0,8 %) und Placebo (0,7 %) wurde als „gelegentlich“ angegeben

⁴Die Häufigkeit von Durchfällen betrug 4,1 % (36/882) in der Saxagliptin-5-mg-Gruppe und 6,1 % (49/799) in der Placebo-Gruppe

⁵In der initialen Kombination mit Metformin wurde Myalgie gelegentlich berichtet

[†]Nebenwirkungen wurden durch Überwachung nach Markteinführung identifiziert

[‡]Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4

*Auch im Rahmen der Beobachtung nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Ergebnisse der SAVOR-Studie

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

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

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

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

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

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

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

Untersuchungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer täglichen oralen Dosis bis zu 400 mg über 2 Wochen (entspricht dem 80-fachen der empfohlenen Dosis) wurde für Onglyza kein klinisch bedeutsamer Effekt auf das QTc-Intervall oder auf die Herzfrequenz festgestellt. Falls eine Überdosierung erfolgt, sollte in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten eine angemessene supportive Behandlungsmaßnahme erfolgen.

Saxagliptin und sein Hauptmetabolit können mittels Hämodialyse eliminiert werden (23 % der Dosis über 4 Stunden).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Blutzuckerkontrolle

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

Saxagliptin in der Monotherapie

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Monotherapie mit Saxagliptin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus wurden zwei doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien über 24 Wochen durchgeführt. In beiden Studien führte eine einmal tägliche Einnahme von Saxagliptin zu signifikanten Verbesserungen der HbA_{1c}-Werte (siehe Tabelle 2). Die Ergebnisse dieser Studien wurden durch zwei nachfolgende, 24-wöchige, regionale (asiatische) Monotherapie-Studien bestätigt, die Saxagliptin 5 mg mit Placebo verglichen.

Saxagliptin in der Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin

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

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

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin (428 Patienten) verglichen mit einem Sulfonylharnstoff (Glipizid, 5 mg nach Bedarf titriert bis auf 20 mg, mittlere Dosis 15 mg) in Kombination mit Metformin (430 Patienten) wurde eine 52-wöchige Studie mit 858 Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin allein (HbA_{1c} 6,5 %-10 %) durchgeführt. Die mittlere Metformin-Dosis betrug ungefähr 1900 mg in jeder Behandlungsgruppe. Nach 52 Wochen wiesen die Saxagliptin- und Glipizid-Gruppen in der *Per-Protocol-Analyse* ähnliche mittlere Reduktionen des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert auf (-0,7 % bzw. -0,8 %, mittlerer HbA_{1c}-Ausgangswert in beiden Gruppen 7,5 %). Die *Intent-to-Treat-Analyse* lieferte übereinstimmende Ergebnisse. Die Reduktion des FPG-Wertes war in der Saxagliptin-Gruppe etwas geringer, und es gab mehr Abbrüche (3,5 % vs. 1,2 %) aufgrund mangelnder Wirksamkeit basierend auf den FPG-Kriterien während der ersten 24 Wochen der Studie. Saxagliptin führte ebenfalls zu einem signifikant geringeren Anteil an Patienten mit Hypoglykämie, 3 % (19 Ereignisse bei 13 Patienten) vs. 36,3 % (750 Ereignisse bei 156 Patienten) bei Glipizid. Patienten, die mit Saxagliptin behandelt wurden, wiesen im Vergleich zu einer Gewichtszunahme bei Patienten, die Glipizid erhielten, eine signifikante Gewichtsreduktion gegenüber dem Ausgangswert auf (-1,1 vs. +1,1 kg).

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

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin (403 Patienten) verglichen mit Sitagliptin 100 mg in Kombination mit Metformin (398 Patienten) wurde eine 18-wöchige Studie mit 801 Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin allein durchgeführt. Nach 18 Wochen war Saxagliptin gegenüber Sitagliptin hinsichtlich der mittleren Reduktion des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert sowohl in der *Per-Protocol-Analyse* als auch dem vollständigen Analysensatz nicht-unterlegen (*non-inferior*). In der primären *Per-Protocol-Analyse* betrug die Reduktion des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert für Saxagliptin bzw. Sitagliptin -0,5 % (Mittelwert und Median) und -0,6 % (Mittelwert und Median). Im konfirmatorischen, vollständigen Analysensatz betrug die mittleren Reduktionen -0,4 % und -0,6 % für Saxagliptin bzw. Sitagliptin mit medianen Reduktionen von -0,5 % in beiden Gruppen.

Saxagliptin in Kombination mit Metformin als initiale Therapie

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

Saxagliptin 5 mg plus Metformin (n=177) betrug -0,5 % in Woche 76 verglichen mit Metformin plus Placebo (n=147).

Saxagliptin in der Add-on-Kombinationstherapie mit Glibenclamid

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

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

Insgesamt 455 Patienten mit Typ-2-Diabetes nahmen an einer 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie teil, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin in Kombination mit einer stabilen Insulin-Dosis (mittlerer Ausgangswert: 54,2 Einheiten) bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle ($HbA_{1c} \geq 7,5$ % und ≤ 11 %) unter Insulin allein (n=141) oder unter Insulin in Kombination mit einer stabilen Metformin-Dosis (n=314) zu bewerten. In der *Add-on*-Kombination mit Insulin führte Saxagliptin 5 mg mit oder ohne Metformin nach 24 Wochen zu signifikanten Verbesserungen der HbA_{1c} - und PPG-Werte im Vergleich zu Placebo in der *Add-on*-Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin. Unabhängig von einer Metformin-Gabe wurden ähnliche HbA_{1c} -Senkungen gegenüber Placebo bei Patienten erreicht, die 5 mg Saxagliptin in der *Add-on*-Kombination mit Insulin erhielten (-0,4 % für beide Subgruppen). Die Verbesserungen vom HbA_{1c} -Ausgangswert blieben in der Gruppe, die Saxagliptin in der *Add-on*-Kombination mit Insulin erhielt, verglichen mit der Gruppe, die Placebo in der *Add-on*-Kombination mit Insulin erhielt, mit oder ohne Metformin in Woche 52 erhalten. Die HbA_{1c} -Veränderung in der Saxagliptin-Gruppe (n=244) gegenüber Placebo (n=124) betrug -0,4 % in Woche 52.

Saxagliptin in der Add-on-Kombinationstherapie mit Thiazolidindionen

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

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

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

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

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

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

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

Anteil an Patienten, der einen HbA_{1c} < 7 % erreicht

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

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

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

n = Randomisierte Patienten (primäre "Intention-to-treat" Wirksamkeitsanalyse) mit vorhandenen Daten.

¹ Placebogruppe erhielt eine Auftitration von Glibenclamid von 7,5 auf 15 mg Tagesgesamtdosis.

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

³ p < 0,0001 im Vergleich zu Placebo.

- ⁴ p = 0,0059 im Vergleich zu Placebo.
⁵ p = 0,0157 im Vergleich zu Placebo.
⁶ Metformin wurde von 500 auf 2.000 mg pro Tag je nach Verträglichkeit auftitriert.
⁷ Mittlere HbA_{1c}-Wert-Veränderung als Differenz zwischen der Saxagliptin plus Metformin- und der Metformin-Gruppe (p < 0,0001).
⁸ Mittlere HbA_{1c}-Wert-Veränderung als Differenz zwischen der Saxagliptin plus Metformin- und der Metformin-Gruppe.
⁹ Mittlere HbA_{1c}-Wert-Veränderung als Differenz zwischen den Saxagliptin plus Dapagliflozin plus Metformin und Dapagliflozin plus Metformin Gruppen (p < 0,0001).

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

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

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

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

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

¹ LRM = *Longitudinal repeated measures*, Longitudinale Analyse wiederholter Messungen (unter Verwendung der Werte vor *Rescue*-Therapie).

² Randomisierte und behandelte Patienten mit Ausgangswert und mindestens 1 Wirksamkeitsmessung nach Ausgangswert.

³ *Least-Squares*-Mittelwert, um den Ausgangswert adjustiert.

⁴ p-Wert < 0,0001.

