

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onglyza 5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 5 mg saksagliptyny (w postaci chlorowodoru).

Substancje pomocnicze:
jedna tabletka zawiera 99 mg laktozy jednowodnej.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Różowa, dwuwypukła, okrągła tabletka powlekana, z jednej strony oznaczona „5”, z drugiej strony „4215”, napisy niebieskim tuszem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie skojarzone, dodanie do dotychczasowej terapii

Produkt Onglyza jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat:

- leczonych jednocześnie metforminą, kiedy stosowanie metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;
- leczonych jednocześnie pochodną sulfonilomocznika, kiedy stosowanie pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe.
- leczonych jednocześnie tiazolidynodionem, kiedy stosowanie tiazolidynodionu, w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których właściwe jest stosowanie tiazolidynodionu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie skojarzone, dodanie do dotychczasowej terapii

Zalecana dawka produktu Onglyza to 5 mg, raz na dobę, stosowana jako leczenie skojarzone z metforminą, tiazolidynodionem lub pochodną sulfonilomocznika.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny stosowanej w łącznej terapii z metforminą i tiazolidynodionem ani z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Dane z badań klinicznych u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek są ograniczone. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Onglyza w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie zaleca się dostosowania dawki leku jedynie na podstawie wieku pacjenta. Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest bardzo ograniczone i dlatego należy zachować ostrożność w leczeniu tej grupy pacjentów (patrz także punkty 4.4, 5.1 i 5.2)

Dzieci

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

Sposób podawania

Produkt Onglyza może być zażywany z posiłkiem lub bez posiłku, o każdej porze dnia. W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien ją zażyć tak szybko, jak to możliwe. Nie należy zażywać podwójnej dawki tego samego dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produktu Onglyza nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy. Nie prowadzono badań nad stosowaniem saksagliptyny jednocześnie z insuliną.

Zaburzenia czynności nerek

Dane z badań klinicznych nad saksagliptyną u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek są ograniczone. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Onglyza w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Stosowanie z pochodnymi sulfonilomocznika

Jak wiadomo, stosowanie pochodnych sulfonilomocznika może powodować hipoglikemię. Dlatego, podczas jednoczesnego stosowania tych leków i produktu Onglyza może być konieczne zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

Reakcje nadwrażliwości

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

Osoby w podeszłym wieku

Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest bardzo ograniczone i dlatego należy zachować ostrożność w leczeniu tej grupy pacjentów (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Zaburzenia skóry

W badaniach nieklinicznych toksykologicznych zgłaszano wrzodziejące i martwicze zmiany skóry kończyn małych (patrz punkt 5.3). Chociaż w badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonej

częstości uszkodzeń skóry, doświadczenie kliniczne u pacjentów z powikłaniami skórnymi w przebiegu cukrzycy jest ograniczone. W raportach działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu leków z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 opisywano wysypkę. Wysypka jest także zdarzeniem niepożądanym obserwowanym po zastosowaniu produktu Onglyza (patrz punkt 4.8). Dlatego jako jeden z elementów rutynowej kontroli pacjentów z cukrzycą zaleca się kontrolę stanu skóry, w szczególności obecności zmian pęcherzowych, owrzodzeń lub wysypki.

Niewydolność serca

Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów z niewydolnością serca z grupy I-II według NYHA jest ograniczone, brak również doświadczenia z badań klinicznych z saksagliptyną u pacjentów z grupy III-IV według NYHA.

Pacjenci z zaburzeniami odporności

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

Stosowanie z lekami silnie indukującymi enzym CYP 3A4

Stosowanie leków silnie indukujących enzym CYP 3A4 takich, jak karbamazepina, deksametazon, fenobarbital, fenytoina i ryfampicyna może zmniejszać działanie hipoglikemizujące produktu Onglyza (patrz punkt 4.5).

Laktoza

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

Metabolizm saksagliptyny zachodzi przede wszystkim z udziałem cytochromu P450 3A4/5 (CYP3A4/5). W przeprowadzonych badaniach *in vitro* saksagliptyna i jej główny metabolit nie hamowały enzymów CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4, ani nie pobudzały enzymów CYP1A2, 2B6, 2C9 lub 3A4. W badaniach przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników farmakokinetyka saksagliptyny i jej głównego metabolitu nie była istotnie zmieniona przez metforminę, glibenklamid, pioglitazon, digoksynę, simwastatinę, omeprazol, leki zobojętniające lub famotydynę. Dodatkowo, saksagliptyna nie zmieniała znacząco farmakokinetyki metforminy, glibenklamidu, pioglitazonu, digoksyny, simwastatyny, diltiazemu lub ketokonazolu.

