

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Onglyza 2,5 mg filmdrasjerte tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 2,5 mg saksagliptin (som hydroklorid).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 99 mg (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett)

Onglyza 2,5 mg tabletter er blekgule til lysegule, bikonvekse, runde, filmdrasjerte tabletter med ”2,5” trykket på én side og ”4214” trykket på den andre siden med blå skrift.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Onglyza er indisert til voksne pasienter ( $\geq 18$  år) med diabetes mellitus type 2 for å bedre glykemisk kontroll:

som monoterapi

- hos pasienter uten tilstrekkelig kontroll med diett og fysisk aktivitet alene og hvor metformin er uhensiktsmessig på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse

som oral kombinasjonsbehandling med

- metformin når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.
- et sulfonylureapreparat når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med sulfonylurea alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når metformin er vurdert som uhensiktsmessig behandling.
- et tiazolidindion når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med et tiazolidindion alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når et tiazolidindion er vurdert som hensiktsmessig behandling.

som oral trippelbehandling med

- metformin og et sulfonylureapreparat når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med metformin og et sulfonylureapreparat ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

som kombinasjonsbehandling med insulin (med eller uten metformin) når denne behandlingen alene sammen med diett og fysisk aktivitet, ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose Onglyza er 5 mg én gang daglig. Når Onglyza gis i kombinasjon med insulin eller et sulfonylureapreparat er det mulig at dosen av insulin eller sulfonylureapreparatet må reduseres for å senke risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4).

Sikkerhet og effekt for saksagliptin som trippelbehandling i kombinasjon med metformin og et tiazolidindion er ikke etablert.

#### Spesielle pasientgrupper

##### Eldre ( $\geq 65$ år)

Det er ikke anbefalt noen dosejustering kun basert på alder (se også pkt. 5.1 og 5.2).

##### Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon.

Dosen bør reduseres til 2,5 mg én gang daglig hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Onglyza er ikke anbefalt til pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) som krever hemodialyse (se pkt. 4.4).

Fordi dosen bør begrenses til 2.5 mg basert på nyrefunksjonen, er det anbefalt å foreta vurdering av nyrefunksjonen før behandlingsoppstart, og i samsvar med rutinebehandling bør vurderingen av nyrefunksjonen deretter gjøres periodisk (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Saksagliptin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, og anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4,4).

##### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Onglyza hos barn i aldersgruppen nyfødt til < 18 år har enda ikke blitt fastslått: Ingen data er tilgjengelige.

##### Administrasjonsmåte

Tablettene kan tas til eller utenom et måltid når som helst på dagen. Tablettene skal ikke deles eller knuses.

Dersom pasienten glemmer å ta en dose, skal dosen tas så snart pasienten husker det. Det må ikke tas dobbel dose i løpet av én dag.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller tidligere alvorlig overfølsomhetsreaksjon, inkludert anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk og angioødem, mot en dipeptidyl-peptidase-4-hemmer (DPP-4-hemmer) (se pkt. 4.4 og 4.8).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Generelt

Onglyza skal ikke brukes av pasienter med diabetes mellitus type I eller til behandling av diabetisk ketoacidose.

Onglyza er ikke en erstatning for insulin hos pasienter som må ha insulin.

#### Akutt pankreatitt

Bruk av DPP-4-hemmere har blitt assosiert med en risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Pasienter bør informeres om de karakteristiske symptomene på akutt pankreatitt: vedvarende, kraftige magesmerter. Hvis det er mistanke om pankreatitt, skal Onglyza seponeres. Ved bekreftet akutt pankreatitt skal behandling med Onglyza ikke gjenopptas. Det må utvises forsiktighet hos pasienter med tidligere pankreatitt.

Etter markedsføring av saksagliptin er det spontanrapportert om akutt pankreatitt som en bivirkning.

#### Nedsatt nyrefunksjon

En enkel dosejustering er anbefalt hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Saksagliptin er ikke anbefalt for bruk hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) som krever hemodialyse. Vurdering av nyrefunksjonen anbefales før oppstart med Onglyza, og i samsvar med rutinebehandling bør vurderingen av nyrefunksjonen deretter gjøres periodisk (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Nedsatt leverfunksjon

Saksagliptin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, og anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

#### Bruk sammen med legemidler som er kjent for å gi hypoglykemi

Sulfonylureapreparater og insulin er kjent for å forårsake hypoglykemi. Derfor kan en lavere dose sulfonylurea eller insulin være nødvendig for å redusere risiko for hypoglykemi ved bruk i kombinasjon med Onglyza.

#### Overfølsomhetsreaksjoner

Onglyza skal ikke brukes av pasienter som har hatt alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor en dipeptidyl-peptidase-4-hemmer (DPP-4-hemmer) (se pkt. 4.3).

Etter markedsføring, inkludert spontane rapporter og kliniske studier, er følgende bivirkninger rapportert ved bruk av saksagliptin: alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk og angioødem. Hvis det er mistanke om alvorlig overfølsomhetsreaksjon mot saksagliptin, skal behandling med Onglyza seponeres. Vurder om det kan være andre potensielle årsaker til bivirkningen, og start alternativ behandling av diabetes (se pkt. 4.8).

#### Hudforstyrrelser

Sårdannende og nekrotiske hudlesjoner har blitt rapportert på ekstremitetene hos aper i ikke-kliniske toksikologistudier (se pkt. 5.3). Det er ikke observert en økt forekomst av hudlesjoner i kliniske studier. I studier utført etter markedsføringstillatelse har det vært rapportert utslett i forbindelse med bruk av DPP-4-hemmere. Utslett er også rapportert som en bivirkning i forbindelse med bruk av Onglyza (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor at det undersøkes for hudforstyrrelser som blemmedannelse, sårdannelse eller utslett ved rutineoppfølging av diabetespasienter.

#### Hjertesvikt

Erfaring med pasienter med hjertesvikt NYHA klasse III-IV er fortsatt begrenset (se pkt. 5.1). SAVOR-studien viste en liten økning i antall sykehusinnleggelser på grunn av hjertesvikt hos pasienter som ble behandlet med saksagliptin sammenlignet med placebo, en årsakssammenheng er ikke bekreftet (se pkt. 5.1.). Tilleggsanalyser viste ikke ulik effekt mellom NYHA klasser. Forsiktighet bør utvises dersom Onglyza brukes hos pasienter med kjent risiko for sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt, som tidligere hjertesvikt eller moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Pasientene bør informeres om de karakteristiske symptomene på hjertesvikt, og om umiddelbart å rapportere slike symptomer.

#### Artralgi

Leddsmerter, som kan være alvorlige, er rapportert etter markedsføring av DPP4-hemmere (se pkt. 4.8). Pasienter opplevde at symptomene avtok etter seponering av legemidlet, og noen opplevde at symptomene kom tilbake ved gjenopptak av den samme eller en annen DPP4-hemmer. Forekomst av symptomer etter oppstart av legemiddelbehandling kan inntreffe akutt, eller oppstå etter lengre

behandling. Dersom en pasient har alvorlige leddsmerter bør videre legemiddelbehandling vurderes individuelt.

#### Immunsupprimerte pasienter

Immunsupprimerte pasienter, for eksempel pasienter som har gjennomgått organtransplantasjon eller pasienter med diagnosen humant immunsvikt-syndrom, har ikke blitt undersøkt i det kliniske studieprogrammet for Onglyza. Derfor er ikke sikkerhet og effekt etablert for disse pasientene.

#### Bruk sammen med potente CYP 3A4 indukere

Bruk av CYP3A4 indukere som karbamazepin, deksametason, fenobarbital, fenytoin og rifampicin kan redusere den glukosesenkende effekten av Onglyza (se pkt. 4.5).

#### Laktose

Tablettene inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Kliniske data som er beskrevet under antyder at risiko for klinisk relevante interaksjoner er lav ved samtidig bruk av andre legemidler.

Metabolismen av saksagliptin skjer primært via cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Samtidig bruk av saksagliptin og CYP3A4/5-indusere, unntatt rifampicin, (som karbamazepin, deksametason, fenobarbital og fenytoin), er ikke undersøkt og kan føre til nedsatt plasmakonsentrasjon av saksagliptin og økt konsentrasjon av saksagliptins hovedmetabolitt. Glykemisk kontroll bør evalueres nøye når saksagliptin brukes samtidig med en potent CYP3A4 induser.

Bruk av saksagliptin sammen med den moderate CYP3A4/5-hemmeren diltiazem økte  $C_{max}$  og AUC for saksagliptin med henholdsvis 63 % og 2,1 ganger, og de tilsvarende verdier for den aktive metabolitten ble redusert med henholdsvis 44 % og 34 %.

Bruk av saksagliptin sammen med den potente CYP3A4/5-hemmeren ketokonazol økte  $C_{max}$  og AUC for saksagliptin med henholdsvis 62 % og 2,5 ganger, og de tilsvarende verdier for den aktive metabolitten ble redusert med henholdsvis 95 % og 88 %.

Bruk av saksagliptin sammen med den potente CYP3A4/5-induseren rifampicin reduserte  $C_{max}$  og AUC for saksagliptin med henholdsvis 53 % og 76 %. Eksponering av den aktive metabolitten og hemming av plasma DPP-4-aktivitet over et doseintervall ble ikke påvirket av rifampicin (se pkt. 4.4).

Verken saksagliptin eller hovedmetabolitten hemmet CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4, eller induserte CYP1A2, 2B6, 2C9 eller 3A4 i *in vitro*-studier. I studier på friske frivillige ble ikke farmakokinetikken til verken saksagliptin eller hovedmetabolitten signifikant endret av metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, simvastatin, omeprazol, antacida eller famotidin. I tillegg ble ikke farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, simvastatin, virkestoffene i kombinasjons-p-piller (etinyløstradiol og norgestimat), diltiazem eller ketokonazol signifikant endret av saksagliptin.

Effekter av røyking, kosthold, naturmidler og alkohol på farmakokinetikken til saksagliptin er ikke undersøkt spesifikt.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Bruk av saksagliptin er ikke studert hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonsstoksiske effekter ved høye doser (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ikke kjent. Onglyza skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

#### Amming

Det er ikke kjent om saksagliptin utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist at saksagliptin og/eller metabolitten utskilles i melk. Risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. En avgjørelse om å slutte å amme eller seponere behandlingen må tas på grunnlag av en vurdering av fordelene av ammingen for barnet kontra fordelene av behandlingen for kvinnen.

#### Fertilitet

Effekten av saksagliptin på human fertilitet er ikke studert. Effekter på fertilitet ble observert i hannrotter og hunnrotter ved høye doser som ga synlige tegn på toksisitet (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Onglyza kan ha en ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Ved bilkjøring eller bruk av maskiner bør det tas hensyn til at svimmelhet er rapportert i studier av saksagliptin. I tillegg bør pasienter være klar over risikoen for hypoglykemi når Onglyza gis i kombinasjon med andre antidiabetiske midler som kan gi hypoglykemi (f.eks. insulin, sulfonylureapreparater).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste rapporterte bivirkningene i placebokontrollerte studier hos  $\geq 5\%$  av pasientene behandlet med Onglyza 5 mg og som forekom oftere enn hos pasienter som ble behandlet med placebo, er øvre luftveisinfeksjoner (7,7 %), urinveisinfeksjoner (6,8 %) og hodepine (6,5 %).

For å vurdere effekten av saksagliptin på glykemisk kontroll ble 4148 pasienter med diabetes mellitus type 2 randomisert i 6 dobbeltblinde, kontrollerte kliniske sikkerhets- og effektstudier. 3021 av disse pasientene fikk Onglyza. I randomiserte, kontrollerte, dobbeltblinde kliniske studier (inkludert erfaring fra utvikling og etter markedsføring) har over 17 000 pasienter med diabetes mellitus type 2 blitt behandlet med Onglyza.

I en samlet analyse av 1681 pasienter med diabetes mellitus type 2, inkludert 882 pasienter behandlet med Onglyza 5 mg, randomisert i fem dobbeltblinde, placebo-kontrollerte kliniske sikkerhets- og effektstudier utført for å evaluere saksagliptins effekt på glykemisk kontroll, var total forekomst av bivirkninger hos pasienter som ble behandlet med saksagliptin 5 mg tilsvarende som for placebo. Seponering på grunn av bivirkninger forekom hyppigere hos pasienter som fikk saksagliptin 5 mg sammenlignet med placebo (3,3 % sammenlignet med 1,8 %).

#### Bivirkningstabell

Rapporterte bivirkninger hos  $\geq 5\%$  av pasientene behandlet med saksagliptin 5 mg og som forekom oftere enn hos pasienter som ble behandlet med placebo, eller som ble rapportert hos  $\geq 2\%$  av pasientene som ble behandlet med saksagliptin 5 mg og som forekom  $\geq 1\%$  hyppigere med placebo fra den samlede analysen av fem studier på glykemisk kontroll pluss en tilleggsstudie på initial kombinasjonsbehandling med metformin med aktiv kontroll, er vist i tabell 1.

Bivirkningene er nevnt etter organklassesystem og absolutt frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) eller ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 1 Frekvens av bivirkninger etter organklassesystem fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring**

Organklassesystem Bivirkning	Frekvens av bivirkninger etter behandlingsregime				
	Saksagliptin monoterapi	Saksagliptin med metformin <sup>1</sup>	Saksagliptin med et sulfonylurea (glibenklamid)	Saksagliptin med et tiaolidindion	Saksagliptin som tillegg til metformin pluss et sulfonylurea
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>					
Øvre luftveisinfeksjoner	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige	
Urinveisinfeksjoner	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige	
Gastroenteritt	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige	
Sinusitt	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige	
Nasofaryngitt		Vanlige <sup>2</sup>			
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>					
Overfølsomhetsreaksjoner <sup>†‡</sup>	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	
Anafylaktiske reaksjoner inkludert anafylaktisk sjokk <sup>†‡</sup>	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne	
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>					
Hypoglykemi			Svært vanlige <sup>3</sup>		
Dyslipidemi			Mindre vanlige		
Hypertriglyseridemi			Mindre vanlige		
<b>Nevrologiske sykdommer</b>					
Svimmelhet	Vanlige				Vanlige
Hodepine	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige	
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>					
Magesmerter <sup>†</sup>	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige	
Diaré <sup>4</sup>	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige	
Dyspepsi		Vanlige			
Flatulens					Vanlige
Gastritt		Vanlige			
Kvalme <sup>†</sup>	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige	
Oppkast	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige	
Pankreatitt <sup>†</sup>	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	
Forstoppelse <sup>†</sup>	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>					
Utslett <sup>†</sup>	Vanlige	Vanlige	Vanlige		
Dermatitt <sup>†</sup>	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	

Organklasser Bivirkning	Frekvens av bivirkninger etter behandlingsregime				
	Pruritus <sup>†</sup>	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Urtikaria <sup>†</sup>	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	
Angioødem <sup>†‡</sup>	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne	
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>					
Artralgi <sup>*</sup>		Mindre vanlige			
Myalgi <sup>5</sup>		Vanlige			
<b>Reproduksjonssystem og brystlidelser</b>					
Erekttil dysfunksjon		Mindre vanlige			
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>					
Tretthet	Vanlige		Mindre vanlige		Vanlige
Perifert ødem				Vanlige	

<sup>1</sup>Inkluderer både saksagliptin som tilleggsbehandling til metformin og initial kombinasjonsbehandling med metformin.

<sup>2</sup>Kun i initial kombinasjonsbehandling.