⁵ p-Wert = 0,0166.

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

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

Patienten in der Saxagliptin-Gruppe und 22,2 % (95 % KI [16,1; 28,3]) der Patienten in der Dapagliflozin-Gruppe.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Eine 12-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie wurde mit 170 Patienten (85 Patienten unter Saxagliptin und 85 unter Placebo) mit Typ-2-Diabetes (HbA_{1c}-Wert 7,0-11 %) und Niereninsuffizienz (mäßig [n=90]; schwer [n=41]; oder ESRD [n=39]) durchgeführt, um den Behandlungserfolg von Saxagliptin 2,5 mg einmal täglich im Vergleich mit Placebo zu beurteilen. In dieser Studie erhielten 98,2 % der Patienten andere antihyperglykämische Behandlungen (75,3 % erhielten Insulin und 31,2 % erhielten orale Antihyperglykämika; einige erhielten beides). Verglichen mit Placebo verminderte Saxagliptin signifikant den HbA_{1c}-Wert; die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes unter Saxagliptin betrug -0,9 % in Woche 12 (Veränderung des HbA_{1c}-Wertes von -0,4 % unter Placebo). Die Verbesserungen des HbA_{1c}-Wertes nach Behandlung mit Saxagliptin 2,5 mg blieben bis Woche 52 erhalten, allerdings war die Anzahl der Patienten, die die 52 Wochen ohne Modifikation der anderen antihyperglykämischen Behandlung abschlossen, gering (26 Patienten in der Saxagliptin-Gruppe versus 34 Patienten in der Placebo-Gruppe). Das Auftreten von nachgewiesenen hypoglykämischen Ereignissen war in der Saxagliptin-Gruppe (9,4 %) gegenüber der Placebo-Gruppe (4,7 %) etwas erhöht, obwohl sich die Anzahl der Patienten, bei denen ein hypoglykämisches Ereignis jeglicher Art auftrat, zwischen den Behandlungsgruppen nicht unterschied. Gemäß der Bestimmung mittels geschätzter glomerulärer Filtrationsrate oder Kreatinin-clearance (CrCL) in Woche 12 und Woche 52 trat keine unerwünschte Wirkung auf die Nierenfunktion auf.

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

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

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

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

In Bezug auf MACE oder Gesamtmortalität wurde kein Vorteil beobachtet.

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

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

* *Intent-to-Treat-Population*

† Hazard ratio (HR) angepasst gemäß Nierenfunktionskategorie zu Studienbeginn und Risikofaktorkategorie für eine kardiovaskuläre Erkrankung zu Studienbeginn.

‡ p-Wert < 0,001 für Nichtunterlegenheit (basierend auf HR < 1,3) im Vergleich zu Placebo.

§ p-Wert = 0,99 für Überlegenheit (basierend auf HR < 1,0) im Vergleich zu Placebo.

Ereignisse kumulierten gleichmäßig im Laufe der Zeit, und die Ereignisraten für Onglyza und Placebo divergierten nicht auffallend im Laufe der Zeit.

¶ Die Signifikanz wurde nicht getestet.

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

GENERATION war eine 52-wöchige Studie zur Blutzuckerkontrolle bei 720 älteren Patienten mit einem mittleren Alter von 72,6 Jahren; 433 Patienten (60,1 %) waren < 75 Jahre, und 287 Patienten (39,9 %) waren ≥ 75 Jahre. Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von < 7 % ohne bestätigte oder schwere Hypoglykämie erreichten. Es schien keinen Unterschied in der Responderrate zu geben: 37,9 % (Saxagliptin) und 38,2 % (Glimepirid) erreichten den primären Endpunkt. Im Vergleich zur Glimepirid-Gruppe (54,7 %) erreichte ein geringerer Anteil an Patienten in der Saxagliptin-Gruppe (44,7 %) den HbA_{1c}-Zielwert von 7,0 %. Im Vergleich zur Glimepirid-Gruppe (15,3 %) hatte ein geringerer Anteil an Patienten in der Saxagliptin-Gruppe (1,1 %) ein bestätigtes oder schweres hypoglykämisches Ereignis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Saxagliptin und seines Hauptmetaboliten war bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ähnlich.

Resorption

Nach oraler Gabe im nüchternen Zustand wurde Saxagliptin rasch resorbiert, wobei die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Saxagliptin bzw. seines Hauptmetaboliten innerhalb von 2 bzw. 4 (t_{max}) Stunden erreicht wurden. Die C_{max} - bzw. AUC-Werte von Saxagliptin und seines Hauptmetaboliten erhöhten sich proportional zur Erhöhung der Saxagliptin-Dosis. Diese Dosisproportionalität wurde in Dosen bis zu 400 mg beobachtet. Nach einer oralen Einzelgabe von 5 mg Saxagliptin an gesunde Probanden betrug die mittlere Plasma-AUC von Saxagliptin bzw. seines Hauptmetaboliten 78 ng·h/ml bzw. 214 ng·h/ml. Die entsprechenden Plasma- C_{max} -Werte betrugen 24 ng/ml bzw. 47 ng/ml. Die intraindividuellen Varianz-Koeffizienten für die C_{max} und die AUC von Saxagliptin betrugen weniger als 12 %.

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

Wechselwirkung mit Nahrung

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Die mittleren terminalen Plasmahalbwertszeiten ($t_{1/2}$) für Saxagliptin und seinen Hauptmetaboliten betrugen 2,5 bzw. 3,1 Stunden. Die mittlere Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2}$) für die DPP-4-Hemmung betrug 26,9 Stunden. Saxagliptin wird sowohl renal als auch hepatisch eliminiert. Nach einer 50 mg Einzeldosis von ¹⁴C-Saxagliptin wurden über den Urin 24 % als Saxagliptin und 36 % als

Hauptmetabolit ausgeschieden, insgesamt 75 % der verabreichten Gesamtradioaktivität. Die durchschnittliche renale Saxagliptin-Clearance (~230 ml/min) war größer als die durchschnittlich erwartete glomeruläre Filtrationsrate (~120 ml/min), was auf eine gewisse aktive renale Ausscheidung schließen lässt. Für den Hauptmetaboliten war die renale Clearance vergleichbar mit der durchschnittlich erwarteten glomerulären Filtrationsrate. In den Fäzes wurden 22 % der verabreichten Gesamtradioaktivität wiedergefunden. Dies stellt den Anteil an Saxagliptin dar, der über die Galle ausgeschieden wird und/oder das nicht-resorbierte Arzneimittel aus dem Gastrointestinaltrakt.

Linearität

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

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

In einer offenen Studie wurde die Pharmakokinetik einer oralen 10 mg Saxagliptin Einzeldosis von Probanden, die an chronischer Niereninsuffizienz in verschiedenen Stadien leiden, mit Probanden mit normaler Nierenfunktion verglichen. In die Studie waren Patienten mit Niereninsuffizienz, die auf Basis der Kreatininclearance (gemäß der Cockcroft-Gault-Formel) als leicht (> 50 bis ≤ 80 ml/min), mäßig (≥ 30 bis ≤ 50 ml/min) oder schwer (< 30 ml/min) eingestuft wurde, sowie Hämodialysepatienten mit ESRD eingeschlossen.

Der Grad der Niereninsuffizienz beeinflusste den C_{max} -Wert von Saxagliptin oder seines Hauptmetaboliten nicht. Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz waren die mittleren AUC-Werte von Saxagliptin und seines Hauptmetaboliten 1,2- bzw. 1,7-fach höher als die mittleren AUC-Werte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Da Erhöhungen dieser Größenordnung klinisch nicht relevant sind, wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz nicht empfohlen. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz oder bei Hämodialysepatienten mit ESRD waren die AUC-Werte von Saxagliptin und seines Hauptmetaboliten bis zu 2,1-fach bzw. 4,5-fach höher als die AUC-Werte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz sollte die Onglyza-Dosis auf 2,5 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberinsuffizienz

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

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

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

Drucktinte

Schellack
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu-Blisterpackung.