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

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

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

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i leków indukujących enzym CYP3A4/5 innych niż ryfampicyna (takich, jak karbamazepina, deksametazon, fenobarbital i fenytoina) nie było badane i może powodować zmniejszenie stężenia saksagliptyny i zwiększenie stężenia jej głównego

metabolitu. Należy uważnie kontrolować glikemię, jeśli saksagliptyna jest stosowana jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Onglyza nie wywiera istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże prowadząc pojazdy lub obsługując urządzenia mechaniczne należy wziąć pod uwagę, że podczas badań dotyczących stosowania saksagliptyny obserwowano zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W sześciu, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, przeprowadzonych w celu oceny wpływu saksagliptyny na kontrolę glikemii, zrandomizowanych było 4148 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 3021 otrzymywało produkt Onglyza.

W analizie łącznej, ogólna częstość występowania działań niepożądanych w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg była zbliżona do placebo. Przerwanie udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych było częstsze w grupie pacjentów otrzymujących saksagliptynę w dawce 5 mg w porównaniu do placebo (3,3% w porównaniu do 1,8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane (niezależnie od oceny związku przyczynowo-skutkowego przez badacza) zgłoszone u $\geq 5\%$ pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg i częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo lub zgłoszone u $\geq 2\%$ leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg i występujące $\geq 1\%$ częściej w porównaniu do placebo zostały podane w Tabeli 1.

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

Tabela 1 Działania niepożądane zgodnie z systematyką układową.

Systematyka układowa działań niepożądanych	Częstość działań niepożądanych w zależności od stosowanego sposobu leczenia			
	Leczenie saksagliptyną	Leczenie saksagliptyną i metforminą ¹	Leczenie saksagliptyną i pochodną sulfonilomocznika (glibenklamidem)	Leczenie saksagliptyną i tiazolidynidonem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zakażenia górnych dróg oddechowych	często	często	często	często
Zakażenia układu moczowego	często	często	często	często
Zakażenia błony śluzowej żołądka i jelit	często	często	często	często
Zakażenia zatok nosa	często	często	często	często
Zakażenia nosa i gardła		często ²		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Hipoglikemia			bardzo często ³	
Zaburzenia układu nerwowego				
Bóle głowy	często	często	często	często
Zaburzenia żołądka i jelit				
Wymioty	często	często	często	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Obrzęki obwodowe				często ⁴

¹Dotyczy stosowania saksagliptyny w leczeniu skojarzonym z metforminą jako dodanie do wcześniejszej terapii i w leczeniu rozpoczynającym z metforminą.

²Tylko podczas leczenia rozpoczynającego, skojarzonego.

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

⁴Wszystkie przypadki zgłoszonych obrzęków obwodowych miały łagodne do umiarkowanego nasilenie i żaden nie był przyczyną przerwania stosowania leku badanego.

Opis wybranych działań niepożądanych

Poza działaniami niepożądanymi opisanymi powyżej, zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Onglyza w porównaniu do placebo, niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego, były nadwrażliwość (0,6% vs. 0%) i wysypka (1,4% vs. 1,0%).

Zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako przynajmniej prawdopodobnie związane z lekiem i zgłoszone u przynajmniej dwóch pacjentów więcej, leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg w porównaniu do grupy kontrolnej, zależnie od sposobu stosowania, są opisane poniżej.

Stosowanie w monoterapii: zawroty głowy (często) i zmęczenie (często).

Stosowanie skojarzone z metforminą: dyspepsja (często) i bóle mięśni (często).

Stosowanie skojarzone z pochodną sulfonilomocznika (glibenklamid): zmęczenie (niezbyt często), dyslipidemia (niezbyt często) i hipertriglicerydemia (niezbyt często).