<sup>3</sup>Det var ingen statistisk signifikant forskjell fra placebo. Forekomsten av bekreftet hypoglykemi var mindre vanlig for Onglyza 5 mg (0,8 %) og placebo (0,7 %).

<sup>4</sup>Insidensen av diaré var 4,1 % (36/882) i gruppen som fikk saksagliptin 5 mg, og 6,1 % (49/799) i placebogruppen.

<sup>5</sup>Som initial kombinasjonsbehandling med metformin er myalgi rapportert som mindre vanlig.

<sup>†</sup>Bivirkninger ble identifisert etter markedsføring.

<sup>‡</sup>Se pkt. 4.3 og 4.4.

\* Også rapportert ved overvåkning etter markedsføring (se pkt. 4.4).

## **Resultater fra SAVOR-studien**

SAVOR-studien inkluderte 8240 pasienter som ble behandlet med 5 mg eller 2,5 mg Onglyza én gang daglig og 8173 pasienter som fikk placebo. Samlet forekomst av bivirkninger hos Onglyzabehandlede pasienter i denne studien var sammenlignbar med placebo (henholdsvis 72,5 % versus 72,2 %).

Forekomsten av bekreftede pankreatitthendelser var 0,3 % i både Onglyzagruppen og placebogruppen i "intent-to-treat" (ITT) populasjonen.

Forekomsten av hypersensitivitetsreaksjoner var 1,1 % i både Onglyzagruppen og placebogruppen.

Samlet forekomst av rapportert hypoglykemi (loggført daglig i pasientdagbøker) var 17,1 % i Onglyzagruppen og 14,8 % i placebogruppen. Prosentandel pasienter som rapporterte hendelser av alvorlig hypoglykemi (definert som en hendelse som krevde assistanse fra en annen person) mens de ble behandlet, var høyere i saksagliptingruppen enn i placebogruppen (henholdsvis 2,1 % og 1,6 %). Den økte risikoen for total hypoglykemi og alvorlig hypoglykemi sett i saksagliptingruppen forekom hovedsakelig hos pasienter som ble behandlet med SU ved baseline og ikke hos pasienter som fikk monoterapi med insulin eller metformin ved baseline. Den økte risikoen for total og alvorlig hypoglykemi ble hovedsakelig sett hos pasienter med A1C < 7 % ved baseline.

Reduserte lymfocytall ble rapportert hos 0,5 % av pasientene i Onglyzagruppen og hos 0,4 % av pasientene i placebogruppen.



Sykehusinnleggelseser pga. hjertesvikt forekom hyppigere i saksagliptingruppen (3,5 %) sammenlignet med placebogruppen (2,8 %), med nominell statistisk signifikans i favør av placebo [HR = 1,27; 95 % KI 1,07, 1,51); P = 0,007]. Se også pkt. 5.1.

### Beskrivelse av enkelte bivirkninger

#### Hypoglykemi

Hypoglykemiske bivirkninger var basert på alle rapportene om hypoglykemi. Det var ikke obligatorisk med et samtidig mål av glukosen.

Ved bruk som kombinasjonsbehandling med metformin og et sulfonylureapreparat var total insidens av rapportert hypoglykemi 10,1 % for Onglyza 5 mg og 6,3 % for placebo.

Ved bruk som tillegg til insulin (med eller uten metformin) var total insidens av rapportert hypoglykemi 18,4 % for Onglyza 5 mg og 19,9 % for placebo.

#### Undersøkelser

I de kliniske studiene var forekomsten av laboratoriemålte bivirkninger lik hos pasienter som ble behandlet med saksagliptin 5 mg sammenlignet med pasienter som ble behandlet med placebo. En mindre nedgang i antall lymfocytter ble observert. I en placebokontrollert, samlet analyse ble det observert en gjennomsnittlig nedgang på ca. 100 celler/mikroliter fra baseline, hvor gjennomsnittlig absolutt lymfocytall var ca. 2200 celler/mikroliter, sammenlignet med placebo. Gjennomsnittlig antall lymfocytter forble stabilt ved daglig dosering i opptil 102 uker. Nedgang i antall lymfocytter ble ikke assosiert med klinisk relevante bivirkninger. Den kliniske signifikansen av denne nedgangen i antall lymfocytter sammenlignet med placebo er ikke kjent.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Onglyza hadde ingen kliniske relevante effekter på QTc-intervall eller hjerterytme ved perorale doser opptil 400 mg daglig i 2 uker (80 ganger den høyeste anbefalte dosen). Ved overdose skal hensiktsmessig støttebehandling initieres basert på pasientens kliniske tilstand. Saksagliptin og hovedmetabolitten kan fjernes ved hemodialyse (23 % av dosen fjernes i løpet av 4 timer).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling. Dipeptidylpeptidase-4- (DPP-4-) hemmer, ATC- kode: A10B H03

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Saksagliptin er en høypotent (Ki: 1,3 nM), selektiv, reversibel, kompetitiv DPP-4-hemmer. Hos pasienter med type 2 diabetes, førte administrasjon av saksagliptin til hemming av DPP-4 enzymaktiviteten i en 24-timers periode. Etter oral glukosebelastning resulterte denne DPP-4-hemmingen i en 2-3 ganger økning i sirkulerende nivåer av aktive inkretinhormoner, inkludert glukagon-lignende peptid 1 (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotrop polypeptid (GIP), senkning av glukagonkonsentrasjon og økt respons fra glukoseavhengige beta-celler, med høyere C-peptid- og insulin konsentrasjoner som resultat. Økning i insulin fra beta-celler i pankreas og senkning av glukagon fra alfa-celler i pankreas var assosiert med lavere fastende glukosekonsentrasjoner og redusert glukoseutslag etter en oral glukosebelastning eller et måltid. Saksagliptin forbedrer glykemisk

kontroll ved å redusere fastende og postprandiale glukosekonsentrasjoner hos pasienter med type 2 diabetes.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

I randomiserte, kontrollerte, dobbeltblinde kliniske studier (inkludert erfaring fra utvikling og etter markedsføring) har over 17 000 pasienter med diabetes mellitus type 2 blitt behandlet med saksagliptin.

#### Glykemisk kontroll

Totalt 4148 pasienter med diabetes mellitus type 2, inkludert 3021 pasienter behandlet med saksagliptin, ble randomisert til 6 dobbeltblinde, kontrollerte kliniske sikkerhets- og effektstudier for å vurdere effekten av saksagliptin på glykemisk kontroll. Behandling med saksagliptin 5 mg én gang daglig ga klinisk relevante og statistisk signifikante forbedringer i hemoglobin A1c (HbA1c), fastende plasmaglukose (FPG) og postprandial glukose (PPG) sammenlignet med placebo som monoterapi, i kombinasjon med metformin (initial- eller tilleggsbehandling), i kombinasjon med et sulfonylureapreparat og i kombinasjon med et tiazolidindion (se tabell 2). Det var ingen tydelige endringer i kroppsvekt assosiert med saksagliptin. Reduksjoner i HbA1c ble observert i alle subgrupper uavhengig av kjønn, alder, rase, og baseline kropps masseindeks (BMI). Høyere HbA1c ved baseline var assosiert med en gjennomsnittlig større endring fra baseline med saksagliptin.

#### Saksagliptin som monoterapi

To dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 24-ukers varighet, ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av saksagliptin monoterapi hos pasienter med type 2 diabetes. I begge studier ga saksagliptin én gang daglig signifikant bedring i HbA1c (se tabell 3). Funnene i disse studiene ble bekreftet med to påfølgende 24- ukers regionale (asiatiske) monoterapistudier hvor saksagliptin 5 mg ble sammenlignet med placebo.

#### Saksagliptin som tilleggsbehandling til metformin

En 24-ukers placebokontrollert studie på tilleggsbehandling til metformin, ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av saksagliptin i kombinasjon med metformin hos pasienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c 7-10 %) med metformin alene. Saksagliptin (n=186) ga signifikant forbedring i HbA1c, FPG og PPG sammenlignet med placebo (n=175). Forbedring av HbA1c, PPG og FPG etter behandling med saksagliptin 5 mg + metformin vedvarte frem til uke 102. Endringen i HbA1c for saksagliptin 5 mg + metformin (n=31) sammenlignet med placebo + metformin (n=15) var -0,8 % i uke 102.

#### Saksagliptin som tilleggsbehandling til metformin sammenlignet med SU som tilleggsbehandling til metformin

En 52-ukers studie ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av saksagliptin 5 mg i kombinasjon med metformin (428 pasienter) sammenlignet med et sulfonylureapreparat (glipizid, 5 mg titrert etter behov til 20 mg, gjennomsnittsdose 15 mg) i kombinasjon med metformin (430 pasienter) hos 858 pasienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c 6,5 %-10 %), som bare fikk metformin. Gjennomsnittlig metformindose var ca. 1900 mg i begge behandlingsgrupper. Etter 52 uker hadde saksagliptin- og glipizid-gruppene tilsvarende gjennomsnittsreduksjon i HbA1c fra baseline i per-protokoll-analysen (henholdsvis -0,7 % mot -0,8 %, gjennomsnittlig HbA1c baseline var 7,5 % i begge gruppene). "Intent-to-treat"-analysen viste tilsvarende resultater. Reduksjonen i FPG var noe lavere i saksagliptin-gruppen, og det var flere behandlingsavbrudd (3,5 % mot 1,2 %) på grunn av manglende effekt ut fra FPG-kriterier i de første 24 ukene av studien. Saksagliptin resulterte også i et betydelig lavere antall pasienter med hypoglykemi, 3 % (19 tilfeller hos 13 pasienter) mot 36,3 % (750 tilfeller hos 156 pasienter) for glipizid. Pasienter som ble behandlet med saksagliptin viste signifikant redusert kroppsvekt fra baseline sammenlignet med vektøkning hos pasienter som fikk glipizid (-1,1 mot +1,1 kg).

#### Saksagliptin som tilleggsbehandling til metformin sammenlignet med sitagliptin som tilleggsbehandling til metformin

En 18-ukers studie ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av saksagliptin 5 mg i kombinasjon med metformin (403 pasienter) sammenlignet med sitagliptin 100 mg i kombinasjon med metformin

(398 pasienter) hos 801 pasienter med inadekvat glykemisk kontroll, som bare fikk metformin. Etter 18 uker hadde saksagliptin og sitagliptin tilsvarende gjennomsnittsreduksjon i HbA1c fra baseline både i per-protokoll-analysen og samlet for analysesettene. Reduksjonen i HbA1c fra baseline for henholdsvis saxagliptin og sitagliptin i den primære per-protokoll-analysen var -0,5 % (gjennomsnittlig og median) og -0,6 % (gjennomsnittlig og median). I det samlede kontrollanalysesettet var gjennomsnittlig reduksjon henholdsvis -0,4 % og -0,6 % for saxagliptin og sitagliptin, med median reduksjon på -0,5 % for begge grupper.

#### Saksagliptin i kombinasjon med metformin som initial behandling

En 24-ukers studie ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av saksagliptin 5 mg i kombinasjon med metformin som initial kombinasjonsbehandling til behandlingsnaive pasienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c 8-12 %). Saksagliptin 5 mg + metformin (n=306) som initial kombinasjonsbehandling ga signifikant forbedring av HbA1c, FPG og PPG sammenlignet med saksagliptin (n=317) eller metformin (n=313) som initial monoterapi. Reduksjoner i HbA1c fra baseline til uke 24 ble sett i alle evaluerte subgrupper, som ble definert ut ifra baseline HbA1c. Større reduksjon ble sett hos pasienter med baseline HbA1c  $\geq 10$  % (se tabell 3). Forbedring av HbA1c, PPG og FPG etter initialbehandling med saksagliptin 5 mg + metformin vedvarte frem til uke 76. Endringen i HbA1c for saksagliptin 5 mg + metformin (n=177) sammenlignet med metformin + placebo (n=147) var -0,5 % i uke 76.

#### Saksagliptin som tilleggsbehandling til glibenklamid

En 24-ukers placebokontrollert studie på tilleggsbehandling ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av saksagliptin i kombinasjon med glibenklamid hos pasienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c 7,5-10 %) med en submaksimal dose glibenklamid alene ved inklusjon. Saksagliptin i kombinasjon med en fast middels høy dose av et sulfonylureapreparat (glibenklamid 7,5 mg) ble sammenlignet med opptitrering til en høyere dose glibenklamid (ca. 92 % av pasientene i placebo + glibenklamidgruppen ble opptitrert til en endelig daglig dose på 15 mg). Saksagliptin (n=250) ga signifikant forbedring av HbA1c, FPG og PPG sammenlignet med titrering til en høyere dose glibenklamid (n=264). Forbedring av HbA1c og PPG etter behandling med saksagliptin 5 mg vedvarte frem til uke 76. Endringen i HbA1c for saksagliptin 5 mg (n=56) sammenlignet med opptitrert glibenklamid + placebo (n=27) var -0,7 % i uke 76.

#### Saksagliptin som kombinert tilleggsbehandling med insulin (med eller uten metformin)

Totalt 455 pasienter med type 2 diabetes deltok i en 24 ukers randomisert, dobbelt-blind, placebokontrollert studie for å evaluere effekten og sikkerheten av saksagliptin i kombinasjon med en stabil dose med insulin (baselinegjennomsnitt: 54,2 enheter) hos pasienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c  $\geq 7,5$  % og  $\leq 11$  %) på insulin alene (n=141) eller på insulin i kombinasjon med en stabil dose metformin (n=314). Saksagliptin 5 mg i tillegg til insulin med eller uten metformin ga signifikante forbedringer etter 24 uker i HbA1c og PPG sammenliknet med placebo i tillegg til insulin med eller uten metformin. Liknende HbA1c-reduksjoner versus placebo ble oppnådd hos pasienter som fikk saksagliptin 5 mg i tillegg til insulin uten hensyn til metformin-bruk (-0,4 % for begge undergrupper). Forbedringer fra baseline for HbA1c var langvarig ved saksagliptin-tillegg til insulin gruppen sammenliknet med placebo-tillegg til insulin gruppen med eller uten metformin ved uke 52. HbA1c-forandringen for saksagliptin-gruppen (n=244) sammenliknet med placebo (n=124) var -0,4 % ved uke 52.

#### Saksagliptin som tilleggsbehandling til tiazolidindion

En placebokontrollert studie med 24-ukers varighet ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av saksagliptin i kombinasjon med et tiazolidindion (TZD) hos pasienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c 7-10,5 %) på TZD alene. Saksagliptin (n=183) ga signifikant forbedring i HbA1c, FPG og PPG sammenlignet med placebo (n=180). Forbedring av HbA1c, PPG og FPG etter behandling med saksagliptin 5 mg vedvarte frem til uke 76. Endringen i HbA1c for saksagliptin 5 mg (n=82) sammenlignet med TZD + placebo (n=53) var -0,9 % i uke 76.

#### Saksagliptin som kombinasjonsbehandling med metformin og et sulfonylureapreparat

Totalt 257 pasienter med type 2 diabetes deltok i en 24 ukers randomisert, dobbelt-blind, placebokontrollert studie for å evaluere effekt og sikkerhet av saksagliptin (5 mg én gang daglig) i

kombinasjon med metformin og et sulfonylureapreparat (SU) hos pasienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c  $\geq 7\%$  og  $\leq 10\%$ ). Saksagliptin (n=127) ga signifikant forbedring i HbA1c og PPG sammenlignet med placebo (n=128). Endringen i HbA1c for saksagliptin sammenlignet med placebo var -0,7 % ved uke 24.

#### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

En 12-ukers, multisenter, randomisert, dobbelt blind, placebokontrollert studie ble utført for å vurdere behandlingseffekten av 2,5 mg saksagliptin gitt én gang daglig sammenlignet med placebo hos 170 pasienter (85 pasienter med saksagliptin og 85 med placebo) med type 2 diabetes (HbA1c 7,0-11 %) og nedsatt nyrefunksjon (moderat [n=90], alvorlig [n=41]; eller ESRD [n=39]). I denne studien fikk 98,2 % av pasientene andre antihyperglykemiske behandlinger (75,3 % med insulin og 31,2 % med oral antihyperglykemisk behandling; noen fikk begge). Saksagliptin nedsatte signifikant HbA1c sammenlignet med placebo. Endringen i HbA1c med saksagliptin var -0,9 % i uke 12 (endring i HbA1c på -0,4 % med placebo). Bedring av HbA1c etter behandling med 2,5 mg saksagliptin ble opprettholdt opptil 52 uker. Imidlertid var antall pasienter som fullførte 52 uker uten modifisering av annen antihyperglykemisk behandling lav (26 personer i saksagliptin-gruppen mot 34 personer i placebogruppen). Antall tilfeller av bekreftet hypoglykemiske hendelser var noe høyere i saksagliptin-gruppen (9,4 %) mot placebogruppen (4,7 %) selv om antall personer med en hypoglykemisk hendelse ikke var forskjellig for de to behandlingsgruppene. Det var ingen bivirkning på nyrefunksjonen bestemt ved estimering av glomerulær filtrasjonshastighet eller CrCl i uke 12 og uke 52.

**Tabell 2 Nøkkresultater for effekt av Onglyza 5 mg daglig i placebokontrollerte monoterapistudier og som tilleggsbehandling i kombinasjonsstudier**

	Gjenno msnittli g baseline HbA1c (%)	Gjennomsnittlig endring <sup>2</sup> fra baseline HbA1c (%) ved uke 24	Placebo-korrigert gjennomsnittlig endring i HbA1c (%) ved uke 24 (95 % KI)
<b>MONOTERAPISTUDIER</b>			
• Studie CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9, -0,4) <sup>3</sup>
• Studie CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (morgen)	-0,4 (-0,7, -0,1) <sup>4</sup>
(n=70)	7,9	-0,6 (kveld)	-0,4 (-0,6, -0,1) <sup>5</sup>
<b>STUDIER PÅ TILLEGGS-/ KOMBINASJONSBEHANDLING</b>			
• Studie CV181014: tilleggsbehandling til metformin (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) <sup>3</sup>
• Studie CV181040: tilleggsbehandling til SU <sup>1</sup> (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9, -0,6) <sup>3</sup>
• Studie D1680L00006: tilleggsbehandling til metformin og SU (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9, -0,5) <sup>3</sup>
• Studie CV181013: tilleggsbehandling til TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8, -0,4) <sup>3</sup>
• Studie CV181039: initial kombinasjon med metformin <sup>6</sup>			
Samlet populasjon (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) <sup>7</sup>
Baseline HbA1c $\geq 10\%$ stratum (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) <sup>8</sup>
• Studie CV181057: tillegg til insulin (+/-metformin)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) <sup>3</sup>
Total populasjon (n=300)			

n=Randomiserte pasienter (primær effekt-“intention-to-treat” analyse) med tilgjengelige data.

<sup>1</sup>Placebogruppen ble opptriert med glibenklamid fra 7,5 til 15 mg total daglig dose.

<sup>2</sup>Gjennomsnittlig endring fra baseline justert for baseline verdi (ANCOVA).

<sup>3</sup> p<0,0001 sammenlignet med placebo.

<sup>4</sup> p=0,0059 sammenlignet med placebo.

<sup>5</sup> p=0,0157 sammenlignet med placebo.

<sup>6</sup> Metformin ble opptitret fra 500 til 2000 mg per dag avhengig av toleranse.

<sup>7</sup> Gjennomsnittlig endring i HbA1c er differansen mellom saksagliptin+metformin-gruppen og gruppen som fikk metformin alene (p<0,0001).

<sup>8</sup> Gjennomsnittlig endring i HbA1c er differansen mellom saksagliptin+metformin-gruppen og gruppen som fikk metformin alene.

### Saksagliptin vurdering av vaskulære resultater registrert hos pasienter med diabetes mellitus – trombolyse ved hjerteinfarkt (SAVOR) studien

SAVOR var en studie på kardiovaskulære effekter med 16 492 pasienter med HbA1c  $\geq$  6,5 % og < 12 % (12 959 med etablert kardiovaskulær sykdom, 3533 med kun multiple risikofaktorer) som ble randomisert til å få saksagliptin (n=8280) eller placebo (n=8212) i tillegg til regionale standardbehandlinger av HbA1c og kardiovaskulære risikofaktorer. Studiepopulasjonen bestod av de  $\geq$  65 år (n=8561) og  $\geq$  75 år (n=2330), med normal eller mildt nedsatt nyrefunksjon (n=13 916) i tillegg til moderat (n=2240) eller alvorlig (n=336) nedsatt nyrefunksjon.

Det primære sikkerhets- (noninferiority) og effektsendepunktet (superiority) var et sammensatt endepunkt som bestod at tid-til-første forekomst av en av de følgende alvorlige kardiovaskulære hendelsene (MACE): kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt eller ikke-fatal iskemisk slag.

Etter en oppfølging som varte i gjennomsnitt i 2 år nådde studien det primære sikkerhetsendepunktet som viste at saksagliptin ikke øker den kardiovaskulære risikoen hos pasienter med diabetes mellitus type 2 sammenlignet med placebo når det legges til allerede eksisterende behandling.

Det ble ikke observert noen fordeler med hensyn til MACE eller mortalitet uansett årsak.

**Tabell 3: Primære og sekundære kliniske endepunkter for behandlingsgruppene i SAVOR-studien\***

Endepunkt	Saksagliptin (N=8280)		Placebo (N=8212)		Hazard Ratio (95 % KI) <sup>†</sup>
	Pasienter med hendelser n (%)	Hendelsesrate per 100 pasientår	Pasienter med hendelser n (%)	Hendelsesrate per 100 pasientår	
Primært sammensatt endepunkt: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) <sup>‡,§,#</sup>
Sekundært sammensatt endepunkt: MACE pluss	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) <sup>¶</sup>
Mortalitet, alle årsaker	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) <sup>¶</sup>

\* Intent-to-treat populasjon

<sup>†</sup> Hazard ratio justert for baseline nyrefunksjonskategori og baseline risikokategori for kardiovaskulær sykdom.

<sup>‡</sup> p-verdi < 0,001 for noninferiority (basert på HR < 1,3) sammenlignet med placebo.

<sup>§</sup> p-verdi = 0,99 for superiority (basert på HR < 1,0) sammenlignet med placebo.

<sup>#</sup> hendelser akkumulerte konsekvent over tid og hendelsesraten for Onglyza og placebo avvek ikke merkbart over tid.

<sup>¶</sup> Signifikans ikke testet.

En komponent av det sekundære sammensatte endepunktet, sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt, forekom med en høyere rate i saksagliptingruppen (3,5 %) sammenlignet med placebogruppen (2,8 %), med nominell statistisk signifikans (dvs. uten justering for testing av multiple endepunkt) til fordel for placebo [HR = 1,27; (95 % KI 1,07, 1,51); P = 0,007]. Klinisk relevante faktorer som kunne forutsi økt relativ risiko ved saksagliptinbehandling kunne ikke identifiseres med sikkerhet. Pasienter

med en høyere risiko for sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt, uavhengig av hvilken behandling de sto på, kunne identifiseres basert på kjente risikofaktorer for hjertesvikt, som baseline anamnese med hjertesvikt eller nedsatt nyrefunksjon. Pasienter som fikk saksagliptin og som hadde hjertesvikt eller nedsatt nyrefunksjon i anamnesen ved baseline, hadde imidlertid ingen økt risiko for de primære eller sekundære sammensatte endepunktene eller mortalitet av alle årsaker i forhold til placebo.

Et annet sekundært endepunkt, mortalitet uansett årsak, forekom med en rate på 5,1 % i saksagliptingruppen og 4,6 % i placebogrupper (se tabell 3). Forekomsten av kardiovaskulær død var lik i de ulike behandlingsgruppene. Det var en numerisk forskjell i forekomst av ikke-kardiovaskulær død, med flere hendelser med saksagliptin (1,8 %) enn med placebo (1,4 %) [HR = 1,27; (95 % KI 1,00, 1,62); P = 0,051].

A1C var lavere med saksagliptin sammenlignet med placebo i en eksploratorisk analyse.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Onglyza i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av type 2 diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

### Eldre populasjon

I SAVOR-studiens subgrupper over 65 år og over 75 år, var effekt og sikkerhet i overensstemmelse med den samlede studiepopulasjonen.

GENERATION var en 52 ukers studie på glykemisk kontroll hos 720 eldre pasienter, gjennomsnittlig alder var 72,6 år; 433 pasienter (60, 1 %) var < 75 år og 287 pasienter (39,9 %) var ≥ 75 år. Primærendepunktet var andelen pasienter som nådde HbA1c < 7 % uten bekreftet eller alvorlig hypoglykemi. Det så ikke ut til å være en prosentvis forskjell i respondere: saksagliptin 37,9 % (saksagliptin) og 38,2 % (glimepirid) oppnådde det primære endepunktet. En mindre andel pasienter i saksagliptingruppen (44,7 %) sammenlignet med glimepiridgruppen (54,7 %) oppnådde HbA1c-målet på 7 %. En mindre andel pasienter i saksagliptingruppen (1,1 %) sammenlignet med glimepiridgruppen (15,3 %) opplevde en bekreftet eller alvorlig hypoglykemisk hendelse.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Farmakokinetikken til saksagliptin og hovedmetabolitten er tilsvarende hos friske frivillige og hos pasienter med type 2 diabetes.

### Absorpsjon

Saksagliptin ble hurtig absorbert etter oral administrasjon i fastende tilstand. Maksimal plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) av saksagliptin og hovedmetabolitt ble nådd i løpet av henholdsvis 2 og 4 timer ( $T_{max}$ ).  $C_{max}$  og AUC for saksagliptin og hovedmetabolitten økte proporsjonalt med økning i saksagliptindose, og denne doseproposjonaliteten ble sett ved doser opp til 400 mg. Etter en oral enkelt dose på 5 mg saksagliptin til friske frivillige var gjennomsnittlig plasma AUC for saksagliptin og hovedmetabolitten henholdsvis 78 ng·t/ml og 214 ng·t/ml. Tilsvarende verdier for plasma  $C_{max}$  var henholdsvis 24 ng/ml og 47 ng/ml. Koeffisienten for intraindividuelle variasjoner av saksagliptin  $C_{max}$  og AUC var mindre enn 12 %.

Hemming av DPP-4-aktivitet i plasma med saksagliptin i minst 24 timer etter oral administrering av saksagliptin skyldes høy potens, høy affinitet og forlenget binding til bindingsstedet.

### Interaksjon med mat

Mat har relativt moderat effekt på farmakokinetikken til saksagliptin hos friske frivillige. Administrasjon sammen med mat (et fettriikt måltid) medførte ingen endring av  $C_{max}$  for saksagliptin, men en 27 % økning i AUC sammenlignet med fastende tilstand. Tiden for å nå  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) for

saksagliptin økte med ca. 0,5 timer med mat, sammenlignet med fastende tilstand. Endringene anses ikke som klinisk relevante.

### Distribusjon

Proteinbindingen av saksagliptin og hovedmetabolitten i humant serum in vitro er negligierbar. Endringer i blodproteinnivåer ved forskjellige sykdomstilstander (f.eks. nedsatt nyre- eller leverfunksjon) forventes derfor ikke å endre fordelingen av saksagliptin.

### Biotransformasjon

Biotransformasjon av saksagliptin skjer primært via cytokrom P450 3A4/5 (CYP 3A4/5). Hovedmetabolitten av saksagliptin er også en selektiv, reversibel, kompetitiv DPP-4-hemmer, som er halvparten så potent som saksagliptin.

### Eliminasjon

Gjennomsnittlig terminal halveringstid ( $t_{1/2}$ ) for saksagliptin og hovedmetabolitten i plasma er henholdsvis 2,5 og 3,1 timer, og gjennomsnittlig  $t_{1/2}$  for DPP-4-hemming i plasma var 26,9 timer. Saksagliptin elimineres både via nyrer og lever. Etter en enkelt dose med 50 mg av  $^{14}\text{C}$ -saksagliptin ble 24 %, 36 % og 75 % av dosen utskilt i urin som henholdsvis saksagliptin, hovedmetabolitten og total radioaktivitet. Gjennomsnittlig nyreclearance av saksagliptin ( $\sim 230$  ml/min) var større enn den gjennomsnittlige estimerte glomerulære filtrasjonsraten ( $\sim 120$  ml/min), noe som tyder på delvis aktiv nyreutskillelse. For hovedmetabolitten var nyreclearanceverdiene sammenlignbare med estimert glomerulær filtrasjonsrate. Totalt 22 % av administrert radioaktivitet ble gjenfunnet i feces. Dette representerer den fraksjonen av saksagliptindosen som utskilles i galle og/eller som uabsorbert legemiddel fra gastrointestinaltraktus.

### Linearitet

$C_{\max}$  og AUC for saksagliptin og hovedmetabolitten økte proporsjonalt med saksagliptindosen. Det ble ikke observert vesentlig akkumulering verken av saksagliptin eller hovedmetabolitten på noe dosenivå ved gjentatt dosering én gang daglig. Utskillelsen av saksagliptin og hovedmetabolitten var tilsynelatende ikke dose- eller tidsavhengig i løpet av en 14 dagers periode når saksagliptin ble gitt én gang daglig i doser fra 2,5 mg til 400 mg.

### Spesielle pasientgrupper

#### Nedsatt nyrefunksjon

En åpen enkeltdosestudie ble utført for å evaluere farmakokinetikken til en 10 mg oral dose saksagliptin hos individer med varierende grad av kronisk nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med individer med normal nyrefunksjon. Studien omfattet pasienter med nedsatt nyrefunksjon klassifisert på grunnlag av kreatininclearance (basert på Cockcroft-Gault formelen) som mild ( $>50$  til  $\leq 80$  ml/min), moderat ( $\geq 30$  til  $\leq 50$  ml/min) eller alvorlig ( $<30$  ml/min) samt pasienter med ESRD med hemodialyse.

Graden av nedsatt nyrefunksjon innvirket ikke på  $C_{\max}$  for saksagliptin eller dens hovedmetabolitt. Hos personer med mildt nedsatt nyrefunksjon var de gjennomsnittlige AUC-verdiene for saksagliptin og dens hovedmetabolitt henholdsvis 1,2 og 1,7 ganger høyere enn gjennomsnittlige AUC-verdier hos pasienter med normal nyrefunksjon. På grunn av at økninger i denne størrelsesorden ikke er klinisk relevante, er dosejustering hos pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon ikke anbefalt. Hos personer med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller personer med ESRD med hemodialyse var AUC-verdiene for saksagliptin og dens hovedmetabolitt opptil henholdsvis 2,1 og 4,5 ganger høyere enn AUC-verdiene hos pasienter med normal nyrefunksjon. Dosen Onglyza bør reduseres til 2,5 mg én gang daglig hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild (Child-Pugh grad A), moderat (Child-Pugh grad B) eller alvorlig (Child-Pugh grad C) nedsatt leverfunksjon var eksponeringen for saksagliptin henholdsvis 1,1, 1,4 og 1,8 ganger høyere, og eksponeringen for BMS-510849 henholdsvis 22 %, 7 % og 33 % lavere enn hos friske personer.