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

Packungsgrößen mit 30x1 und 90x1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/545/011-015

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. Oktober 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Juli 2014

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onglyza 5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 5 mg Saxagliptin (als Hydrochlorid).

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

Jede Tablette enthält 99 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Niereninsuffizienz

Für Patienten mit leichter Niereninsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz sollte die Dosis auf 2,5 mg einmal täglich reduziert werden.

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

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

Leberinsuffizienz

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

Onglyza ist kein Ersatz für Insulin bei insulinpflichtigen Patienten.

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von DPP4-Inhibitoren wurde mit dem Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang gebracht. Die Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden: persistierende, starke Abdominalschmerzen. Besteht Verdacht auf eine Pankreatitis, muss Onglyza abgesetzt werden. Wenn eine akute Pankreatitis bestätigt wird, darf die Behandlung mit Onglyza nicht wieder aufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

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

Niereninsuffizienz

Eine Anpassung der Einzeldosis wird bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz empfohlen. Saxagliptin wird für die Anwendung bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) nicht empfohlen. Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird vor Beginn der Behandlung mit Onglyza empfohlen, und danach sollten im Rahmen von Routineuntersuchungen weitere Kontrollen in regelmäßigen Abständen stattfinden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberinsuffizienz

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

Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen Hypoglykämien verursachen

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

Hauterkrankungen

In nicht-klinischen toxikologischen Studien wurden ulzerative und nekrotisierende Hautläsionen an Extremitäten von Affen berichtet (siehe Abschnitt 5.3). In klinischen Studien wurde keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet. Nach Markteinführung wurde Hautausschlag in der DPP4-Inhibitor-Klasse beschrieben. Hautausschlag ist zudem als Nebenwirkung von Onglyza bekannt (siehe Abschnitt 4.8). Daher wird eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung, Ulzera und Hautausschlag, wie es bei der Betreuung diabetischer Patienten Routine ist, empfohlen.

Herzinsuffizienz

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

Arthralgie

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

Patient mit starken Gelenkschmerzen vorstellen, sollte die Weiterführung der Behandlung individuell beurteilt werden.

Immunsupprimierte Patienten

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

Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren

Die Anwendung von CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Onglyza reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

4.148 Patienten mit Typ-2-Diabetes, darunter 3.021 mit Onglyza behandelte Patienten, wurden zur Untersuchung der Wirkungen von Saxagliptin auf die Blutzuckerkontrolle in sechs doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien zu Sicherheit und Wirksamkeit randomisiert. In randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien (einschließlich Erfahrungen im Rahmen der Entwicklung und nach Markteinführung) wurden über 17.000 Typ-2-Diabetes-Patienten mit Onglyza behandelt.

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

Saxagliptin 5 mg behandelt wurden, höher als bei jenen, die Placebo erhielten (3,3 % im Vergleich zu 1,8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

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

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Behandlungsregime				
	Saxagliptin Monotherapie	Saxagliptin mit Metformin ¹	Saxagliptin mit einem Sulfonyl- harnstoff (Glibenclamid)	Saxagliptin mit einem Thiazolidin- dion	Saxagliptin als <i>Add-on</i> mit Metformin und einem Sulfonylharn- stoff
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Infektion der oberen Atemwege	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Harnwegsinfektion	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Gastroenteritis	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Sinusitis	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Nasopharyngitis		Häufig ²			
Erkrankungen des Immunsystems					
Überempfindlich- keitsreaktionen ^{†‡}	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	
Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischem Schock ^{†‡}	Selten	Selten	Selten	Selten	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörun- gen					
Hypoglykämie			Sehr häufig ³		
Dyslipidämie			Gelegentlich		
Hypertriglycerid- ämie			Gelegentlich		
Erkrankungen des Nervensystems					
Schwindel	Häufig				Häufig
Kopfschmerz	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts					
Bauchschmerzen [†]	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Durchfall ⁴	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Dyspepsie		Häufig			
Flatulenz					Häufig
Gastritis		Häufig			
Übelkeit [†]	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Erbrechen	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Behandlungsregime				
	Pankreatitis [†]	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Obstipation [†]	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Hautausschlag [†]	Häufig	Häufig	Häufig		
Dermatitis [†]	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	
Pruritus [†]	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	
Urtikaria [†]	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	
Angioödem ^{†‡}	Selten	Selten	Selten	Selten	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Arthralgie*		Gelegentlich			
Myalgie ⁵		Häufig			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Erektile Dysfunktion		Gelegentlich			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Erschöpfung	Häufig		Gelegentlich		Häufig
Periphere Ödeme				Häufig	

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

²Nur in der initialen Kombinationstherapie

³Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo. Die Häufigkeit nachgewiesener Hypoglykämien mit Onglyza 5 mg (0,8 %) und Placebo (0,7 %) wurde als „gelegentlich“ angegeben

⁴Die Häufigkeit von Durchfällen betrug 4,1 % (36/882) in der Saxagliptin-5-mg-Gruppe und 6,1 % (49/799) in der Placebo-Gruppe

⁵In der initialen Kombination mit Metformin wurde Myalgie gelegentlich berichtet

[†]Nebenwirkungen wurden durch Überwachung nach Markteinführung identifiziert

[‡]Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4

*Auch im Rahmen der Beobachtung nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Ergebnisse der SAVOR-Studie

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

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

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

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

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

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

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

Untersuchungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer täglichen oralen Dosis bis zu 400 mg über 2 Wochen (entspricht dem 80-fachen der empfohlenen Dosis) wurde für Onglyza kein klinisch bedeutsamer Effekt auf das QTc-Intervall oder auf die Herzfrequenz festgestellt. Falls eine Überdosierung erfolgt, sollte in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten eine angemessene supportive Behandlungsmaßnahme erfolgen.

Saxagliptin und sein Hauptmetabolit können mittels Hämodialyse eliminiert werden (23 % der Dosis über 4 Stunden).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Blutzuckerkontrolle

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

Saxagliptin in der Monotherapie

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Monotherapie mit Saxagliptin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus wurden zwei doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien über 24 Wochen durchgeführt. In beiden Studien führte eine einmal tägliche Einnahme von Saxagliptin zu signifikanten Verbesserungen der HbA_{1c}-Werte (siehe Tabelle 2). Die Ergebnisse dieser Studien wurden durch zwei nachfolgende, 24-wöchige, regionale (asiatische) Monotherapie-Studien bestätigt, die Saxagliptin 5 mg mit Placebo verglichen.

Saxagliptin in der Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin

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

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

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin (428 Patienten) verglichen mit einem Sulfonylharnstoff (Glipizid, 5 mg nach Bedarf titriert bis auf 20 mg, mittlere Dosis 15 mg) in Kombination mit Metformin (430 Patienten) wurde eine 52-wöchige Studie mit 858 Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin allein (HbA_{1c} 6,5 %-10 %) durchgeführt. Die mittlere Metformin-Dosis betrug ungefähr 1900 mg in jeder Behandlungsgruppe. Nach 52 Wochen wiesen die Saxagliptin- und Glipizid-Gruppen in der *Per-Protocol-Analyse* ähnliche mittlere Reduktionen des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert auf (-0,7 % bzw. -0,8 %, mittlerer HbA_{1c}-Ausgangswert in beiden Gruppen 7,5 %). Die *Intent-to-Treat-Analyse* lieferte übereinstimmende Ergebnisse. Die Reduktion des FPG-Wertes war in der Saxagliptin-Gruppe etwas geringer, und es gab mehr Abbrüche (3,5 % vs. 1,2 %) aufgrund mangelnder Wirksamkeit basierend auf den FPG-Kriterien während der ersten 24 Wochen der Studie. Saxagliptin führte ebenfalls zu einem signifikant geringeren Anteil an Patienten mit Hypoglykämie, 3 % (19 Ereignisse bei 13 Patienten) vs. 36,3 % (750 Ereignisse bei 156 Patienten) bei Glipizid. Patienten, die mit Saxagliptin behandelt wurden, wiesen im Vergleich zu einer Gewichtszunahme bei Patienten, die Glipizid erhielten, eine signifikante Gewichtsreduktion gegenüber dem Ausgangswert auf (-1,1 vs. +1,1 kg).