Stosowanie z metforminą, rozpoczynanie leczenia: zapalenie błony śluzowej żołądka (często), bóle stawów (niezbyt często), bóle mięśni (niezbyt często) i zaburzenia erekcji (niezbyt często).

Wyniki badań laboratoryjnych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), kod ATC: A10BH03

Mechanizm działania i skutek działania farmakodynamicznego

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

Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

W sześciu, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, przeprowadzonych w celu oceny wpływu saksagliptyny na kontrolę glikemii, było włączonych do leczenia przydzielonego w sposób losowy 4148 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 3021 otrzymywało saksagliptynę. W tych badaniach brało udział 634 pacjentów w wieku powyżej 65 lat, w tym 59 miało 75 i więcej lat. Leczenie saksagliptyną w dawce 5 mg, raz na dobę stosowaną w monoterapii, w skojarzeniu z metforminą (dołączenie do leczenia i rozpoczynanie leczenia), w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (SU), w skojarzeniu z tiazolidynodionem (patrz Tabela 2) powodowało klinicznie istotną i statystycznie znamioną poprawę wartości hemoglobiny A1c (HbA1c), stężenia glukozy na czczo (ang. FPG) i po posiłku (ang. PPG) w porównaniu do placebo. Podczas leczenia saksagliptyną nie obserwowano widocznej zmiany masy ciała. Zmniejszenie odsetka HbA1c obserwowano we wszystkich podgrupach bez względu na płeć, wiek, rasę i wartość wyjściowego wskaźnika masy ciała (ang. BMI), a większa, wyjściowa wartość HbA1c w grupie saksagliptyny była związana z większą skorygowaną średnią zmianą HbA1c w stosunku do wartości początkowych.

Saksagliptyna stosowana w monoterapii

Przeprowadzono dwa badania kliniczne, kontrolowane placebo, trwające 24 tygodnie, w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny stosowanej w monoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 2. W obu badaniach, saksagliptyna stosowana raz na dobę powodowała znaczącą poprawę wartości HbA1c.

Leczenie skojarzone, dołączenie saksagliptyny do wcześniejszej terapii metforminą

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

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

U 858 pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c 6.5%-10%), pomimo leczenia metforminą przeprowadzono 52-tygodniowe badanie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w dawce 5 mg dodanej do dotychczasowej terapii (428 pacjentów) w porównaniu do leczenia SU (glipizyd, dawka 5 mg podawana w razie potrzeby do 20 mg, średnia dawka 15 mg) dodaną do metforminy (430 pacjentów). Średnia dawka metforminy wynosiła w przybliżeniu 1900 mg w każdej badanej grupie. Po upływie 52 tygodni grupy saksagliptyny i glipizydu osiągnęły podobne, średnie redukcje w stosunku do wartości wyjściowych HbA1c w analizach zgodnych z protokołem (odpowiednio -0,7% vs. -0,8%, średnia wartość wyjściowa HbA1c 7.5% dla obu grup). Analizy zgodne z zaplanowanym leczeniem wykazały spójne wyniki. Redukcja wartości FPG była nieznacznie mniejsza w grupie saksagliptyny i w tej grupie było więcej przypadków przerwania leczenia (3.5% vs. 1.2%) z powodu braku skuteczności w pierwszych 24 tygodniach badania w oparciu o kryteria FPG. Saksagliptyna powodowała również znaczne zmniejszenie odsetka pacjentów z hipoglikemią, 3% (19 przypadków u 13 badanych) vs 36,3% (750 przypadków u 156 badanych) w przypadku glipizydu. Pacjenci leczeni saksagliptyną wykazywali znaczne zmniejszenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej w porównaniu z pacjentami otrzymującymi glipizyd (-1.1 vs. +1.1 kg).

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

U 801 pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii pomimo terapii metforminą przeprowadzono 18-tygodniowe badanie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa dołączonej saksagliptyny w dawce 5 mg (403 pacjentów) w porównaniu z leczeniem sitagliptyną w dawce 100 mg dołączoną do metforminy (398 pacjentów). Po upływie 18 tygodni zarówno w analizie pełnej populacji jak i w populacji zgodnej z protokołem stwierdzono, że saksagliptyna jest nie mniej skuteczna niż sitagliptyna

w średniej redukcji HbA_{1c} w stosunku do wartości wyjściowej. Redukcja HbA_{1c} w stosunku do wartości wyjściowej w analizie populacji zgodnej z protokołem wynosiła odpowiednio -0.5% (średnio) and -0.6% (średnio) dla saksagliptyny i sitagliptyny. W wynikach analizy całkowitej populacji badania średnia redukcja wynosiła odpowiednio -0.4% i -0.6% dla saksagliptyny i sitagliptyny, ze średnią redukcją o -0.5% dla obu grup.