### Eldre ( $\geq 65$ år)

AUC for saksagliptin var omtrent 60 % høyere for eldre (65-80 år) enn unge pasienter (18-40 år). Dette anses ikke som klinisk relevant. Dosejustering av Onglyza basert kun på alder anbefales derfor ikke.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Hos cynomolgusaper ga saksagliptin reversible hudlesjoner (skabb, sårddannelser og nekrose) i ekstremiteter (hale, fingre, tær, skrotum og/eller nese) ved doser  $\geq 3$  mg/kg/dag. Nivået uten effekt ("no-observed-effect-level", NOEL) for hudlesjonene er 1 og 2 ganger human eksponering for henholdsvis saksagliptin og hovedmetabolitten ved den anbefalte humane døgndose (AHD) på 5 mg.

Den kliniske relevansen av hudlesjonene er ikke kjent, og klinisk korrelasjon til hudlesjonene hos aper har ikke blitt sett i kliniske studier med saksagliptin.

Immunrelaterte funn av minimal, ikke-progressiv lymfoid hyperplasi i milt, lymfeknuter og beinmarg uten uønskede ettervirkninger har blitt rapportert i alle arter ved eksponering fra 7 ganger AHD.

Saksagliptin ga gastrointestinal toksisitet i hunder, inkludert blodig/slimete avføring og enteropati ved høyere doser. NOEL var 4 og 2 ganger human eksponering for henholdsvis saksagliptin og hovedmetabolitten ved AHD.

Saksagliptin var ikke gentoksisk i et standard batteri av in vitro og in vivo gentoksisitetstester. Karsinogent potensiale ble ikke observert i 2-årige karsinogenitetstester med mus og rotter.

Effekter på fertilitet ble sett i hannrotter og hunnrotter ved høye doser som ga synlige tegn på toksisitet. Saksagliptin var ikke teratogent ved noen av de evaluerte dosene i rotter eller kaniner. Hos rotter forårsaket høye doser saksagliptin redusert forbenning (en forsinkelse i utviklingen) av bekken hos foster og lavere fostervekt (ved maternal toksisitet), med NOEL 303 og 30 ganger human eksponering for henholdsvis saksagliptin og hovedmetabolitten ved AHD. Hos kaniner var effektene av saksagliptin begrenset til mindre skjelettvariasjoner, kun sett ved maternalt toksiske doser (NOEL 158 og 224 ganger human eksponering for henholdsvis saksagliptin og hovedmetabolitten ved AHD). I en pre- og postnatal utviklingsstudie i rotter forårsaket saksagliptin lavere vekt hos avkommet ved maternalt toksiske doser, med NOEL 488 og 45 ganger human eksponering for henholdsvis saksagliptin og hovedmetabolitten ved AHD. Effekt på avkommets kroppsvekt vedvarte frem til postnatal dag 92 og 120 hos henholdsvis hunnrotter og hannrotter.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettens kjerne

Laktosemonohydrat  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460i)  
Krysskarmelosenatrium (E468)  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Polyvinylalkohol  
Makrogol/3350  
Titandioksid (E171)  
Talkum (E553b)  
Gul jernoksid (E172)

#### Utskriftsblekk

Skjellakk



Indigokarminaluminiumslakk (E132)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Alu/Alu blistere.

Pakningsstørrelser på 14, 28, og 98 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte kalenderblistere.

Pakningsstørrelser på 30x1 og 90x1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/545/011-015

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 01. oktober 2009

Dato for siste fornyelse: 18. juli 2014

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Onglyza 5 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 5 mg saksagliptin (som hydroklorid).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 99 mg (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett)

Onglyza 5 mg tabletter er rosa, bikonveks, rund, filmdrasjert tablett med "5" trykket på én side og "4215" trykket på den andre siden med blå skrift.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Onglyza er indisert til voksne pasienter ( $\geq 18$  år) med diabetes mellitus type 2 for å bedre glykemisk kontroll:

som monoterapi

- hos pasienter uten tilstrekkelig kontroll med diett og fysisk aktivitet alene og hvor metformin er uhensiktsmessig på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse

som oral kombinasjonsbehandling med

- metformin når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.
- et sulfonylureapreparat når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med sulfonylurea alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når metformin er vurdert som uhensiktsmessig behandling.
- et tiazolidindion når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med et tiazolidindion alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når et tiazolidindion er vurdert som hensiktsmessig behandling.

som oral trippelbehandling med

- metformin og et sulfonylureapreparat når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med metformin og et sulfonylureapreparat ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

som kombinasjonsbehandling med insulin (med eller uten metformin) når denne behandlingen alene sammen med diett og fysisk aktivitet, ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose Onglyza er 5 mg én gang daglig. Når Onglyza gis i kombinasjon med insulin eller et sulfonylureapreparat er det mulig at dosen av insulin eller sulfonylureapreparatet må reduseres for å senke risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4).

Sikkerhet og effekt for saksagliptin som trippelbehandling i kombinasjon med metformin og et tiazolidindion er ikke etablert.

#### Spesielle pasientgrupper

##### Eldre ( $\geq 65$ år)

Det er ikke anbefalt noen dosejustering kun basert på alder (se også pkt. 5.1 og 5.2).

##### Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon.

Dosen bør reduseres til 2,5 mg én gang daglig hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Onglyza er ikke anbefalt til pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) som krever hemodialyse (se pkt. 4.4).

Fordi dosen bør begrenses til 2.5 mg basert på nyrefunksjonen er det anbefalt å foreta vurdering av nyrefunksjonen før behandlingsoppstart, og i samsvar med rutinebehandling bør vurderingen av nyrefunksjonen deretter gjøres periodisk (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Saksagliptin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, og anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

##### Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Onglyza hos barn i aldersgruppen nyfødt til < 18 år har enda ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

##### Administrasjonsmåte

Tablettene kan tas til eller utenom et måltid når som helst på dagen. Tablettene skal ikke deles eller knuses.

Dersom pasienten glemmer å ta en dose, skal dosen tas så snart pasienten husker det. Det må ikke tas dobbel dose i løpet av én dag.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller tidligere alvorlig overfølsomhetsreaksjon, inkludert anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk og angioødem, mot en dipeptidyl-peptidase-4-hemmer (DPP4-hemmer) (se pkt. 4.4 og 4.8).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Generelt

Onglyza skal ikke brukes av pasienter med diabetes mellitus type I eller til behandling av diabetisk ketoacidose.

Onglyza er ikke en erstatning for insulin hos pasienter som må ha insulin.

#### Akutt pankreatitt

Bruk av DPP-4-hemmere har blitt assosiert med en risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Pasienter bør informeres om de karakteristiske symptomene på akutt pankreatitt: vedvarende, kraftige magesmerter.

Hvis det er mistanke om pankreatitt, skal Onglyza seponeres. Ved bekreftet akutt pankreatitt skal behandling med Onglyza ikke gjenopptas. Det må utvises forsiktighet hos pasienter med tidligere pankreatitt.

Etter markedsføring av saksagliptin er det spontanrapportert om akutt pankreatitt som en bivirkning.

#### Nedsatt nyrefunksjon

En enkel dosejustering er anbefalt hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Saksagliptin er ikke anbefalt for bruk hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) som krever hemodialyse. Vurdering av nyrefunksjonen anbefales før oppstart med Onglyza, og i samsvar med rutinebehandling bør vurderingen av nyrefunksjonen deretter gjøres periodisk (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Nedsatt leverfunksjon

Saksagliptin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, og anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

#### Bruk sammen med legemidler som er kjent for å gi hypoglykemi

Sulfonylureapreparater og insulin er kjent for å forårsake hypoglykemi. Derfor kan en lavere dose sulfonylurea eller insulin være nødvendig for å redusere risiko for hypoglykemi ved bruk i kombinasjon med Onglyza.

#### Overfølsomhetsreaksjoner

Onglyza skal ikke brukes av pasienter som har hatt alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor en dipeptidyl-peptidase-4- hemmer (DPP-4- hemmer) (se pkt. 4.3).

Etter markedsføring, inkludert spontane rapporter og kliniske studier, er følgende bivirkninger rapportert ved bruk av saksagliptin: alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk og angioødem. Hvis det er mistanke om alvorlig overfølsomhetsreaksjon mot saksagliptin, skal behandling med Onglyza seponeres., Vurder om det kan være andre potensielle årsaker til bivirkningen, og start alternativ behandling av diabetes (se pkt. 4.8).

#### Hudforstyrrelser

Sårdannende og nekrotiske hudlesjoner har blitt rapportert på ekstremitetene hos aper i ikke-kliniske toksikologistudier (se pkt. 5.3). Det er ikke observert en økt forekomst av hudlesjoner i kliniske studier. I studier utført etter markedsføringstillatelse har det vært rapportert utslett i forbindelse med bruk av DPP-4-hemmere. Utslett er også rapportert som en bivirkning i forbindelse med bruk av Onglyza (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor at det undersøkes for hudforstyrrelser som blemmedannelse, sårdannelse eller utslett ved rutineoppfølging av diabetespasienter.

#### Hjertesvikt

Erfaring med pasienter med hjertesvikt NYHA klasse III-IV er begrenset (se pkt. 5.1). SAVOR-studien viste en liten økning i antall sykehusinnleggelser på grunn av hjertesvikt hos pasienter som ble behandlet med saksagliptin sammenlignet med placebo, en årsakssammenheng er ikke bekreftet (se pkt. 5.1.). Tilleggsanalyser viste ikke ulik effekt mellom NYHA klasser. Forsiktighet bør utvises dersom Onglyza brukes hos pasienter med kjent risiko for sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt, som tidligere hjertesvikt eller moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Pasientene bør informeres om de karakteristiske symptomene på hjertesvikt, og om umiddelbart å rapportere slike symptomer.

#### Artralgi

Leddsmerter, som kan være alvorlige, er rapportert etter markedsføring av DPP4-hemmere (se pkt. 4.8). Pasienter opplevde at symptomene avtok etter seponering av legemidlet, og noen opplevde at symptomene kom tilbake ved gjenopptak av den samme eller en annen DPP4-hemmer. Forekomst av symptomer etter oppstart av legemiddelbehandling kan inntreffe akutt, eller oppstå etter lengre behandling. Dersom en pasient har alvorlige ledde smerter bør videre legemiddelbehandling vurderes individuelt.

#### Immunsupprimerte pasienter

Immunosupprimerte pasienter, for eksempel pasienter som har gjennomgått organtransplantasjon eller pasienter med diagnosen humant immunsvikt-syndrom, har ikke blitt undersøkt i det kliniske studieprogrammet for Onglyza. Derfor er ikke sikkerhet og effekt etablert for disse pasientene.

#### Bruk sammen med potente CYP 3A4 indukere

Bruk av CYP3A4 indukere som karbamazepin, deksametason, fenobarbital, fenytoin og rifampicin kan redusere den glukosesenkende effekten av Onglyza (se pkt. 4.5).

#### Laktose

Tablettene inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Kliniske data som er beskrevet under antyder at risiko for klinisk relevante interaksjoner er lav ved samtidig bruk av andre legemidler.

Metabolismen av saksagliptin skjer primært via cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Samtidig bruk av saksagliptin og CYP3A4/5-indusere, unntatt rifampicin, (som karbamazepin, deksametason, fenobarbital og fenytoin), er ikke undersøkt og kan føre til nedsatt plasmakonsentrasjon av saksagliptin og økt konsentrasjon av saksagliptins hovedmetabolitt. Glykemisk kontroll bør evalueres nøye når saksagliptin brukes samtidig med en potent CYP3A4 induker.

Bruk av saksagliptin sammen med den moderate CYP3A4/5-hemmeren diltiazem økte  $C_{max}$  og AUC for saksagliptin med henholdsvis 63 % og 2,1 ganger, og de tilsvarende verdier for den aktive metabolitten ble redusert med henholdsvis 44 % og 34 %.

Bruk av saksagliptin sammen med den potente CYP3A4/5-hemmeren ketokonazol økte  $C_{max}$  og AUC for saksagliptin med henholdsvis 62 % og 2,5 ganger, og de tilsvarende verdier for den aktive metabolitten ble redusert med henholdsvis 95 % og 88 %.

Bruk av saksagliptin sammen med den potente CYP3A4/5-induseren rifampicin reduserte  $C_{max}$  og AUC for saksagliptin med henholdsvis 53 % og 76 %. Eksponering av den aktive metabolitten og hemming av plasma DPP-4-aktivitet over et doseintervall ble ikke påvirket av rifampicin (se pkt. 4.4).

Verken saksagliptin eller hovedmetabolitten hemmet CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4, eller induerte CYP1A2, 2B6, 2C9 eller 3A4 i *in vitro*-studier. I studier på friske frivillige ble ikke farmakokinetikken til verken saksagliptin eller hovedmetabolitten signifikant endret av metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, simvastatin, omeprazol, antacida eller famotidin. I tillegg ble ikke farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, simvastatin, virkestoffene i kombinasjons-p-piller (etinylostradiol og norgestimat), diltiazem eller ketokonazol signifikant endret av saksagliptin.

Effekter av røyking, kosthold, naturmidler og alkohol på farmakokinetikken til saksagliptin er ikke undersøkt spesifikt.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Bruk av saksagliptin er ikke studert hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonsstoksiske effekter ved høye doser (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ikke kjent. Onglyza skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

#### Amming

Det er ikke kjent om saksagliptin utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist at saksagliptin og/eller metabolitten utskilles i melk. Risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. En avgjørelse om å slutte å amme eller seponere behandlingen må tas på grunnlag av en vurdering av fordelene av ammingen for barnet kontra fordelene av behandlingen for kvinnen.

#### Fertilitet

Effekten av saksagliptin på human fertilitet er ikke studert. Effekter på fertilitet ble observert i hannrotter og hunnrotter ved høye doser som ga synlige tegn på toksisitet (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Onglyza kan ha en ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Ved bilkjøring eller bruk av maskiner bør det tas hensyn til at svimmelhet er rapportert i studier av saksagliptin. I tillegg bør pasienter være klar over risikoen for hypoglykemi når Onglyza gis i kombinasjon med andre antidiabetiske midler som kan gi hypoglykemi (f.eks. insulin, sulfonylureapreparater).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste rapporterte bivirkningene i placebokontrollerte studier hos  $\geq 5$  % av pasientene behandlet med Onglyza 5 mg og som forekom oftere enn hos pasienter som ble behandlet med placebo, er øvre luftveisinfeksjoner (7,7 %), urinveisinfeksjoner (6,8 %) og hodepine (6,5 %).

For å vurdere effekten av saksagliptin på glykemisk kontroll ble 4148 pasienter med diabetes mellitus type 2 randomisert i 6 dobbelblinde, kontrollerte kliniske sikkerhets- og effektstudier. 3021 av disse pasientene fikk Onglyza. I randomiserte, kontrollerte, dobbeltblinde kliniske studier (inkludert erfaring fra utvikling og etter markedsføring) har over 17 000 pasienter med diabetes mellitus type 2 blitt behandlet med Onglyza.