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

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin (403 Patienten) verglichen mit Sitagliptin 100 mg in Kombination mit Metformin (398 Patienten) wurde eine 18-wöchige Studie mit 801 Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin allein durchgeführt. Nach 18 Wochen war Saxagliptin gegenüber Sitagliptin hinsichtlich der mittleren Reduktion des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert sowohl in der *Per-Protocol-Analyse* als auch dem vollständigen Analysensatz nicht-unterlegen (*non-inferior*). In der primären *Per-Protocol-Analyse* betrug die Reduktion des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert für Saxagliptin bzw. Sitagliptin -0,5 % (Mittelwert und Median) und -0,6 % (Mittelwert und Median). Im konfirmatorischen, vollständigen Analysensatz betrug die mittleren Reduktionen -0,4 % und -0,6 % für Saxagliptin bzw. Sitagliptin mit medianen Reduktionen von -0,5 % in beiden Gruppen.

Saxagliptin in Kombination mit Metformin als initiale Therapie

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

Saxagliptin 5 mg plus Metformin (n=177) betrug -0,5 % in Woche 76 verglichen mit Metformin plus Placebo (n=147).

Saxagliptin in der Add-on-Kombinationstherapie mit Glibenclamid

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

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

Insgesamt 455 Patienten mit Typ-2-Diabetes nahmen an einer 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie teil, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin in Kombination mit einer stabilen Insulin-Dosis (mittlerer Ausgangswert: 54,2 Einheiten) bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle ($HbA_{1c} \geq 7,5$ % und ≤ 11 %) unter Insulin allein (n=141) oder unter Insulin in Kombination mit einer stabilen Metformin-Dosis (n=314) zu bewerten. In der *Add-on*-Kombination mit Insulin führte Saxagliptin 5 mg mit oder ohne Metformin nach 24 Wochen zu signifikanten Verbesserungen der HbA_{1c} - und PPG-Werte im Vergleich zu Placebo in der *Add-on*-Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin. Unabhängig von einer Metformin-Gabe wurden ähnliche HbA_{1c} -Senkungen gegenüber Placebo bei Patienten erreicht, die 5 mg Saxagliptin in der *Add-on*-Kombination mit Insulin erhielten (-0,4 % für beide Subgruppen). Die Verbesserungen vom HbA_{1c} -Ausgangswert blieben in der Gruppe, die Saxagliptin in der *Add-on*-Kombination mit Insulin erhielt, verglichen mit der Gruppe, die Placebo in der *Add-on*-Kombination mit Insulin erhielt, mit oder ohne Metformin in Woche 52 erhalten. Die HbA_{1c} -Veränderung in der Saxagliptin-Gruppe (n=244) gegenüber Placebo (n=124) betrug -0,4 % in Woche 52.

Saxagliptin in der Add-on-Kombinationstherapie mit Thiazolidindionen

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

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

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

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

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

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

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

Anteil an Patienten, der einen HbA_{1c} < 7 % erreicht

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

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

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

n = Randomisierte Patienten (primäre "Intention-to-treat" Wirksamkeitsanalyse) mit vorhandenen Daten.

¹ Placebogruppe erhielt eine Auftrituration von Glibenclamid von 7,5 auf 15 mg Tagesgesamtdosis.

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

³ p < 0,0001 im Vergleich zu Placebo.

- ⁴ p = 0,0059 im Vergleich zu Placebo.
⁵ p = 0,0157 im Vergleich zu Placebo.
⁶ Metformin wurde von 500 auf 2.000 mg pro Tag je nach Verträglichkeit auftitriert.
⁷ Mittlere HbA_{1c}-Wert-Veränderung als Differenz zwischen der Saxagliptin plus Metformin- und der Metformin-Gruppe (p < 0,0001).
⁸ Mittlere HbA_{1c}-Wert-Veränderung als Differenz zwischen der Saxagliptin plus Metformin- und der Metformin-Gruppe.
⁹ Mittlere HbA_{1c}-Wert-Veränderung als Differenz zwischen den Saxagliptin plus Dapagliflozin plus Metformin und Dapagliflozin plus Metformin Gruppen (p < 0,0001).

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

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

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

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

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

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

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

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

Patienten in der Saxagliptin-Gruppe und 22,2 % (95 % KI [16,1; 28,3]) der Patienten in der Dapagliflozin-Gruppe.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Eine 12-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie wurde mit 170 Patienten (85 Patienten unter Saxagliptin und 85 unter Placebo) mit Typ-2-Diabetes (HbA_{1c}-Wert 7,0-11 %) und Niereninsuffizienz (mäßig [n=90]; schwer [n=41]; oder ESRD [n=39]) durchgeführt, um den Behandlungserfolg von Saxagliptin 2,5 mg einmal täglich im Vergleich mit Placebo zu beurteilen. In dieser Studie erhielten 98,2 % der Patienten andere antihyperglykämische Behandlungen (75,3 % erhielten Insulin und 31,2 % erhielten orale Antihyperglykämika; einige erhielten beides). Verglichen mit Placebo verminderte Saxagliptin signifikant den HbA_{1c}-Wert; die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes unter Saxagliptin betrug -0,9 % in Woche 12 (Veränderung des HbA_{1c}-Wertes von -0,4 % unter Placebo). Die Verbesserungen des HbA_{1c}-Wertes nach Behandlung mit Saxagliptin 2,5 mg blieben bis Woche 52 erhalten, allerdings war die Anzahl der Patienten, die die 52 Wochen ohne Modifikation der anderen antihyperglykämischen Behandlung abschlossen, gering (26 Patienten in der Saxagliptin-Gruppe versus 34 Patienten in der Placebo-Gruppe). Das Auftreten von nachgewiesenen hypoglykämischen Ereignissen war in der Saxagliptin-Gruppe (9,4 %) gegenüber der Placebo-Gruppe (4,7 %) etwas erhöht, obwohl sich die Anzahl der Patienten, bei denen ein hypoglykämisches Ereignis jeglicher Art auftrat, zwischen den Behandlungsgruppen nicht unterschied. Gemäß der Bestimmung mittels geschätzter glomerulärer Filtrationsrate oder Kreatinin-clearance (CrCL) in Woche 12 und Woche 52 trat keine unerwünschte Wirkung auf die Nierenfunktion auf.

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

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

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

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

In Bezug auf MACE oder Gesamtmortalität wurde kein Vorteil beobachtet.

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

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

* *Intent-to-Treat-Population*

† Hazard ratio (HR) angepasst gemäß Nierenfunktionskategorie zu Studienbeginn und Risikofaktorkategorie für eine kardiovaskuläre Erkrankung zu Studienbeginn.

‡ p-Wert < 0,001 für Nichtunterlegenheit (basierend auf HR < 1,3) im Vergleich zu Placebo.

§ p-Wert = 0,99 für Überlegenheit (basierend auf HR < 1,0) im Vergleich zu Placebo.

Ereignisse kumulierten gleichmäßig im Laufe der Zeit, und die Ereignisraten für Onglyza und Placebo divergierten nicht auffallend im Laufe der Zeit.

¶ Die Signifikanz wurde nicht getestet.

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

GENERATION war eine 52-wöchige Studie zur Blutzuckerkontrolle bei 720 älteren Patienten mit einem mittleren Alter von 72,6 Jahren; 433 Patienten (60,1 %) waren < 75 Jahre, und 287 Patienten (39,9 %) waren ≥ 75 Jahre. Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von < 7 % ohne bestätigte oder schwere Hypoglykämie erreichten. Es schien keinen Unterschied in der Responderrate zu geben: 37,9 % (Saxagliptin) und 38,2 % (Glimepirid) erreichten den primären Endpunkt. Im Vergleich zur Glimepirid-Gruppe (54,7 %) erreichte ein geringerer Anteil an Patienten in der Saxagliptin-Gruppe (44,7 %) den HbA_{1c}-Zielwert von 7,0 %. Im Vergleich zur Glimepirid-Gruppe (15,3 %) hatte ein geringerer Anteil an Patienten in der Saxagliptin-Gruppe (1,1 %) ein bestätigtes oder schweres hypoglykämisches Ereignis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Saxagliptin und seines Hauptmetaboliten war bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ähnlich.