Leczenie skojarzone saksagliptyną i metforminą, rozpoczęcie leczenia

Przeprowadzono 24-tygodniowe badanie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w dawce 5 mg i metforminy stosowanych łącznie jako leczenie początkowe u pacjentów wcześniej nie leczonych, z niewystarczającą nefarmakologiczną kontrolą glikemii (HbA_{1c} 8-12%). Terapia skojarzona od początku leczenia saksagliptyną w dawce 5 mg i metforminą (n=306) powodowała znaczącą poprawę odsetka HbA_{1c}, FPG i PPG w porównaniu do leczenia samą saksagliptyną (n=317) lub samą metforminą (n=313). Zmniejszenie HbA_{1c} w 24. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowych było obserwowane we wszystkich ocenianych grupach, zdefiniowanych w zależności od wyjściowych wartości HbA_{1c}, a większa redukcja była obserwowana u pacjentów z początkowymi wartościami HbA_{1c} ≥10% (patrz tabela 2). Poprawa wartości HbA_{1c}, PPG i FPG po zainicjowaniu terapii saksagliptyną w dawce 5 mg i metforminą utrzymywała się do 76. tygodnia obserwacji. Obniżenie wartości HbA_{1c} po zastosowaniu saksagliptyny w dawce 5 mg z metforminą (n=177) w porównaniu do metforminy podanej z placebo wynosiło (n=147) -0,5% w 76. tygodniu obserwacji.

Leczenie skojarzone, dołączenie saksagliptyny do wcześniejszej terapii glibenklamidem

Przeprowadzono 24-tygodniowe badanie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny i glibenklamidu stosowanych łącznie u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii (HbA_{1c} 7,5-10%), leczonych niemal maksymalną dawką samego glibenklamidu. Saksagliptyna w połączeniu ze stałą, pośrednią dawką pochodnej sulfonilomocznika (glibenklamid 7,5 mg) była porównywana do zwiększanej dawki glibenklamidu (u około 92% pacjentów w grupie otrzymującej placebo i glibenklamid dawkę dobową glibenklamidu zwiększono do maksymalnej, całkowitej dawki dobowej 15 mg). Saksagliptyna (n=250) powodowała znaczącą poprawę wartości HbA_{1c}, FPG i PPG w porównaniu do zwiększanej dawki glibenklamidu (n=264). Poprawa wartości HbA_{1c} i PPG po zastosowaniu saksagliptyny w dawce 5 mg utrzymywała się do 76. tygodnia. Obniżenie wartości HbA_{1c} po zastosowaniu saksagliptyny w dawce 5 mg (n=56) w porównaniu do glibenklamidu w indywidualnie dostosowywanych dawkach podawanego z placebo (n=27) wynosiło -0,7% w 76. tygodniu obserwacji.

Leczenie skojarzone, dołączenie saksagliptyny do wcześniejszej terapii tiazolidynedionem

Przeprowadzono 24-tygodniowe badanie, kontrolowane placebo w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny i tiazolidynedionu (TZD) stosowanych łącznie u pacjentów z nieodpowiednią kontrolą glikemii (HbA_{1c} 7-10,5%) leczonych samym TZD. Saksagliptyna (n=183) powodowała znaczącą poprawę wartości HbA_{1c}, FPG i PPG w porównaniu do placebo (n=180). Poprawa wartości HbA_{1c}, PPG i FPG po zastosowaniu saksagliptyny w dawce 5 mg utrzymywała się do 76. tygodnia. Obniżenie wartości HbA_{1c} po zastosowaniu saksagliptyny w dawce 5 mg (n=82) w porównaniu do tiazolidynedionu podawanego z placebo (n=53) wynosiło -0,9% w 76. tygodniu obserwacji.