I en samlet analyse av 1681 pasienter med diabetes mellitus type 2, inkludert 882 pasienter behandlet med Onglyza 5 mg, randomisert i fem dobbeltblinde, placebo-kontrollerte kliniske sikkerhets- og effektstudier utført for å evaluere saksagliptins effekt på glykemisk kontroll, var total forekomst av bivirkninger hos pasienter som ble behandlet med saksagliptin 5 mg tilsvarende som for placebo. Seponering på grunn av bivirkninger forekom hyppigere hos pasienter som fikk saksagliptin 5 mg sammenlignet med placebo (3,3 % sammenlignet med 1,8 %).

#### Bivirkningstabell

Rapporterte bivirkninger hos  $\geq 5$  % av pasientene behandlet med saksagliptin 5 mg og som forekom oftere enn hos pasienter som ble behandlet med placebo, eller som ble rapportert hos  $\geq 2$  % av pasientene som ble behandlet med saksagliptin 5 mg og som forekom  $\geq 1$  % hyppigere med placebo fra den samlede analysen av fem studier på glykemisk kontroll pluss en tilleggsstudie på initial kombinasjonsbehandling med metformin med aktiv kontroll, er vist i tabell 1.

Bivirkningene er nevnt etter organklassesystem og absolutt frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) eller ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 1 Frekvens av bivirkninger etter organklassesystem fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring**

Organklassesystem	Frekvens av bivirkninger etter behandlingsregime
Bivirkning	

Organklassesystem Bivirkning	Frekvens av bivirkninger etter behandlingsregime				
	Saksagliptin monoterapi	Saksagliptin med metformin <sup>1</sup>	Saksagliptin med et sulfonylurea (glibenklamid)	Saksagliptin med et tiazolidindion	Saksagliptin som tillegg til metformin pluss et sulfonylurea
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>					
Øvre luftveisinfeksjoner	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige	
Urinveisinfeksjoner	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige	
Gastroenteritt	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige	
Sinusitt	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige	
Nasofaryngitt		Vanlig <sup>2</sup>			
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>					
Overfølsomhetsreaksjoner <sup>†‡</sup>	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	
Anafylaktiske reaksjoner inkludert anafylaktisk sjokk <sup>†‡</sup>	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne	
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>					
Hypoglykemi			Svært vanlige <sup>3</sup>		
Dyslipidemi			Mindre vanlige		
Hypertriglyseridemi			Mindre vanlige		
<b>Nevrologiske sykdommer</b>					
Svimmelhet	Vanlige				Vanlige
Hodepine	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige	
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>					
Magesmerter <sup>†</sup>	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige	
Diaré <sup>4</sup>	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige	
Dyspepsi		Vanlige			
Flatulens					Vanlige
Gastritt		Vanlige			
Kvalme <sup>†</sup>	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige	
Oppkast	Vanlige	Vanlige	Vanlige	Vanlige	
Pankreatitt <sup>†</sup>	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	
Forstoppelse <sup>†</sup>	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>					
Utslett <sup>†</sup>	Vanlige	Vanlige	Vanlige		
Dermatitt <sup>†</sup>	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	
Pruritus <sup>†</sup>	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	

Organklassesystem	Frekvens av bivirkninger etter behandlingsregime				
	Bivirkning				
Urtikaria <sup>†</sup>	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige	
Angioødem <sup>†‡</sup>	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne	
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>					
Artralgi <sup>*</sup>		Mindre vanlige			
Myalgi <sup>5</sup>		Vanlige			
<b>Reproduksjonssystem og brystlidelser</b>					
Erekttil dysfunksjon		Mindre vanlige			
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>					
Tretthet	Vanlige		Mindre vanlige		Vanlige
Perifert ødem				Vanlige	

<sup>1</sup>Inkluderer både saksagliptin som tilleggsbehandling til metformin og initial kombinasjonsbehandling med metformin.

<sup>2</sup>Kun i initial kombinasjonsbehandling.

<sup>3</sup>Det var ingen statistisk signifikant forskjell fra placebo. Forekomsten av bekreftet hypoglykemi var mindre vanlig for Onglyza 5 mg (0,8 %) og placebo (0,7 %).

<sup>4</sup>Insidensen av diaré var 4,1 % (36/882) i gruppen som fikk saksagliptin 5 mg, og 6,1 % (49/799) i placebogruppen.

<sup>5</sup>Som initial kombinasjonsbehandling med metformin er myalgi rapportert som mindre vanlig.

<sup>†</sup>Bivirkninger ble identifisert etter markedsføring.

<sup>‡</sup>Se pkt. 4.3 og 4.4.

\* Også rapportert ved overvåkning etter markedsføring (se pkt. 4.4).

## **Resultater fra SAVOR-studien**

SAVOR-studien inkluderte 8240 pasienter som ble behandlet med 5 mg eller 2,5 mg Onglyza én gang daglig og 8173 pasienter som fikk placebo. Samlet forekomst av bivirkninger hos Onglyzabehandlede pasienter i denne studien var sammenlignbar med placebo (henholdsvis 72,5 % versus 72,2 %).

Forekomsten av bekreftede pankreatitthendelser var 0,3 % i både Onglyzagruppen og placebogruppen i "intent-to-treat" (ITT) populasjonen.

Forekomsten av hypersensitivitetsreaksjoner var 1,1 % i både Onglyzagruppen og placebogruppen.

Samlet forekomst av rapportert hypoglykemi (loggført daglig i pasientdagbøker) var 17,1 % i Onglyzagruppen og 14,8 % i placebogruppen. Prosentandel pasienter som rapporterte hendelser av alvorlig hypoglykemi (definert som en hendelse som krevde assistanse fra en annen person) mens de ble behandlet, var høyere i saksagliptingruppen enn i placebogruppen (henholdsvis 2,1 % og 1,6 %). Den økte risikoen for total hypoglykemi og alvorlig hypoglykemi sett i saksagliptingruppen forekom hovedsakelig hos pasienter som ble behandlet med SU ved baseline og ikke hos pasienter som fikk monoterapi med insulin eller metformin ved baseline. Den økte risikoen for total og alvorlig hypoglykemi ble hovedsakelig sett hos pasienter med A1C < 7 % ved baseline.

Reduserte lymfocytall ble rapportert hos 0,5 % av pasientene i Onglyzagruppen og hos 0,4 % av pasientene i placebogruppen.



Sykehusinnleggelseser pga. hjertesvikt forekom hyppigere i saksagliptingruppen (3,5 %) sammenlignet med placebogruppen (2,8 %), med nominell statistisk signifikans i favør av placebo [HR = 1,27; 95 % KI 1,07, 1,51); P = 0,007]. Se også pkt. 5.1.

### Beskrivelse av enkelte bivirkninger

#### Hypoglykemi

Hypoglykemiske bivirkninger var basert på alle rapportene om hypoglykemi. Det var ikke obligatorisk med et samtidig mål av glukosen.

Ved bruk som kombinasjonsbehandling med metformin og et sulfonylureapreparat var total insidens av rapportert hypoglykemi 10,1 % for Onglyza 5 mg og 6,3 % for placebo.

Ved bruk som tillegg til insulin (med eller uten metformin) var total insidens av rapportert hypoglykemi 18,4 % for Onglyza 5 mg og 19,9 % for placebo.

#### Undersøkelser

I de kliniske studiene var forekomsten av laboratoriemålte bivirkninger lik hos pasienter som ble behandlet med saksagliptin 5 mg sammenlignet med pasienter som ble behandlet med placebo. En mindre nedgang i antall lymfocytter ble observert. I en placebokontrollert, samlet analyse ble det observert en gjennomsnittlig nedgang på ca. 100 celler/mikroliter fra baseline, hvor gjennomsnittlig absolutt lymfocyttall var ca. 2200 celler/mikroliter, sammenlignet med placebo. Gjennomsnittlig antall lymfocytter forble stabilt ved daglig dosering i opptil 102 uker. Nedgang i antall lymfocytter ble ikke assosiert med klinisk relevante bivirkninger. Den kliniske signifikansen av denne nedgangen i antall lymfocytter sammenlignet med placebo er ikke kjent.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Onglyza hadde ingen kliniske relevante effekter på QTc-intervall eller hjerterytme ved perorale doser opptil 400 mg daglig i 2 uker (80 ganger den høyeste anbefalte dosen). Ved overdose skal hensiktsmessig støttebehandling initieres basert på pasientens kliniske tilstand. Saksagliptin og hovedmetabolitten kan fjernes ved hemodialyse (23 % av dosen fjernes i løpet av 4 timer).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling. Dipeptidylpeptidase-4- (DPP-4-) hemmer, ATC- kode: A10B H03

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Saksagliptin er en høypotent (Ki: 1,3 nM), selektiv, reversibel, kompetitiv DPP-4-hemmer. Hos pasienter med type 2 diabetes, førte administrasjon av saksagliptin til hemming av DPP-4 enzymaktiviteten i en 24-timers periode. Etter oral glukosebelastning resulterte denne DPP-4-hemmingen i en 2-3 ganger økning i sirkulerende nivåer av aktive inkretinhormoner, inkludert glukagon-lignende peptid 1 (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotrop polypeptid (GIP), senkning av glukagonkonsentrasjon og økt respons fra glukoseavhengige beta-celler, med høyere C-peptid- og insulinkonsentrasjoner som resultat. Økning i insulin fra beta-celler i pankreas og senkning av glukagon fra alfa-celler i pankreas var assosiert med lavere fastende glukosekonsentrasjoner og redusert glukoseutslag etter en oral glukosebelastning eller et måltid. Saksagliptin forbedrer glykemisk

kontroll ved å redusere fastende og postprandiale glukosekonsentrasjoner hos pasienter med type 2 diabetes.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

I randomiserte, kontrollerte, dobbeltblinde kliniske studier (inkludert erfaring fra utvikling og etter markedsføring) har over 17 000 pasienter med diabetes mellitus type 2 blitt behandlet med saksagliptin.

#### Glykemisk kontroll

Totalt 4148 pasienter med diabetes mellitus type 2, inkludert 3021 pasienter behandlet med saksagliptin, ble randomisert til 6 dobbeltblinde, kontrollerte kliniske sikkerhets- og effektstudier for å vurdere effekten av saksagliptin på glykemisk kontroll. Behandling med saksagliptin 5 mg én gang daglig ga klinisk relevante og statistisk signifikante forbedringer i hemoglobin A1c (HbA1c), fastende plasmaglukose (FPG) og postprandial glukose (PPG) sammenlignet med placebo som monoterapi, i kombinasjon med metformin (initial- eller tilleggsbehandling), i kombinasjon med et sulfonylureapreparat og i kombinasjon med et tiazolidindion (se tabell 2). Det var ingen tydelige endringer i kroppsvekt assosiert med saksagliptin. Reduksjoner i HbA1c ble observert i alle subgrupper uavhengig av kjønn, alder, rase, og baseline kropps masseindeks (BMI). Høyere HbA1c ved baseline var assosiert med en gjennomsnittlig større endring fra baseline med saksagliptin.

#### Saksagliptin som monoterapi

To dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 24-ukers varighet, ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av saksagliptin monoterapi hos pasienter med type 2 diabetes. I begge studier ga saksagliptin én gang daglig signifikant bedring i HbA1c (se tabell 3). Funnene i disse studiene ble bekreftet med to påfølgende 24- ukers regionale (asiatiske) monoterapistudier hvor saksagliptin 5 mg ble sammenlignet med placebo.

#### Saksagliptin som tilleggsbehandling til metformin

En 24-ukers placebokontrollert studie på tilleggsbehandling til metformin, ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av saksagliptin i kombinasjon med metformin hos pasienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c 7-10 %) med metformin alene. Saksagliptin (n=186) ga signifikant forbedring i HbA1c, FPG og PPG sammenlignet med placebo (n=175). Forbedring av HbA1c, PPG og FPG etter behandling med saksagliptin 5 mg + metformin vedvarte frem til uke 102. Endringen i HbA1c for saksagliptin 5 mg + metformin (n=31) sammenlignet med placebo + metformin (n=15) var -0,8 % i uke 102.

#### Saksagliptin som tilleggsbehandling til metformin sammenlignet med SU som tilleggsbehandling til metformin

En 52-ukers studie ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av saksagliptin 5 mg i kombinasjon med metformin (428 pasienter) sammenlignet med et sulfonylureapreparat (glipizid, 5 mg titrert etter behov til 20 mg, gjennomsnittsdose 15 mg) i kombinasjon med metformin (430 pasienter) hos 858 pasienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c 6,5 %-10 %), som bare fikk metformin. Gjennomsnittlig metformindose var ca. 1900 mg i begge behandlingsgrupper. Etter 52 uker hadde saksagliptin- og glipizid-gruppene tilsvarende gjennomsnittsreduksjon i HbA1c fra baseline i per-protokoll-analysen (henholdsvis -0,7 % mot -0,8 %, gjennomsnittlig HbA1c baseline var 7,5 % i begge gruppene). "Intent-to-treat"-analysen viste tilsvarende resultater. Reduksjonen i FPG var noe lavere i saksagliptin-gruppen, og det var flere behandlingsavbrudd (3,5 % mot 1,2 %) på grunn av manglende effekt ut fra FPG-kriterier i de første 24 ukene av studien. Saksagliptin resulterte også i et betydelig lavere antall pasienter med hypoglykemi, 3 % (19 tilfeller hos 13 pasienter) mot 36,3 % (750 tilfeller hos 156 pasienter) for glipizid. Pasienter som ble behandlet med saksagliptin viste signifikant redusert kroppsvekt fra baseline sammenlignet med vektøkning hos pasienter som fikk glipizid (-1,1 mot +1,1 kg).

#### Saksagliptin som tilleggsbehandling til metformin sammenlignet med sitagliptin som tilleggsbehandling til metformin

En 18-ukers studie ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av saksagliptin 5 mg i kombinasjon med metformin (403 pasienter) sammenlignet med sitagliptin 100 mg i kombinasjon med metformin

(398 pasienter) hos 801 pasienter med inadekvat glykemisk kontroll, som bare fikk metformin. Etter 18 uker hadde saksagliptin og sitagliptin tilsvarende gjennomsnittsreduksjon i HbA1c fra baseline både i per-protokoll-analysen og samlet for analysesettene. Reduksjonen i HbA1c fra baseline for henholdsvis saxagliptin og sitagliptin i den primære per-protokoll-analysen var -0,5 % (gjennomsnittlig og mediant) og -0,6 % (gjennomsnittlig og mediant). I det samlede kontrollanalysesettet var gjennomsnittlig reduksjon henholdsvis -0,4 % og -0,6 % for saxagliptin og sitagliptin, med median reduksjon på -0,5 % for begge grupper.

#### Saksagliptin i kombinasjon med metformin som initial behandling

En 24-ukers studie ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av saksagliptin 5 mg i kombinasjon med metformin som initial kombinasjonsbehandling til behandlingsnaive pasienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c 8-12 %). Saksagliptin 5 mg + metformin (n=306) som initial kombinasjonsbehandling ga signifikant forbedring av HbA1c, FPG og PPG sammenlignet med saksagliptin (n=317) eller metformin (n=313) som initial monoterapi. Reduksjoner i HbA1c fra baseline til uke 24 ble sett i alle evaluerte subgrupper, som ble definert ut ifra baseline HbA1c. Større reduksjon ble sett hos pasienter med baseline HbA1c  $\geq 10$  % (se tabell 3). Forbedring av HbA1c, PPG og FPG etter initialbehandling med saksagliptin 5 mg + metformin vedvarte frem til uke 76. Endringen i HbA1c for saksagliptin 5 mg + metformin (n=177) sammenlignet med metformin + placebo (n=147) var -0,5 % i uke 76.