Resorption

Nach oraler Gabe im nüchternen Zustand wurde Saxagliptin rasch resorbiert, wobei die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Saxagliptin bzw. seines Hauptmetaboliten innerhalb von 2 bzw. 4 (t_{max}) Stunden erreicht wurden. Die C_{max} - bzw. AUC-Werte von Saxagliptin und seines Hauptmetaboliten erhöhten sich proportional zur Erhöhung der Saxagliptin-Dosis. Diese Dosisproportionalität wurde in Dosen bis zu 400 mg beobachtet. Nach einer oralen Einzelgabe von 5 mg Saxagliptin an gesunde Probanden betrug die mittlere Plasma-AUC von Saxagliptin bzw. seines Hauptmetaboliten 78 ng·h/ml bzw. 214 ng·h/ml. Die entsprechenden Plasma- C_{max} -Werte betrugen 24 ng/ml bzw. 47 ng/ml. Die intraindividuellen Varianz-Koeffizienten für die C_{max} und die AUC von Saxagliptin betrugen weniger als 12 %.

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

Wechselwirkung mit Nahrung

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Die mittleren terminalen Plasmahalbwertszeiten ($t_{1/2}$) für Saxagliptin und seinen Hauptmetaboliten betrugen 2,5 bzw. 3,1 Stunden. Die mittlere Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2}$) für die DPP-4-Hemmung betrug 26,9 Stunden. Saxagliptin wird sowohl renal als auch hepatisch eliminiert. Nach einer 50 mg Einzeldosis von ¹⁴C-Saxagliptin wurden über den Urin 24 % als Saxagliptin und 36 % als

Hauptmetabolit ausgeschieden, insgesamt 75 % der verabreichten Gesamtradioaktivität. Die durchschnittliche renale Saxagliptin-Clearance (~230 ml/min) war größer als die durchschnittlich erwartete glomeruläre Filtrationsrate (~120 ml/min), was auf eine gewisse aktive renale Ausscheidung schließen lässt. Für den Hauptmetaboliten war die renale Clearance vergleichbar mit der durchschnittlich erwarteten glomerulären Filtrationsrate. In den Fäzes wurden 22 % der verabreichten Gesamtradioaktivität wiedergefunden. Dies stellt den Anteil an Saxagliptin dar, der über die Galle ausgeschieden wird und/oder das nicht-resorbierte Arzneimittel aus dem Gastrointestinaltrakt.

Linearität

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

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

In einer offenen Studie wurde die Pharmakokinetik einer oralen 10 mg Saxagliptin Einzeldosis von Probanden, die an chronischer Niereninsuffizienz in verschiedenen Stadien leiden, mit Probanden mit normaler Nierenfunktion verglichen. In die Studie waren Patienten mit Niereninsuffizienz, die auf Basis der Kreatinin-clearance (gemäß der Cockcroft-Gault-Formel) als leicht (> 50 bis ≤ 80 ml/min), mäßig (≥ 30 bis ≤ 50 ml/min) oder schwer (< 30 ml/min) eingestuft wurde, sowie Hämodialysepatienten mit ESRD eingeschlossen.

Der Grad der Niereninsuffizienz beeinflusste den C_{\max} -Wert von Saxagliptin oder seines Hauptmetaboliten nicht. Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz waren die mittleren AUC-Werte von Saxagliptin und seines Hauptmetaboliten 1,2- bzw. 1,7-fach höher als die mittleren AUC-Werte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Da Erhöhungen dieser Größenordnung klinisch nicht relevant sind, wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz nicht empfohlen. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz oder bei Hämodialysepatienten mit ESRD waren die AUC-Werte von Saxagliptin und seines Hauptmetaboliten bis zu 2,1-fach bzw. 4,5-fach höher als die AUC-Werte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz sollte die Onglyza-Dosis auf 2,5 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberinsuffizienz

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

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

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

Drucktinte

Schellack
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu-Blisterpackung.

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

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

Packungsgrößen mit 30x1 und 90x1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/545/001-010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. Oktober 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Juli 2014

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Deutschland

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Vereinigtes Königreich

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des

Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON Onglyza 2,5 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onglyza 2,5 mg Filmtabletten
Saxagliptin

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30x1 Filmtabletten
90x1 Filmtabletten
98 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEBEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

onglyza 2,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON Onglyza 5 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onglyza 5 mg Filmtabletten
Saxagliptin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 5 mg Saxagliptin (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30x1 Filmtabletten
56 Filmtabletten
90x1 Filmtabletten
98 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

onglyza 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN (PERFORIERT) für Onglyza 2,5 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onglyza 2,5 mg Tabletten
Saxagliptin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN (PERFORIERT/NICHT PERFORIERT) für Onglyza 5 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onglyza 5 mg Tabletten
Saxagliptin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

KALENDERBLISTERPACKUNGEN (NICHT PERFORIERT) für Onglyza 2,5 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onglyza 2,5 mg Tabletten
Saxagliptin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag Dienstag Mittwoch Donnerstag Freitag Samstag Sonntag

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

KALENDERBLISTERPACKUNGEN (NICHT PERFORIERT) für Onglyza 5 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onglyza 5 mg Tabletten
Saxagliptin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag Dienstag Mittwoch Donnerstag Freitag Samstag Sonntag

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Onglyza 2,5 mg Filmtabletten Saxagliptin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Onglyza und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Onglyza beachten?
3. Wie ist Onglyza einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Onglyza aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Onglyza und wofür wird es angewendet?

Onglyza enthält den Wirkstoff Saxagliptin, der zu einer Arzneimittelklasse gehört, die „orale Antidiabetika“ (Antidiabetika zum Einnehmen) genannt wird. Diese wirken, indem sie helfen, Ihren Blutzuckerspiegel zu kontrollieren.

Onglyza wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit „Typ-2-Diabetes mellitus“ angewendet, wenn die Erkrankung nicht ausreichend mit einem oralen Antidiabetikum allein, einer Ernährungsumstellung und Bewegung kontrolliert werden kann. Onglyza wird allein oder zusammen mit Insulin oder anderen oralen Antidiabetika angewendet.

Es ist wichtig, dass Sie auch weiterhin die Ratschläge befolgen, die Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal hinsichtlich Ernährung und Bewegung erteilt hat.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Onglyza beachten?

Onglyza darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Saxagliptin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine schwerwiegende allergische Reaktion gegen ein anderes ähnliches Arzneimittel hatten, das zur Kontrolle des Blutzuckers eingenommen wird. Siehe Abschnitt 4.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Onglyza einnehmen:

- wenn Sie Insulin anwenden. Onglyza darf nicht anstelle von Insulin angewendet werden;
- wenn Sie Typ-1-Diabetes mellitus (Ihr Körper produziert kein Insulin) oder Ketoazidose (eine Komplikation des Diabetes mit hohen Blutzuckerwerten, schnellem Gewichtsverlust, Übelkeit

oder Erbrechen) haben. Onglyza darf zur Behandlung dieser Erkrankungen nicht eingesetzt werden;

- wenn Sie eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse haben oder hatten;
- wenn Sie Insulin anwenden oder ein Antidiabetikum einnehmen, das zu den „Sulfonylharnstoffen“ zählt. Bei gleichzeitiger Anwendung/Einnahme eines von beiden zusammen mit Onglyza wird Ihr Arzt gegebenenfalls die Dosis des Insulins oder des Sulfonylharnstoffs herabsetzen, um zu niedrige Blutzuckerwerte zu vermeiden;
- wenn Sie eine Erkrankung haben, die Ihre Abwehrfähigkeit gegen Infektionen reduziert, z. B. durch eine Krankheit wie AIDS oder durch Arzneimittel, die Sie möglicherweise nach einer Organtransplantation einnehmen;
- wenn Sie an einer Herzschwäche leiden oder wenn Sie andere Risikofaktoren haben, durch die Sie eine Herzschwäche bekommen können, wie zum Beispiel Erkrankungen der Nieren. Ihr Arzt wird Sie über die Anzeichen und Symptome einer Herzschwäche informieren. Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines dieser Symptome wahrnehmen. Zu den Symptomen können zunehmende Kurzatmigkeit, rascher Gewichtsanstieg und geschwollene Füße (Fußödem) gehören. Sie sind aber nicht darauf beschränkt;
- wenn Sie mäßige bis schwerwiegende Nierenprobleme haben. Sie werden eine geringere Onglyza-Dosis einnehmen müssen. Wenn bei Ihnen eine Hämodialyse durchgeführt wird, wird Onglyza für Sie nicht empfohlen.
- wenn Sie mäßige oder schwerwiegende Leberprobleme haben. Wenn Sie schwerwiegende Leberprobleme haben, wird die Einnahme von Onglyza nicht empfohlen.