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

	Średnie wartości początkowe HbA _{1c} (%)	Średnia zmiana ² HbA _{1c} (%) w stosunku do wartości początkowych w 24 tygodniu badania	Średnia zmiana HbA _{1c} (%) skorygowana vs placebo w 24 tygodniu badania (95% CI)
BADANIA NAD ZASTOSOWANIEM W MONOTERAPII			

Badanie CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9; -0,4) ³
Badanie CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (rano)	-0,4 (-0,7; -0,1) ⁴
(n=70)	7,9	-0,6 (wieczór)	-0,4 (-0,6; -0,1) ⁵

LECZENIE SKOJARZONE, DOŁĄCZENIE DO WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII

Badanie CV181014: dołączenie do leczenia metforminą (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) ³
Badanie CV181040: dołączenie do leczenia SU ¹ (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9; -0,6) ³
Badanie CV181013: dołączenie do leczenia TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8; -0,4) ³
Badanie CV181039: leczenie skojarzone z metforminą od początku leczenia ⁶			
Cała grupa badana (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) ⁷
Grupa z wartościami początkowymi HbA _{1c} ≥10% (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) ⁸

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

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

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

3 p<0,0001 w porównaniu do placebo.

4 p=0,0059 w porównaniu do placebo.

5 p=0,0157 w porównaniu do placebo.

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

7 Średnia zmiana HbA_{1c} jest różnicą pomiędzy wartościami dla grupy otrzymującej saksagliptynę+metforminę i samą metforminę (p<0,0001).

8 Średnia zmiana HbA_{1c} jest różnicą pomiędzy wartościami dla grupy otrzymującej saksagliptynę+metforminę i samą metforminę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

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

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

Interakcje z pokarmem

U osób zdrowych pokarm miał relatywnie niewielki wpływ na farmakokinetykę saksagliptyny.

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

Dystrybucja

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

Biotransformacja

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

Wydalanie

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

Proporcjonalność

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

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W celu oceny farmakokinetyki saksagliptyny po podaniu doustnym dawki 10 mg u pacjentów z różnymi stopniami zaburzeń czynności nerek w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek, przeprowadzono otwarte badanie kliniczne z podaniem pojedynczej dawki.

U osób z łagodnymi (> 50 do ≤ 80 ml/min), umiarkowanymi (≥ 30 ml/min do ≤ 50 ml/min) lub ciężkimi (19-30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, ekspozycja na saksagliptynę była odpowiednio 1,2-, 1,4- i 2,1-krotnie większa, a ekspozycja na BMS-510849 była odpowiednio 1,7-, 2,9- i 4,5-krotnie większa, niż u osób z prawidłową czynnością nerek (> 80 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

Po podaniu dużych dawek obserwowano wpływ na płodność samców i samic szczura i objawy działania toksycznego. Saksagliptyna w żadnej badanej dawce nie miała działania teratogenne u szczurów ani królików. Po podaniu dużych dawek u szczurów, saksagliptyna powodowała niewielkie, odwracalne opóźnienie uwapnienia (zaburzenie rozwojowe) miednicy płodów i zmniejszoną masę urodzeniową płodów (przy objawach toksycznych u matki), przy dawce NOEL 303 i 30 razy większej niż ekspozycja u ludzi odpowiednio dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu, po RHD. U królików działanie saksagliptyny było ograniczone do niewielkich zmian szkieletu płodów obserwowanych po dawkach toksycznych dla matki (NOEL 158 i 224 raza większa niż ekspozycja odpowiednio dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu, po RHD). W badaniach oceniających wpływ na rozwój pre- i postnatalny u szczurów, saksagliptyna powodowała zmniejszenie masy płodów przy dawkach toksycznych dla matki, NOEL 488 i 45 raza większej niż ekspozycja u ludzi odpowiednio dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu po RHD. Wpływ na masę nowourodzonych szczurów był obserwowany do 92 i 120 dnia po urodzeniu u samic i samców.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460i)
Kroscarmeloza sodowa (E468)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

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

Tusz:

Szelak
Indygotyna (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Alu/Alu.

Opakowanie zawierające 14, 28, 56 i 98 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji.

Opakowanie zawierające 14, 28, 56 i 98 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji, z oznaczeniem dni tygodnia.

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

EU/1/09/545/001-010

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

01/10/2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.09.2010

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