#### Saksagliptin som tilleggsbehandling til glibenklamid

En 24-ukers placebokontrollert studie på tilleggsbehandling ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av saksagliptin i kombinasjon med glibenklamid hos pasienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c 7,5-10 %) med en submaksimal dose glibenklamid alene ved inklusjon. Saksagliptin i kombinasjon med en fast middels høy dose av et sulfonylureapreparat (glibenklamid 7,5 mg) ble sammenlignet med opptitrering til en høyere dose glibenklamid (ca. 92 % av pasientene i placebo + glibenklamidgruppen ble opptitrert til en endelig daglig dose på 15 mg). Saksagliptin (n=250) ga signifikant forbedring av HbA1c, FPG og PPG sammenlignet med titrering til en høyere dose glibenklamid (n=264). Forbedring av HbA1c og PPG etter behandling med saksagliptin 5 mg vedvarte frem til uke 76. Endringen i HbA1c for saksagliptin 5 mg (n=56) sammenlignet med opptitrert glibenklamid + placebo (n=27) var -0,7 % i uke 76.

#### Saksagliptin som kombinert tilleggsbehandling med insulin (med eller uten metformin)

Totalt 455 pasienter med type 2 diabetes deltok i en 24 ukers randomisert, dobbelt-blind, placebokontrollert studie for å evaluere effekten og sikkerheten av saksagliptin i kombinasjon med en stabil dose med insulin (baselinegjennomsnitt: 54,2 enheter) hos pasienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c  $\geq 7,5$  % og  $\leq 11$  %) på insulin alene (n=141) eller på insulin i kombinasjon med en stabil dose metformin (n=314). Saksagliptin 5 mg i tillegg til insulin med eller uten metformin ga signifikante forbedringer etter 24 uker i HbA1c og PPG sammenliknet med placebo i tillegg til insulin med eller uten metformin. Liknende HbA1c-reduksjoner versus placebo ble oppnådd hos pasienter som fikk saksagliptin 5 mg i tillegg til insulin uten hensyn til metformin-bruk (-0,4 % for begge undergrupper). Forbedringer fra baseline for HbA1c var langvarig ved saksagliptin-tillegg til insulingruppen sammenliknet med placebo-tillegg til insulin-gruppen med eller uten metformin ved uke 52. HbA1c-forandringen for saksagliptin-gruppen (n=244) sammenliknet med placebo (n=124) var -0,4 % ved uke 52.

#### Saksagliptin som tilleggsbehandling til tiazolidindion

En placebokontrollert studie med 24-ukers varighet ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av saksagliptin i kombinasjon med et tiazolidindion (TZD) hos pasienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c 7-10,5 %) på TZD alene. Saksagliptin (n=183) ga signifikant forbedring i HbA1c, FPG og PPG sammenlignet med placebo (n=180). Forbedring av HbA1c, PPG og FPG etter behandling med saksagliptin 5 mg vedvarte frem til uke 76. Endringen i HbA1c for saksagliptin 5 mg (n=82) sammenlignet med TZD + placebo (n=53) var -0,9 % i uke 76.

#### Saksagliptin som kombinasjonsbehandling med metformin og et sulfonylureapreparat

Totalt 257 pasienter med type 2 diabetes deltok i en 24 ukers randomisert, dobbelt-blind, placebokontrollert studie for å evaluere effekt og sikkerhet av saksagliptin (5 mg én gang daglig) i

kombinasjon med metformin og et sulfonylureapreparat (SU) hos pasienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c  $\geq 7\%$  og  $\leq 10\%$ ). Saksagliptin (n=127) ga signifikant forbedring i HbA1c og PPG sammenlignet med placebo (n=128). Endringen i HbA1c for saksagliptin sammenlignet med placebo var -0,7 % ved uke 24.

#### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

En 12-ukers, multisenter, randomisert, dobbelt blind, placebokontrollert studie ble utført for å vurdere behandlingseffekten av 2,5 mg saksagliptin gitt én gang daglig sammenlignet med placebo hos 170 pasienter (85 pasienter med saksagliptin og 85 med placebo) med type 2 diabetes (HbA1c 7,0-11 %) og nedsatt nyrefunksjon (moderat [n=90], alvorlig [n=41]; eller ESRD [n=39]). I denne studien fikk 98,2 % av pasientene andre antihyperglykemiske behandlinger (75,3 % med insulin og 31,2 % med orale antihyperglykemisk behandling; noen fikk begge). Saksagliptin nedsatte signifikant HbA1c sammenlignet med placebo. Endringen i HbA1c med saksagliptin var -0,9 % i uke 12 (endring i HbA1c på -0,4 % med placebo). Bedring av HbA1c etter behandling med 2,5 mg saksagliptin ble opprettholdt opptil 52 uker. Imidlertid var antall pasienter som fullførte 52 uker uten modifisering av annen antihyperglykemisk behandling lav (26 personer i saksagliptin-gruppen mot 34 personer i placebogruppen). Antall tilfeller av bekreftet hypoglykemiske hendelser var noe høyere i saksagliptin-gruppen (9,4 %) mot placebogruppen (4,7 %) selv om antall personer med en hypoglykemisk hendelse ikke var forskjellig for de to behandlingsgruppene. Det var ingen bivirkning på nyrefunksjonen bestemt ved estimering av glomerulær filtrasjonshastighet eller CrCl i uke 12 og uke 52.

**Tabell 2 Nøkkresultater for effekt av Onglyza 5 mg daglig i placebokontrollerte monoterapistudier og som tilleggsbehandling i kombinasjonsstudier**

	Gjenno msnittli g baseline HbA1c (%)	Gjennomsnittlig endring <sup>2</sup> fra baseline HbA1c (%) ved uke 24	Placebo-korrigert gjennomsnittlig endring i HbA1c (%) ved uke 24 (95 % KI)
<b>MONOTERAPISTUDIER</b>			
• Studie CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9, -0,4) <sup>3</sup>
• Studie CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (morgen)	-0,4 (-0,7, -0,1) <sup>4</sup>
(n=70)	7,9	-0,6 (kveld)	-0,4 (-0,6, -0,1) <sup>5</sup>
<b>STUDIER PÅ TILLEGGS-/ KOMBINASJONSBEHANDLING</b>			
• Studie CV181014: tilleggsbehandling til metformin (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) <sup>3</sup>
• Studie CV181040: tilleggsbehandling til SU <sup>1</sup> (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9, -0,6) <sup>3</sup>
• Studie D1680L00006: tilleggsbehandling til metformin og SU (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9, -0,5) <sup>3</sup>
• Studie CV181013: tilleggsbehandling til TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8, -0,4) <sup>3</sup>
• Studie CV181039: initial kombinasjon med metformin <sup>6</sup>			
Samlet populasjon (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) <sup>7</sup>
Baseline HbA1c $\geq 10\%$ stratum (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) <sup>8</sup>
• Studie CV181057: tillegg til insulin (+/-metformin)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) <sup>3</sup>
Total populasjon (n=300)			

n=Randomiserte pasienter (primær effekt-“intention-to-treat” analyse) med tilgjengelige data.

<sup>1</sup>Placebogruppen ble opptriert med glibenklamid fra 7,5 til 15 mg total daglig dose.

<sup>2</sup>Gjennomsnittlig endring fra baseline justert for baseline verdi (ANCOVA).

<sup>3</sup> p<0,0001 sammenlignet med placebo.

<sup>4</sup> p=0,0059 sammenlignet med placebo.

<sup>5</sup> p=0,0157 sammenlignet med placebo.

<sup>6</sup> Metformin ble opptitret fra 500 til 2000 mg per dag avhengig av toleranse.

<sup>7</sup> Gjennomsnittlig endring i HbA1c er differansen mellom saksagliptin+metformin-gruppen og gruppen som fikk metformin alene (p<0,0001).

<sup>8</sup> Gjennomsnittlig endring i HbA1c er differansen mellom saksagliptin+metformin-gruppen og gruppen som fikk metformin alene.

### Saksagliptin vurdering av vaskulære resultater registrert hos pasienter med diabetes mellitus – trombolysed ved hjerteinfarkt (SAVOR) studien

SAVOR var en studie på kardiovaskulære effekter med 16 492 pasienter med HbA1c  $\geq$  6,5 % og < 12 % (12 959 med etablert kardiovaskulær sykdom, 3533 med kun multiple risikofaktorer) som ble randomisert til å få saksagliptin (n=8280) eller placebo (n=8212) i tillegg til regionale standardbehandlinger av HbA1c og kardiovaskulære risikofaktorer. Studiepopulasjonen bestod av de  $\geq$  65 år (n=8561) og  $\geq$  75 år (n=2330), med normal eller mildt nedsatt nyrefunksjon (n=13 916) i tillegg til moderat (n=2240) eller alvorlig (n=336) nedsatt nyrefunksjon.

Det primære sikkerhets- (noninferiority) og effekteendepunktet (superiority) var et sammensatt endepunkt som bestod at tid-til-første forekomst av en av de følgende alvorlige kardiovaskulære hendelsene (MACE): kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt eller ikke-fatalt iskemisk slag.

Etter en oppfølging som varte i gjennomsnitt i 2 år nådde studien det primære sikkerhetsendepunktet som viste at saksagliptin ikke øker den kardiovaskulære risikoen hos pasienter med diabetes mellitus type 2 sammenlignet med placebo når det legges til allerede eksisterende behandling.

Det ble ikke observert noen fordeler med hensyn til MACE eller mortalitet uansett årsak.

**Tabell 3: Primære og sekundære kliniske endepunkter for behandlingsgruppene i SAVOR-studien\***

Endepunkt	Saksagliptin (N=8280)		Placebo (N=8212)		Hazard Ratio (95 % KI) <sup>†</sup>
	Pasienter med hendelser n (%)	Hendelsesrate per 100 pasientår	Pasienter med hendelser n (%)	Hendelsesrate per 100 pasientår	
Primært sammensatt endepunkt: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) <sup>‡,§,#</sup>
Sekundært sammensatt endepunkt: MACE pluss	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) <sup>¶</sup>
Mortalitet, alle årsaker	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) <sup>¶</sup>

\* Intent-to-treat populasjon

<sup>†</sup> Hazard ratio justert for baseline nyrefunksjonskategori og baseline risikokategori for kardiovaskulær sykdom.

<sup>‡</sup> p-verdi < 0,001 for noninferiority (basert på HR < 1,3) sammenlignet med placebo.

<sup>§</sup> p-verdi = 0,99 for superiority (basert på HR < 1,0) sammenlignet med placebo.

<sup>#</sup> hendelser akkumulerte konsekvent over tid og hendelsesraten for Onglyza og placebo avvek ikke merkbart over tid.

<sup>¶</sup> Signifikans ikke testet.

En komponent av det sekundære sammensatte endepunktet, sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt, forekom med en høyere rate i saksagliptingruppen (3,5 %) sammenlignet med placebogruppen (2,8 %), med nominell statistisk signifikans (dvs. uten justering for testing av multiple endepunkt) til fordel for placebo [HR = 1,27; (95 % KI 1,07, 1,51); P = 0,007]. Klinisk relevante faktorer som kunne forutsi økt relativ risiko ved saksagliptinbehandling kunne ikke identifiseres med sikkerhet. Pasienter

med en høyere risiko for sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt, uavhengig av hvilken behandling de sto på, kunne identifiseres basert på kjente risikofaktorer for hjertesvikt, som baseline anamnese med hjertesvikt eller nedsatt nyrefunksjon. Pasienter som fikk saksagliptin og som hadde hjertesvikt eller nedsatt nyrefunksjon i anamnesen ved baseline, hadde imidlertid ingen økt risiko for de primære eller sekundære sammensatte endepunktene eller mortalitet av alle årsaker i forhold til placebo.

Et annet sekundært endepunkt, mortalitet uansett årsak, forekom med en rate på 5,1 % i saksagliptingruppen og 4,6 % i placebogrupper (se tabell 3). Forekomsten av kardiovaskulær død var lik i de ulike behandlingsgruppene. Det var en numerisk forskjell i forekomst av ikke-kardiovaskulær død, med flere hendelser med saksagliptin (1,8 %) enn med placebo (1,4 %) [HR = 1,27; (95 % KI 1,00, 1,62); P = 0,051].

A1C var lavere med saksagliptin sammenlignet med placebo i en eksploratorisk analyse.

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Onglyza i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av type 2 diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

#### Eldre populasjon

I SAVOR-studiens subgrupper over 65 år og over 75 år, var effekt og sikkerhet i overensstemmelse med den samlede studiepopulasjonen.

GENERATION var en 52 ukers studie på glykemisk kontroll hos 720 eldre pasienter, gjennomsnittlig alder var 72,6 år; 433 pasienter (60,1 %) var < 75 år og 287 pasienter (39,9 %) var ≥ 75 år. Primærendepunktet var andelen pasienter som nådde HbA1c < 7 % uten bekreftet eller alvorlig hypoglykemi. Det så ikke ut til å være en prosentvis forskjell i respondere: saksagliptin 37,9% (saksagliptin) og 38,2 % (glimepirid) oppnådde det primære endepunktet. En mindre andel pasienter i saksagliptingruppen (44,7 %) sammenlignet med glimepiridgruppen (54,7 %) oppnådde HbA1c-målet på 7 %. En mindre andel pasienter i saksagliptingruppen (1,1 %) sammenlignet med glimepiridgruppen (15,3 %) opplevde en bekreftet eller alvorlig hypoglykemisk hendelse.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Farmakokinetikken til saksagliptin og hovedmetabolitten er tilsvarende hos friske frivillige og hos pasienter med type 2 diabetes.

#### Absorpsjon

Saksagliptin ble hurtig absorbert etter oral administrasjon i fastende tilstand. Maksimal plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) av saksagliptin og hovedmetabolitt ble nådd i løpet av henholdsvis 2 og 4 timer ( $T_{max}$ ).  $C_{max}$  og AUC for saksagliptin og hovedmetabolitten økte proporsjonalt med økning i saksagliptindose, og denne doseproporsjonaliteten ble sett ved doser opp til 400 mg. Etter en oral enkelt dose på 5 mg saksagliptin til friske frivillige var gjennomsnittlig plasma AUC for saksagliptin og hovedmetabolitten henholdsvis 78 ng·t/ml og 214 ng·t/ml. Tilsvarende verdier for plasma  $C_{max}$  var henholdsvis 24 ng/ml og 47 ng/ml. Koeffisienten for intraindividuelle variasjoner av saksagliptin  $C_{max}$  og AUC var mindre enn 12 %.

Hemming av DPP-4-aktivitet i plasma med saksagliptin i minst 24 timer etter oral administrering av saksagliptin skyldes høy potens, høy affinitet og forlenget binding til bindingsstedet.

#### Interaksjon med mat

Mat har relativt moderat effekt på farmakokinetikken til saksagliptin hos friske frivillige. Administrasjon sammen med mat (et fettriikt måltid) medførte ingen endring av  $C_{max}$  for saksagliptin, men en 27 % økning i AUC sammenlignet med fastende tilstand. Tiden for å nå  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) for

saksagliptin økte med ca. 0,5 timer med mat, sammenlignet med fastende tilstand. Endringene anses ikke som klinisk relevante.