Diabetesbedingte Hautschädigungen sind eine häufige Komplikation bei Diabetes. Bei der Einnahme von Onglyza und bestimmten Arzneimitteln gegen Diabetes, die zu der gleichen Arzneimittelklasse wie Onglyza gehören, wurde das Auftreten von Hautausschlag beobachtet (siehe Abschnitt 4). Folgen Sie daher bei der Haut- und Fußpflege unbedingt den Empfehlungen Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Onglyza bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel sicher und wirksam ist, wenn es bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet wird.

Einnahme von Onglyza zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Insbesondere sollten Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie Arzneimittel einnehmen/anwenden, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:

- Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin. Diese können angewendet werden, um Anfälle (Krämpfe) oder chronische Schmerzen zu kontrollieren.
- Dexamethason – ein steroidales Arzneimittel. Dieses kann zur Behandlung von Entzündungen verschiedener Körperteile und Organe angewendet werden.
- Rifampicin. Es handelt sich hierbei um ein Antibiotikum, welches zur Behandlung von Infektionen wie zum Beispiel Tuberkulose angewendet wird.
- Ketoconazol. Dieser Wirkstoff kann zur Behandlung von Pilzinfektionen angewendet werden.
- Diltiazem. Es handelt sich hierbei um ein Arzneimittel zur Senkung des Blutdrucks.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden, sprechen Sie bitte vor der Einnahme von Onglyza mit Ihrem Arzt. Sie sollten Onglyza nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind.

Sprechen Sie bitte vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt, wenn Sie stillen möchten. Es ist nicht bekannt, ob Onglyza beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Sie sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sollten Sie sich während der Behandlung mit Onglyza schwindlig fühlen, führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Geräte oder Maschinen. Ein erniedrigter Blutzucker (Hypoglykämie) kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit beeinträchtigen, Maschinen zu bedienen oder ohne sicheren Halt zu arbeiten. Es besteht das Risiko einer Hypoglykämie, wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen eine Hypoglykämie verursachen können, wie zum Beispiel Insulin und Sulfonylharnstoffe.

Onglyza enthält Lactose

Die Tabletten enthalten Lactose (Milchzucker). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Onglyza einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis Onglyza beträgt eine 5-mg-Tablette einmal täglich. Für diese Dosis steht eine andere Wirkstärke zur Verfügung.

Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann Ihnen Ihr Arzt eine niedrigere Dosis verschreiben. Diese ist eine 2,5-mg-Tablette einmal täglich.

Ihr Arzt kann Ihnen Onglyza allein oder zusammen mit Insulin oder anderen oralen Antidiabetika verschreiben. Bitte denken Sie gegebenenfalls daran, diese anderen Arzneimittel wie vom Arzt verordnet einzunehmen, um das beste Ergebnis für Ihre Gesundheit zu erzielen.

Wie Onglyza eingenommen wird

Die Tabletten dürfen nicht geteilt oder durchgeschnitten werden. Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit etwas Wasser. Sie können die Tablette unabhängig von der Nahrungsaufnahme einnehmen. Die Tablette kann zu jeder Tageszeit eingenommen werden, versuchen Sie jedoch, Ihre Tablette jeden Tag zur selben Zeit einzunehmen. Dies wird Ihnen helfen, an die Einnahme zu denken.

Wenn Sie eine größere Menge von Onglyza eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich umgehend an einen Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Onglyza vergessen haben

- Wenn Sie die Einnahme einer Dosis von Onglyza vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn es jedoch schon fast Zeit für die Einnahme der nächsten Dosis ist, lassen Sie die vergessene Dosis aus.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie niemals zwei Dosen am selben Tag ein.

Wenn Sie die Einnahme von Onglyza abbrechen

Nehmen Sie Onglyza ein, bis Ihr Arzt Ihnen sagt, dass Sie die Einnahme beenden können. Dies hilft, Ihren Blutzucker unter Kontrolle zu halten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Symptome benötigen eine umgehende ärztliche Betreuung:

Bitte setzen Sie die Einnahme von Onglyza nicht weiter fort und suchen Sie umgehend Ihren Arzt auf, wenn Sie die folgenden Anzeichen eines niedrigen Blutzuckers beobachten: Zittern, Schwitzen, Angstzustand, verschwommenes Sehen, Kribbeln auf den Lippen, Blässe, Stimmungsschwankungen, Zerstretheit oder Verwirrtheit (Hypoglykämie): Sehr häufig beobachtet (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen).

Zu den Symptomen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion (selten beobachtet, kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen) zählen:

- Hautausschlag
- Erhabene, rote Flecken auf Ihrer Haut (Nesselsucht)
- Anschwellen von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen, das Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken verursachen kann.

Wenn Sie diese Symptome haben, nehmen Sie Onglyza nicht weiter ein und wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise ein Arzneimittel zur Behandlung der allergischen Reaktion und ein anderes Arzneimittel für die Diabetes-Behandlung verschreiben.

Beenden Sie die Einnahme von Onglyza und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schweren Nebenwirkungen bemerken:

- starke und anhaltende Schmerzen im Bauch (Oberbauchbereich), die möglicherweise bis in den Rücken ausstrahlen, sowie Übelkeit und Erbrechen. Dies könnten Anzeichen einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) sein.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie die folgende Nebenwirkung bemerken:

- starke Gelenkschmerzen.

Bei einigen Patienten traten die folgenden Nebenwirkungen unter Einnahme von Onglyza und Metformin auf:

- Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Infektion in den oberen Atemwegen oder in der Lunge, Harnwegsinfektion, Entzündung im Magen oder Darm, meist hervorgerufen durch eine Infektion (Gastroenteritis), Infektion der Nasen-Nebenhöhlen, die mit Schmerzen und einem Druckgefühl in den Wangen und hinter den Augen einhergeht (Sinusitis), Entzündung in Nase und Hals (Nasopharyngitis) (Anzeichen hierfür können eine Erkältung oder Halsschmerzen beinhalten), Kopfschmerzen, Muskelschmerzen (Myalgien), Erbrechen, Magenschleimhautentzündung (Gastritis), Bauchschmerzen und Verdauungsstörungen (Dyspepsie).
- Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): Gelenkschmerzen (Arthralgien) und Schwierigkeiten beim Erlangen oder der Aufrechterhaltung einer Erektion (erektiler Dysfunktion).

Bei einigen Patienten traten die folgenden Nebenwirkungen unter Einnahme von Onglyza und einem Sulfonylharnstoff auf:

- Sehr häufig: Erniedrigte Blutzuckerwerte (Hypoglykämie)
- Häufig: Infektion in den oberen Atemwegen oder in der Lunge, Harnwegsinfektion, Entzündung im Magen oder Darm, meist hervorgerufen durch eine Infektion (Gastroenteritis), Infektion der

Nasen-Nebenhöhlen, die mit Schmerzen und einem Druckgefühl in den Wangen und hinter den Augen einhergeht (Sinusitis), Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Erbrechen.

- Gelegentlich: Erschöpfung, abweichende Fett- bzw. Fettsäurewerte (Dyslipidämie, Hypertriglyceridämie).

Bei einigen Patienten traten die folgenden Nebenwirkungen unter Einnahme von Onglyza und einem Thiazolidindion auf:

- Häufig: Infektion in den oberen Atemwegen oder in der Lunge, Harnwegsinfektion, Entzündung im Magen oder Darm, meist hervorgerufen durch eine Infektion (Gastroenteritis), Infektion der Nasen-Nebenhöhlen, die mit Schmerzen und einem Druckgefühl in den Wangen und hinter den Augen einhergeht (Sinusitis), Kopfschmerzen, Erbrechen, Bauchschmerzen und Schwellungen an den Händen, den Fußgelenken oder den Füßen (periphere Ödeme).

Bei einigen Patienten traten die folgenden Nebenwirkungen unter Einnahme von Onglyza und Metformin und einem Sulfonylharnstoff auf:

- Häufig: Schwindel, Erschöpfung, Bauchschmerzen und Blähungen.

Einige Patienten hatten zusätzlich die folgende Nebenwirkung unter alleiniger Einnahme von Onglyza:

- Häufig: Schwindel, Durchfall und Bauchschmerzen.

Wenn Onglyza allein oder in Kombination angewendet wurde, trat bei einigen Patienten Verstopfung mit nicht bekannter Häufigkeit auf (Häufigkeit kann auf der Grundlage vorhandener Daten nicht bestimmt werden).

Bei einigen Patienten zeigten Blutuntersuchungen eine geringe Abnahme der Anzahl an bestimmten weißen Blutzellen (Lymphozyten), wenn Onglyza allein oder in Kombination angewendet wurde.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Onglyza aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn die Verpackung beschädigt ist oder Zeichen von Fremdeinwirkung zeigt.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Onglyza enthält

Der Wirkstoff ist Saxagliptin. Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Saxagliptin (als Hydrochlorid).

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E460i), Croscarmellose-Natrium (E468), Magnesiumstearat.
- Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Titandioxid (E171), Talkum (E553b) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).
- Drucktinte: Schellack; Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132).

Wie Onglyza aussieht und Inhalt der Packung

- Die 2,5-mg-Filmtabletten sind blassgelb bis hellgelb, bikonvex und rund. Sie besitzen einen Aufdruck in blauer Tinte mit „2.5“ auf der einen Seite und „4214“ auf der anderen Seite.
- Die Tabletten sind erhältlich in Aluminiumfolie-Blisterpackungen.
- Die 2,5-mg-Tabletten sind erhältlich in Packungsgrößen von 14, 28 oder 98 Filmtabletten in nicht-perforierten Kalenderblisterpackungen und 30x1 bzw. 90x1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Möglicherweise werden in Ihrem Land nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Deutschland

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Vereinigtes Königreich

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

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

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Onglyza 5 mg Filmtabletten

Saxagliptin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Onglyza und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Onglyza beachten?
3. Wie ist Onglyza einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Onglyza aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Onglyza und wofür wird es angewendet?

Onglyza enthält den Wirkstoff Saxagliptin, der zu einer Arzneimittelklasse gehört, die „orale Antidiabetika“ (Antidiabetika zum Einnehmen) genannt wird. Diese wirken, indem sie helfen, Ihren Blutzuckerspiegel zu kontrollieren.

Onglyza wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit „Typ-2-Diabetes mellitus“ angewendet, wenn die Erkrankung nicht ausreichend mit einem oralen Antidiabetikum allein, einer Ernährungsumstellung und Bewegung kontrolliert werden kann. Onglyza wird allein oder zusammen mit Insulin oder anderen oralen Antidiabetika angewendet.

Es ist wichtig, dass Sie auch weiterhin die Ratschläge befolgen, die Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal hinsichtlich Ernährung und Bewegung erteilt hat.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Onglyza beachten?

Onglyza darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Saxagliptin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine schwerwiegende allergische Reaktion gegen ein anderes ähnliches Arzneimittel hatten, das zur Kontrolle des Blutzuckers eingenommen wird. Siehe Abschnitt 4.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Onglyza einnehmen:

- wenn Sie Insulin anwenden. Onglyza darf nicht anstelle von Insulin angewendet werden;
- wenn Sie Typ-1-Diabetes mellitus (Ihr Körper produziert kein Insulin) oder Ketoazidose (eine Komplikation des Diabetes mit hohen Blutzuckerwerten, schnellem Gewichtsverlust, Übelkeit

oder Erbrechen) haben. Onglyza darf zur Behandlung dieser Erkrankungen nicht eingesetzt werden;

- wenn Sie eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse haben oder hatten;
- wenn Sie Insulin anwenden oder ein Antidiabetikum einnehmen, das zu den „Sulfonylharnstoffen“ zählt. Bei gleichzeitiger Anwendung/Einnahme eines von beiden zusammen mit Onglyza wird Ihr Arzt gegebenenfalls die Dosis des Insulins oder des Sulfonylharnstoffs herabsetzen, um zu niedrige Blutzuckerwerte zu vermeiden;
- wenn Sie eine Erkrankung haben, die Ihre Abwehrfähigkeit gegen Infektionen reduziert, z. B. durch eine Krankheit wie AIDS oder durch Arzneimittel, die Sie möglicherweise nach einer Organtransplantation einnehmen;
- wenn Sie an einer Herzschwäche leiden oder wenn Sie andere Risikofaktoren haben, durch die Sie eine Herzschwäche bekommen können, wie zum Beispiel Erkrankungen der Nieren. Ihr Arzt wird Sie über die Anzeichen und Symptome einer Herzschwäche informieren. Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines dieser Symptome wahrnehmen. Zu den Symptomen können zunehmende Kurzatmigkeit, rascher Gewichtsanstieg und geschwollene Füße (Fußödem) gehören. Sie sind aber nicht darauf beschränkt;
- wenn Sie mäßige bis schwerwiegende Nierenprobleme haben. Sie werden eine geringere Onglyza-Dosis einnehmen müssen. Wenn bei Ihnen eine Hämodialyse durchgeführt wird, wird Onglyza für Sie nicht empfohlen.
- wenn Sie mäßige oder schwerwiegende Leberprobleme haben. Wenn Sie schwerwiegende Leberprobleme haben, wird die Einnahme von Onglyza nicht empfohlen.

Diabetesbedingte Hautschädigungen sind eine häufige Komplikation bei Diabetes. Bei der Einnahme von Onglyza und bestimmten Arzneimitteln gegen Diabetes, die zu der gleichen Arzneimittelklasse wie Onglyza gehören, wurde das Auftreten von Hautausschlag beobachtet (siehe Abschnitt 4). Folgen Sie daher bei der Haut- und Fußpflege unbedingt den Empfehlungen Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Onglyza bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel sicher und wirksam ist, wenn es bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet wird.

Einnahme von Onglyza zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Insbesondere sollten Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie Arzneimittel einnehmen/anwenden, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:

- Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin. Diese können angewendet werden, um Anfälle (Krämpfe) oder chronische Schmerzen zu kontrollieren.
- Dexamethason – ein steroidales Arzneimittel. Dieses kann zur Behandlung von Entzündungen verschiedener Körperteile und Organe angewendet werden.
- Rifampicin. Es handelt sich hierbei um ein Antibiotikum, welches zur Behandlung von Infektionen wie zum Beispiel Tuberkulose angewendet wird.
- Ketoconazol. Dieser Wirkstoff kann zur Behandlung von Pilzinfektionen angewendet werden.
- Diltiazem. Es handelt sich hierbei um ein Arzneimittel zur Senkung des Blutdrucks.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden, sprechen Sie bitte vor der Einnahme von Onglyza mit Ihrem Arzt. Sie sollten Onglyza nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind.

Sprechen Sie bitte vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt, wenn Sie stillen möchten. Es ist nicht bekannt, ob Onglyza beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Sie sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sollten Sie sich während der Behandlung mit Onglyza schwindlig fühlen, führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Geräte oder Maschinen. Ein erniedrigter Blutzucker (Hypoglykämie) kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit beeinträchtigen, Maschinen zu bedienen oder ohne sicheren Halt zu arbeiten. Es besteht das Risiko einer Hypoglykämie, wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen eine Hypoglykämie verursachen können, wie zum Beispiel Insulin und Sulfonylharnstoffe.

Onglyza enthält Lactose

Die Tabletten enthalten Lactose (Milchzucker). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Onglyza einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis Onglyza beträgt eine 5-mg-Tablette einmal täglich.

Wenn Sie Nierenprobleme haben, kann Ihnen Ihr Arzt eine niedrigere Dosis verschreiben. Diese ist eine 2,5-mg-Tablette einmal täglich. Für diese Dosis steht eine andere Wirkstärke zur Verfügung.

Ihr Arzt kann Ihnen Onglyza allein oder zusammen mit Insulin oder anderen oralen Antidiabetika verschreiben. Bitte denken Sie gegebenenfalls daran, diese anderen Arzneimittel wie vom Arzt verordnet einzunehmen, um das beste Ergebnis für Ihre Gesundheit zu erzielen.

Wie Onglyza eingenommen wird

Die Tabletten dürfen nicht geteilt oder durchgeschnitten werden. Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit etwas Wasser. Sie können die Tablette unabhängig von der Nahrungsaufnahme einnehmen. Die Tablette kann zu jeder Tageszeit eingenommen werden, versuchen Sie jedoch, Ihre Tablette jeden Tag zur selben Zeit einzunehmen. Dies wird Ihnen helfen, an die Einnahme zu denken.

Wenn Sie eine größere Menge von Onglyza eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich umgehend an einen Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Onglyza vergessen haben

- Wenn Sie die Einnahme einer Dosis von Onglyza vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn es jedoch schon fast Zeit für die Einnahme der nächsten Dosis ist, lassen Sie die vergessene Dosis aus.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie niemals zwei Dosen am selben Tag ein.

Wenn Sie die Einnahme von Onglyza abbrechen

Nehmen Sie Onglyza ein, bis Ihr Arzt Ihnen sagt, dass Sie die Einnahme beenden können. Dies hilft, Ihren Blutzucker unter Kontrolle zu halten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Symptome benötigen eine umgehende ärztliche Betreuung:

Bitte setzen Sie die Einnahme von Onglyza nicht weiter fort und suchen Sie umgehend Ihren Arzt auf, wenn Sie die folgenden Anzeichen eines niedrigen Blutzuckers beobachten: Zittern, Schwitzen, Angstzustand, verschwommenes Sehen, Kribbeln auf den Lippen, Blässe, Stimmungsschwankungen, Zerstreuung oder Verwirrtheit (Hypoglykämie): Sehr häufig beobachtet (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen).

Zu den Symptomen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion (selten beobachtet, kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen) zählen:

- Hautausschlag
- Erhabene, rote Flecken auf Ihrer Haut (Nesselsucht)
- Anschwellen von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen, das Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken verursachen kann.

Wenn Sie diese Symptome haben, nehmen Sie Onglyza nicht weiter ein und wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise ein Arzneimittel zur Behandlung der allergischen Reaktion und ein anderes Arzneimittel für die Diabetes-Behandlung verschreiben.

Beenden Sie die Einnahme von Onglyza und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schweren Nebenwirkungen bemerken:

- starke und anhaltende Schmerzen im Bauch (Oberbauchbereich), die möglicherweise bis in den Rücken ausstrahlen, sowie Übelkeit und Erbrechen. Dies könnten Anzeichen einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) sein.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie die folgende Nebenwirkung bemerken:

- starke Gelenkschmerzen.

Bei einigen Patienten traten die folgenden Nebenwirkungen unter Einnahme von Onglyza und Metformin auf:

- Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Infektion in den oberen Atemwegen oder in der Lunge, Harnwegsinfektion, Entzündung im Magen oder Darm, meist hervorgerufen durch eine Infektion (Gastroenteritis), Infektion der Nasen-Nebenhöhlen, die mit Schmerzen und einem Druckgefühl in den Wangen und hinter den Augen einhergeht (Sinusitis), Entzündung in Nase und Hals (Nasopharyngitis) (Anzeichen hierfür können eine Erkältung oder Halsschmerzen beinhalten), Kopfschmerzen, Muskelschmerzen (Myalgien), Erbrechen, Magenschleimhautentzündung (Gastritis), Bauchschmerzen und Verdauungsstörungen (Dyspepsie).
- Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): Gelenkschmerzen (Arthralgien) und Schwierigkeiten beim Erlangen oder der Aufrechterhaltung einer Erektion (erektiler Dysfunktion).

Bei einigen Patienten traten die folgenden Nebenwirkungen unter Einnahme von Onglyza und einem Sulfonylharnstoff auf:

- Sehr häufig: Erniedrigte Blutzuckerwerte (Hypoglykämie)
- Häufig: Infektion in den oberen Atemwegen oder in der Lunge, Harnwegsinfektion, Entzündung im Magen oder Darm, meist hervorgerufen durch eine Infektion (Gastroenteritis), Infektion der Nasen-Nebenhöhlen, die mit Schmerzen und einem Druckgefühl in den Wangen und hinter den Augen einhergeht (Sinusitis), Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Erbrechen.

- Gelegentlich: Erschöpfung, abweichende Fett- bzw. Fettsäurewerte (Dyslipidämie, Hypertriglyceridämie).

Bei einigen Patienten traten die folgenden Nebenwirkungen unter Einnahme von Onglyza und einem Thiazolidindion auf:

- Häufig: Infektion in den oberen Atemwegen oder in der Lunge, Harnwegsinfektion, Entzündung im Magen oder Darm, meist hervorgerufen durch eine Infektion (Gastroenteritis), Infektion der Nasen-Nebenhöhlen, die mit Schmerzen und einem Druckgefühl in den Wangen und hinter den Augen einhergeht (Sinusitis), Kopfschmerzen, Erbrechen, Bauchschmerzen und Schwellungen an den Händen, den Fußgelenken oder den Füßen (periphere Ödeme).

Bei einigen Patienten traten die folgenden Nebenwirkungen unter Einnahme von Onglyza und Metformin und einem Sulfonylharnstoff auf:

- Häufig: Schwindel, Erschöpfung, Bauchschmerzen und Blähungen.

Einige Patienten hatten zusätzlich die folgende Nebenwirkung unter alleiniger Einnahme von Onglyza:

- Häufig: Schwindel, Durchfall und Bauchschmerzen.

Wenn Onglyza allein oder in Kombination angewendet wurde, trat bei einigen Patienten Verstopfung mit nicht bekannter Häufigkeit auf (Häufigkeit kann auf der Grundlage vorhandener Daten nicht bestimmt werden).

Bei einigen Patienten zeigten Blutuntersuchungen eine geringe Abnahme der Anzahl an bestimmten weißen Blutzellen (Lymphozyten), wenn Onglyza allein oder in Kombination angewendet wurde.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Onglyza aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn die Verpackung beschädigt ist oder Zeichen von Fremdeinwirkung zeigt.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Onglyza enthält

Der Wirkstoff ist Saxagliptin. Jede Filmtablette enthält 5 mg Saxagliptin (als Hydrochlorid).

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E460i), Croscarmellose-Natrium (E468), Magnesiumstearat.
- Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Titandioxid (E171), Talkum (E553b) und Eisen(III)-oxid (E172).
- Drucktinte: Schellack; Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132).

Wie Onglyza aussieht und Inhalt der Packung

- Die 5-mg-Filmtabletten sind pinkfarben, bikonvex und rund. Sie besitzen einen Aufdruck in blauer Tinte mit „5“ auf der einen Seite und „4215“ auf der anderen Seite.
- Die Tabletten sind erhältlich in Aluminiumfolie-Blisterpackungen.
- Die 5-mg-Tabletten sind erhältlich in Packungsgrößen von 14, 28, 56 oder 98 Filmtabletten in nicht-perforierten Blisterpackungen, 14, 28, 56 oder 98 Filmtabletten in nicht-perforierten Kalenderblisterpackungen und 30x1 bzw. 90x1 Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Möglicherweise werden in Ihrem Land nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Deutschland

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Vereinigtes Königreich

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

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