### Distribusjon

Proteinbindingen av saksagliptin og hovedmetabolitten i humant serum in vitro er neglisjerbar. Endringer i blodproteinnivåer ved forskjellige sykdomstilstander (f.eks. nedsatt nyre- eller leverfunksjon) forventes derfor ikke å endre fordelingen av saksagliptin.

### Biotransformasjon

Biotransformasjon av saksagliptin skjer primært via cytokrom P450 3A4/5 (CYP 3A4/5). Hovedmetabolitten av saksagliptin er også en selektiv, reversibel, kompetitiv DPP-4 hemmer, som er halvparten så potent som saksagliptin.

### Eliminasjon

Gjennomsnittlig terminal halveringstid ( $t_{1/2}$ ) for saksagliptin og hovedmetabolitten i plasma er henholdsvis 2,5 og 3,1 timer, og gjennomsnittlig  $t_{1/2}$  for DPP-4-hemming i plasma var 26,9 timer. Saksagliptin elimineres både via nyrer og lever. Etter en enkelt dose med 50 mg av  $^{14}\text{C}$ -saksagliptin ble 24 %, 36 % og 75 % av dosen utskilt i urin som henholdsvis saksagliptin, hovedmetabolitten og total radioaktivitet. Gjennomsnittlig nyreclearance av saksagliptin ( $\sim 230$  ml/min) var større enn den gjennomsnittlige estimerte glomerulære filtrasjonsraten ( $\sim 120$  ml/min), noe som tyder på delvis aktiv nyreutskillelse. For hovedmetabolitten var nyreclearanceverdiene sammenlignbare med estimert glomerulær filtrasjonsrate. Totalt 22 % av administrert radioaktivitet ble gjenfunnet i feces. Dette representerer den fraksjonen av saksagliptindosen som utskilles i galle og/eller som uabsorbert legemiddel fra gastrointestinaltraktus.

### Linearitet

$C_{\max}$  og AUC for saksagliptin og hovedmetabolitten økte proporsjonalt med saksagliptindosen. Det ble ikke observert vesentlig akkumulering verken av saksagliptin eller hovedmetabolitten på noe dosenivå ved gjentatt dosering én gang daglig. Utskillelsen av saksagliptin og hovedmetabolitten var tilsynelatende ikke dose- eller tidsavhengig i løpet av en 14 dagers periode når saksagliptin ble gitt én gang daglig i doser fra 2,5 mg til 400 mg.

### Spesielle pasientgrupper

#### Nedsatt nyrefunksjon

En åpen enkeltdosestudie ble utført for å evaluere farmakokinetikken til en 10 mg oral dose saksagliptin hos individer med varierende grad av kronisk nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med individer med normal nyrefunksjon. Studien omfattet pasienter med nedsatt nyrefunksjon klassifisert på grunnlag av kreatininclearance (basert på Cockcroft-Gault formelen) som mild ( $>50$  til  $\leq 80$  ml/min), moderat ( $\geq 30$  til  $\leq 50$  ml/min) eller alvorlig ( $<30$  ml/min) samt pasienter med ESRD med hemodialyse.

Graden av nedsatt nyrefunksjon innvirket ikke på  $C_{\max}$  for saksagliptin eller dens hovedmetabolitt. Hos personer med mild nedsatt nyrefunksjon var de gjennomsnittlige AUC-verdiene for saksagliptin og dens hovedmetabolitt henholdsvis 1,2 og 1,7 ganger høyere enn gjennomsnittlige AUC-verdier hos pasienter med normal nyrefunksjon. På grunn av at økninger i denne størrelsesorden ikke er klinisk relevante, er dosejustering hos pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon ikke anbefalt. Hos personer med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller personer med ESRD med hemodialyse var AUC-verdiene for saksagliptin og dens hovedmetabolitt opptil henholdsvis 2,1 og 4,5 ganger høyere enn AUC-verdiene hos pasienter med normal nyrefunksjon. Dosen Onglyza bør reduseres til 2,5 mg én gang daglig hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4),

#### Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild (Child-Pugh grad A), moderat (Child-Pugh grad B) eller alvorlig (Child-Pugh grad C) nedsatt leverfunksjon var eksponeringen for saksagliptin henholdsvis 1,1, 1,4 og 1,8 ganger høyere, og eksponeringen for BMS-510849 henholdsvis 22 %, 7 % og 33 % lavere enn hos friske personer.

### Eldre ( $\geq 65$ år)

AUC for saksagliptin var omtrent 60 % høyere for eldre (65-80 år) enn unge pasienter (18-40 år). Dette anses ikke som klinisk relevant. Dosejustering av Onglyza basert kun på alder anbefales derfor ikke.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Hos cynomolgusaper ga saksagliptin reversible hudlesjoner (skabb, sårddannelser og nekrose) i ekstremiteter (hale, fingre, tær, skrotum og/eller nese) ved doser  $\geq 3$  mg/kg/dag. Nivået uten effekt ("no-observed-effect-level", NOEL) for hudlesjonene er 1 og 2 ganger human eksponering for henholdsvis saksagliptin og hovedmetabolitten ved den anbefalte humane døgndose (AHD) på 5 mg.

Den kliniske relevansen av hudlesjonene er ikke kjent, og klinisk korrelasjon til hudlesjonene hos aper har ikke blitt sett i kliniske studier med saksagliptin.

Immunrelaterte funn av minimal, ikke-progressiv lymfoid hyperplasi i milt, lymfeknuter og beinmarg uten uønskede ettervirkninger har blitt rapportert i alle arter ved eksponering fra 7 ganger AHD.

Saksagliptin ga gastrointestinal toksisitet i hunder, inkludert blodig/slimete avføring og enteropati ved høyere doser. NOEL var 4 og 2 ganger human eksponering for henholdsvis saksagliptin og hovedmetabolitten ved AHD.

Saksagliptin var ikke gentoksisk i et standard batteri av in vitro og in vivo gentoksisitetstester. Karsinogent potensiale ble ikke observert i 2-årige karsinogenitetstester med mus og rotter.

Effekter på fertilitet ble sett i hannrotter og hunnrotter ved høye doser som ga synlige tegn på toksisitet. Saksagliptin var ikke teratogent ved noen av de evaluerte dosene i rotter eller kaniner. Hos rotter forårsaket høye doser saksagliptin redusert forbenning (en forsinkelse i utviklingen) av bekken hos foster og lavere fostervekt (ved maternal toksisitet), med NOEL 303 og 30 ganger human eksponering for henholdsvis saksagliptin og hovedmetabolitten ved AHD. Hos kaniner var effektene av saksagliptin begrenset til mindre skjelettvariasjoner, kun sett ved maternalt toksiske doser (NOEL 158 og 224 ganger human eksponering for henholdsvis saksagliptin og hovedmetabolitten ved AHD). I en pre- og postnatal utviklingsstudie i rotter forårsaket saksagliptin lavere vekt hos avkommet ved maternalt toksiske doser, med NOEL 488 og 45 ganger human eksponering for henholdsvis saksagliptin og hovedmetabolitten ved AHD. Effekt på avkommets kroppsvekt vedvarte frem til postnatal dag 92 og 120 hos henholdsvis hunnrotter og hannrotter.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettens kjerne

Laktosemonohydrat  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460i)  
Krysskarmelosenatrium (E468)  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Polyvinylalkohol  
Makrogol/3350  
Titandioksid (E171)  
Talkum (E553b)  
Rød jernoksid (E172)

#### Utskriftsblekk

Skjellakk



Indigokarminaluminiumslakk (E132)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Alu/Alu blistere.

Pakningsstørrelser på 14, 28, 56 og 98 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blistere.

Pakningsstørrelser på 14, 28, 56 og 98 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte kalenderblistere.

Pakningsstørrelser på 30x1 og 90x1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/545/001-010

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 01. oktober 2009

Dato for siste fornyelse: 18. juli 2014

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Tyskland

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

Bristol-Myers Squibb House  
Contrada Fontana del Ceraso  
IT-03012 Anagni (FR)  
Italia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTRE ESKE Onglyza 2,5 mg filmdrasjerte tabletter**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Onglyza 2,5 mg filmdrasjerte tabletter  
saksagliptin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 2,5 mg saksagliptin (som hydroklorid).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30x1 filmdrasjerte tabletter  
90x1 filmdrasjerte tabletter  
98 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFISERING FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

onglyza 2,5 mg

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTRE ESKE Onglyza 5 mg filmdrasjerte tabletter**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Onglyza 5 mg filmdrasjerte tabletter  
saksagliptin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 5 mg saksagliptin (som hydroklorid).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30x1 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
90x1 filmdrasjerte tabletter  
98 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**



**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFISERING FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

onglyza 5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER), PERFORERTE for Onglyza 2,5 mg tablett**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Onglyza 2,5 mg tablett  
saksagliptin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) (PERFORERTE/IKKE-PERFORERTE) for  
Onglyza 5 mg tabletter**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Onglyza 5 mg tabletter  
saksagliptin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**KALENDER BLISTER (IKKE-PERFORERTE) for Onglyza 2,5 mg tabletter**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Onglyza 2,5 mg tabletter  
saksagliptin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**KALENDER BLISTER (IKKE-PERFORERTE) for Onglyza 5 mg tabletter**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Onglyza 5 mg tabletter  
saksagliptin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Onglyza 2,5 mg filmdrasjerte tabletter** saksagliptin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Onglyza er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Onglyza
3. Hvordan du bruker Onglyza.
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Onglyza
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Onglyza er, og hva det brukes mot**

Onglyza inneholder virkestoffet saksagliptin, som tilhører en gruppe legemidler kalt ”orale antidiabetika”. De virker ved å hjelpe til å regulere blodsukkernivået ditt.

Onglyza brukes av voksne pasienter på 18 år og eldre med type 2 diabetes, hvis sykdommen ikke kan kontrolleres tilstrekkelig ved bruk av ett oralt antidiabetikum, diett og trening. Onglyza brukes alene eller sammen med insulin eller andre orale antidiabetiske medisiner.

Det er viktig at du fortsetter å følge råd om diett og trening som du har fått fra din lege eller sykepleier.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Onglyza**

##### **Bruk ikke Onglyza**

- dersom du er allergisk overfor saksagliptin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet i avsnitt 6).
- dersom du har hatt en alvorlig allergisk reaksjon mot noen andre lignende legemidler som du tar for å kontrollere blodsukkeret. Se avsnitt 4.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Onglyza:

- dersom du tar insulin. Onglyza skal ikke brukes i stedet for insulin.
- har eller har hatt en pankreassykdom.
- dersom du har type I diabetes (kroppen din produserer ikke insulin) eller diabetisk ketoacidose (en komplikasjon ved diabetes med høyt blodsukker, raskt vekttap, kvalme eller oppkast). Onglyza skal ikke brukes til å behandle disse tilstandene.
- dersom du tar insulin eller et antidiabetikum kjent som ”sulfonylurea”. Legen din kan ønske å redusere din dose av insulin eller sulfonylurea når du tar et av dem sammen med Onglyza for å unngå lavt blodsukker.
- dersom du har en lidelse som reduserer motstand mot infeksjoner, f.eks. en sykdom lik AIDS eller på grunn av medisiner som du får etter en organtransplantasjon.

- dersom du lider av hjertesvikt eller du har andre risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt, som for eksempel nyreproblemer. Legen din vil gi deg råd om tegnene og symptomene på hjertesvikt. Du bør kontakte lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene. Symptomene kan omfatte, men er ikke begrenset til, økende kortpustethet, hurtig vektøkning og hevelse i føttene (ødem).
- dersom du har moderate til alvorlige nyreproblemer, må du ta en lavere dose av Onglyza. Hvis du får hemodialyse, anbefales ikke at du bruker Onglyza.
- dersom du har moderate eller alvorlige leverproblemer. Hvis du har alvorlige leverproblemer, anbefales det ikke at du bruker Onglyza.

Diabetiske hudskader er en vanlig komplikasjon ved diabetes. Utslett har forekommet ved bruk av Onglyza (se avsnitt 4) og ved bruk av noen antidiabetika av samme type som Onglyza. Det anbefales at du følger legens eller sykepleierens anbefalinger om hud- og fotpleie.

### **Barn og ungdom**

Onglyza er ikke anbefalt for barn og ungdom under 18 år. Sikkerhet og effekt for dette legemidlet er ikke kjent når det gis til barn og ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Onglyza**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du bør spesielt informere legen din dersom du bruker medisiner som inneholder en av følgende virkestoff:

- Karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin. Disse kan bli brukt for å kontrollere anfall (kramper) eller mot kronisk smerte.
- Deksametason – et steroid. Dette kan bli brukt til å behandle betennelser i ulike deler av kroppen eller organer.
- Rifampicin. Dette er et antibiotikum som brukes til å behandle infeksjoner som for eksempel tuberkulose.
- Ketoconazol. Dette kan bli brukt til å behandle soppinfeksjoner.
- Diltiazem. Dette er et legemiddel som brukes for å senke blodtrykket.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege før du tar Onglyza dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid. Du skal ikke bruke Onglyza dersom du er gravid.

Rådfør deg med lege dersom du ønsker å amme mens du bruker dette legemidlet. Det er ikke kjent om Onglyza går over i morsmelk. Du bør ikke bruke dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dersom du føler deg svimmel når du bruker Onglyza, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Lavt blodsukker (hypoglykemi) kan påvirke evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner eller jobbe med sikkert fotfeste. Det er risiko for hypoglykemi når man tar dette legemidlet sammen med legemidler som er kjent for å gi hypoglykemi som f.eks. insulin og sulfonylurea.

### **Onglyza inneholder laktose.**

Tablettene inneholder laktose (melkesukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse for noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar denne medisinen.

## **3. Hvordan du bruker Onglyza**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.



Den anbefalte dosen av Onglyza er én 5 mg tablett én gang daglig.

Dersom du har nyreproblemer, kan legen din gi deg en lavere dose. Dette er en 2,5 mg tablett én gang daglig. For denne dosen finnes en annen tablettstyrke.

Legen kan forskrive Onglyza alene eller sammen med insulin eller andre orale antidiabetika. Hvis det er aktuelt, husk å ta disse andre legemidlene slik legen har sagt, slik at du oppnår best mulig behandlingsresultat.

#### **Hvordan du bruker Onglyza**

Tablettene skal ikke deles eller knuses. Svelg tablettene hel med litt vann. Du kan ta tablettene med eller uten mat. Tabletten kan tas når som helst i løpet av dagen, men forsøk å ta tablettene på samme tidspunkt hver dag. Dette vil hjelpe deg med å huske å ta den.

#### **Dersom du tar for mye av Onglyza**

Hvis du tar flere tabletter enn du skal, ta kontakt med legen din umiddelbart.

#### **Dersom du har glemt å ta Onglyza**

- Dersom du glemmer å ta en dose Onglyza, ta den så fort du husker det. Dersom det snart er tid for neste dose lar du være å ta den glemte dosen.
- Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemte dose. Ta aldri to doser på samme dag.

#### **Dersom du slutter å ta Onglyza**

Fortsett å ta Onglyza til legen din sier du skal slutte. Det bidrar til å holde blodsukkeret ditt under kontroll.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

#### **Symptomer som trenger øyeblikkelig medisinsk behandling:**

Slutt å ta Onglyza og ta øyeblikkelig kontakt med legen din dersom du får følgende symptomer på lavt blodsukker: skjelving, svetting, angst, uklart syn, prikking i lepper, blekhet, humørsvingninger, vaghet eller forvirring (hypoglykemi). (Er svært vanlige og forekommer hos flere enn 1 av 10 personer).

Symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon (er sjeldne og forekommer hos flere enn 1 av 1000 personer) kan omfatte:

- Utslett
- Røde flekker som er hevet over huden (elveblest)
- Hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg, som kan gjøre det vanskelig å svelge eller puste.

Dersom du har disse symptomene, må du slutte å bruke Onglyza og umiddelbart kontakte lege eller sykepleier. Legen din kan forskrive en medisin for å behandle den allergiske reaksjonen og en annen medisin for diabetes.

Slutt å ta Onglyza og ta øyeblikkelig kontakt med legen din dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

- vedvarende, kraftige magesmerter som kan stråle ut i ryggen, i tillegg til kvalme og oppkast, da det kan være et tegn på betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt).

Du bør kontakte lege dersom du får følgende bivirkning:

- Alvorlige leddsmerter.

Noen pasienter fikk følgende bivirkninger når de brukte Onglyza og metformin:

- Vanlige (forekommer hos 1 til 10 av 100 pasienter): infeksjon i øvre del av bryst eller lunger, urinveisinfeksjon, betennelse i mage eller tarm som vanligvis er forårsaket av en infeksjon (gastroenteritt), bihulebetennelse med følelse av smerte og hovenhet bak kinn og øyne (sinusitt), betennelse i nese eller svelg (nasofaryngitt) (der symptomer kan være forkjølelse eller sår hals), hodepine, muskelsmerter (myalgi), oppkast, betennelse i magen (gastritt), magesmerter og fordøyelsesbesvær (dyspepsi).
- Mindre vanlige (forekommer hos 1 til 10 av 1000 pasienter): smerter i ledd (artralgi) og problemer med å få eller opprettholde en ereksjon (erekttil dysfunksjon).

Noen pasienter fikk følgende bivirkninger når de brukte Onglyza og et sulfonylureapreparat:

- Svært vanlige: lavt blodsukker (hypoglykemi).
- Vanlige: infeksjon i øvre del av bryst og lunger, urinveisinfeksjon, betennelse i mage eller tarm som vanligvis er forårsaket av en infeksjon (gastroenteritt), bihulebetennelse med følelse av smerte og hovenhet bak kinn og øyne (sinusitt), hodepine, magesmerter og oppkast.
- Mindre vanlige: tretthet, unormale lipid- (fettsyre-) nivåer (dyslipidemi, hypertriglyseridemi).

Noen pasienter fikk følgende bivirkninger når de brukte Onglyza og et tiazolidindion:

- Vanlige: infeksjon i øvre bryst eller lunger, urinveisinfeksjon, betennelse i mage eller tarm som vanligvis er forårsaket av en infeksjon (gastroenteritt), bihulebetennelse med følelse av smerte og hovenhet bak kinn og øyne (sinusitt), hodepine, oppkast, magesmerter og opphovning av hender, ankler eller føtter (perifert ødem).

Noen pasienter fikk følgende bivirkninger når de brukte Onglyza og metformin og et sulfonylureapreparat:

- Vanlige: svimmelhet, tretthet, magesmerter og luft i mage/tarm.

Noen pasienter fikk følgende bivirkninger når de brukte Onglyza som monoterapi:

- Vanlige: svimmelhet, diaré og magesmerter.

Noen pasienter har opplevd å få forstoppelse når de bruker Onglyza som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler. Frekvensen av denne bivirkningen er ikke kjent (kan ikke estimeres utifra tilgjengelige data).

Noen pasienter kan få redusert antall av en type hvite blodlegemer (lymfocytter), som vises i blodprøve, når de bruker Onglyza som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Onglyza**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blister og kartong etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet dersom pakningen er ødelagt eller ser ut til å være tuklet med.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Onglyza**

- Virkestoffet er saksagliptin. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg saksagliptin (som hydroklorid).
- Andre innholdsstoffer er:
  - Tablettkjerne: laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose (E460i), krysskarmellosenatrium (E468), magnesiumstearat.
  - Filmdrasjering: polyvinylalkohol, makrogol/3350, titandioksid (E171), talkum (E553b) og gul jernoksid (E172).
  - Trykkfarge: skjellakk, indigokarminaluminiumslakk (E132).

### **Hvordan Onglyza ser ut og innholdet i pakningen**

- 2,5 mg filmdrasjerte tabletter er blekgule til lysegule, bikonvekse, runde. De har ”2,5” trykt på en side og ”4214” trykt på den andre siden, begge med blått blekk.
- Tabletter fås i blistere av aluminiumsfolie.
- 2,5 mg tabletter leveres i pakningsstørrelser på 14, 28 eller 98 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte kalender-blistere og 30x1 eller 90x1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblistere.

Ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført i Norge.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### **Tilvirker**

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Tyskland

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

Bristol-Myers Squibb House  
Contrada Fontana del Ceraso  
IT-03012 Anagni (FR)  
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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) Ltd  
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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Onglyza 5 mg filmdrasjerte tabletter** saksagliptin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemiddel er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Onglyza er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Onglyza
3. Hvordan du bruker Onglyza.
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Onglyza
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Onglyza er, og hva det brukes mot**

Onglyza inneholder virkestoffet saksagliptin, som tilhører en gruppe legemidler kalt ”orale antidiabetika”. De virker ved å hjelpe til å regulere blodsukkernivået ditt.

Onglyza brukes av voksne pasienter på 18 år og eldre med type 2 diabetes, hvis sykdommen ikke kan kontrolleres tilstrekkelig ved bruk av ett oralt antidiabetikum, diett og trening. Onglyza brukes alene eller sammen med insulin eller andre orale antidiabetiske medisiner.

Det er viktig at du fortsetter å følge råd om diett og trening som du har fått fra din lege eller sykepleier.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Onglyza**

##### **Bruk ikke Onglyza**

- dersom du er allergisk overfor saksagliptin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet i avsnitt 6).
- dersom du har hatt en alvorlig allergisk reaksjon mot noen andre lignende legemidler som du tar for å kontrollere blodsukkeret. Se avsnitt 4.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Onglyza:

- dersom du tar insulin. Onglyza skal ikke brukes i stedet for insulin.
- har eller har hatt en pankreassykdom.
- dersom du har type I diabetes (kroppen din produserer ikke insulin) eller diabetisk ketoacidose (en komplikasjon ved diabetes med høyt blodsukker, raskt vekttap, kvalme eller oppkast). Onglyza skal ikke brukes til å behandle disse tilstandene.
- dersom du tar insulin eller et antidiabetikum kjent som ”sulfonylurea”. Legen din kan ønske å redusere din dose av insulin eller sulfonylurea når du tar et av dem sammen med Onglyza for å unngå lavt blodsukker.
- dersom du har en lidelse som reduserer motstand mot infeksjoner, f.eks. en sykdom lik AIDS eller på grunn av medisiner som du får etter en organtransplantasjon.

- dersom du lider av hjertesvikt eller du har andre risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt, som for eksempel nyreproblemer. Legen din vil gi deg råd om tegnene og symptomene på hjertesvikt. Du bør kontakte lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene. Symptomene kan omfatte, men er ikke begrenset til, økende kortpustethet, hurtig vektøkning og hevelse i føttene (ødem).
- dersom du har moderate til alvorlige nyreproblemer, må du ta en lavere dose av Onglyza. Hvis du får hemodialyse, anbefales ikke at du bruker Onglyza.
- dersom du har moderate eller alvorlige leverproblemer. Hvis du har alvorlige leverproblemer anbefales det ikke at du bruker Onglyza.

Diabetiske hudskader er en vanlig komplikasjon ved diabetes. Utslett har forekommet ved bruk av Onglyza (se avsnitt 4) og ved bruk av noen antidiabetika av samme type som Onglyza. Det anbefales at du følger legens eller sykepleierens anbefalinger om hud- og fotpleie.

### **Barn og ungdom**

Onglyza er ikke anbefalt for barn og ungdom under 18 år. Sikkerhet og effekt for dette legemidlet er ikke kjent når det gis til barn og ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Onglyza**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du bør spesielt informere legen din dersom du bruker medisiner som inneholder en av følgende virkestoff:

- Karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin. Disse kan bli brukt for å kontrollere anfall (kramper) eller mot kronisk smerte.
- Deksametason – et steroid. Dette kan bli brukt til å behandle betennelser i ulike deler av kroppen eller organer.
- Rifampicin. Dette er et antibiotikum som brukes til å behandle infeksjoner som for eksempel tuberkulose.
- Ketoconazol. Dette kan bli brukt til å behandle soppinfeksjoner.
- Diltiazem. Dette er et legemiddel som brukes for å senke blodtrykket.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege før du tar Onglyza dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid. Du skal ikke bruke Onglyza dersom du er gravid.

Rådfør deg med lege dersom du ønsker å amme mens du bruker dette legemidlet. Det er ikke kjent om Onglyza går over i morsmelk. Du bør ikke bruke dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dersom du føler deg svimmel når du bruker Onglyza, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Lavt blodsukker (hypoglykemi) kan påvirke evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner eller jobbe med sikkert fotfeste. Det er risiko for hypoglykemi når man tar dette legemidlet sammen med legemidler som er kjent for å gi hypoglykemi som f.eks. insulin og sulfonylurea.

### **Onglyza inneholder laktose**

Tablettene inneholder laktose (melkesukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse for noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar denne medisinen.

## **3. Hvordan du bruker Onglyza**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen av Onglyza er én 5 mg tablett én gang daglig.

Dersom du har nyreproblemer kan legen din gi deg en lavere dose. Dette er en 2,5 mg tablett én gang daglig. For denne dosen finnes en annen tablettstyrke.

Legen kan forskrive Onglyza alene eller sammen med insulin eller andre orale antidiabetika. Hvis det er relevant, husk å ta disse andre legemidlene slik legen har sagt, slik at du oppnår best mulig behandlingsresultat.

#### **Hvordan du bruker Onglyza**

Tablettene skal ikke deles eller knuses. Svelg tablettene hel med litt vann. Du kan ta tablettene med eller uten mat. Tabletten kan tas når som helst i løpet av dagen, men forsøk å ta tablettene på samme tidspunkt hver dag. Dette vil hjelpe deg med å huske å ta den.

#### **Dersom du tar for mye av Onglyza**

Hvis du tar flere tabletter enn du skal, ta kontakt med legen din umiddelbart.

#### **Dersom du har glemt å ta Onglyza**

- Dersom du glemmer å ta en dose Onglyza, ta den så fort du husker det. Dersom det snart er tid for neste dose lar du være å ta den glemte dosen.
- Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemte dose. Ta aldri to doser på samme dag.

#### **Dersom du slutter å ta Onglyza**

Fortsett å ta Onglyza til legen din sier du skal slutte. Det bidrar til å holde blodsukkeret ditt under kontroll.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

#### **Symptomer som trenger øyeblikkelig medisinsk behandling:**

Slutt å ta Onglyza og ta øyeblikkelig kontakt med legen din dersom du får følgende symptomer på lavt blodsukker: skjelving, svetting, angst, uklart syn, prikking i lepper, blekhet, humørsvingninger, vaghet eller forvirring (hypoglykemi). (Er svært vanlige og forekommer hos flere enn 1 av 10 personer).

Symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon (er sjeldne og forekommer hos opptil 1 av 1000 personer) kan omfatte:

- Utslett
- Røde flekker som er hevet over huden (elveblest)
- Hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg, som kan gjøre det vanskelig å svelge eller puste.

Dersom du har disse symptomene, må du slutte å bruke Onglyza og umiddelbart kontakte lege eller sykepleier. Legen din kan forskrive en medisin for å behandle den allergiske reaksjonen og en annen medisin for diabetes.

Slutt å ta Onglyza og ta øyeblikkelig kontakt med legen din dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

- vedvarende, kraftige magesmerter som kan stråle ut i ryggen, i tillegg til kvalme og oppkast, da det kan være et tegn på betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt).

Du bør kontakte lege dersom du får følgende bivirkning:

- Alvorlige leddsmerter.



Noen pasienter fikk følgende bivirkninger når de brukte Onglyza og metformin:

- Vanlige (forekommer hos 1 til 10 pasienter av 100): infeksjon i øvre bryst og lunger, urinveisinfeksjon, betennelse i mage eller tarm som vanligvis er forårsaket av en infeksjon (gastroenteritt), bihulebetennelse med følelse av smerte og hovenhet bak kinn og øyne (sinusitt), betennelse i nese eller svelg (nasofaryngitt) (der symptomer kan være forkjølelse eller sår hals), hodepine, muskelsmerter (myalgi), oppkast, betennelse i magen (gastritt), magesmerter og fordøyelsesbesvær (dyspepsi).
- Mindre vanlige (forekommer hos 1 til 10 av 1000 pasienter): smerter i ledd (artralgi) og problemer med å få eller opprettholde en ereksjon (erektile dysfunksjon).

Noen pasienter fikk følgende bivirkninger når de brukte Onglyza og et sulfonylureapreparat:

- Svært vanlige: lavt blodsukker (hypoglykemi).
- Vanlige: infeksjon i øvre bryst og lunger, urinveisinfeksjon, betennelse i mage eller tarm som vanligvis er forårsaket av en infeksjon (gastroenteritt), bihulebetennelse med følelse av smerte og hovenhet bak kinn og øyne (sinusitt), hodepine, magesmerter og oppkast.
- Mindre vanlige: tretthet, unormale lipid- (fettsyre-) nivåer (dyslipidemi, hypertriglyseridemi).

Noen pasienter fikk følgende bivirkninger når de brukte Onglyza og et tiazolidindion:

- Vanlige: infeksjon i øvre bryst og lunger, urinveisinfeksjon, betennelse i mage eller tarm som vanligvis er forårsaket av en infeksjon (gastroenteritt), bihulebetennelse med følelse av smerte og hovenhet bak kinn og øyne (sinusitt), hodepine, oppkast, magesmerter og opphovning av hender, ankler eller føtter (perifert ødem).

Noen pasienter fikk følgende bivirkninger når de brukte Onglyza og metformin og et sulfonylureapreparat:

- Vanlige: svimmelhet, tretthet, magesmerter og luft i mage/tarm.

Noen pasienter fikk følgende bivirkninger når de brukte Onglyza som monoterapi:

- Vanlige: svimmelhet, diaré og magesmerter.

Noen pasienter har opplevd å få forstoppelse når de bruker Onglyza som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler. Frekvensen av denne bivirkningen er ikke kjent (kan ikke estimeres utifra tilgjengelige data).

Noen pasienter kan få redusert antall av en type hvite blodlegemer (lymfocytter), som vises i blodprøve, når de bruker Onglyza som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Onglyza**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blister og kartong etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet dersom pakningen er ødelagt eller ser ut til å være tuklet med.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Onglyza**

- Virkestoffet er saksagliptin. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg saksagliptin (som hydroklorid).
- Andre innholdsstoffer er:
  - Tablettkjerne: laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose (E460i), krysskarmellosenatrium (E468), magnesiumstearat.
  - Filmdrasjering: polyvinylalkohol, makrogol/3350, titandioksid (E171), talkum (E553b) og rød jernoksid (E172).
  - Trykkfarge: skjellakk, indigokarminaluminiumslakk (E132).

### **Hvordan Onglyza ser ut og innholdet i pakningen**

- 5 mg filmdrasjerte tabletter er rosa, bikonvekse, runde. De har "5" trykt på en side og "4215" trykt på den andre siden, begge med blått blekk.
- Tablettene fås i blistere av aluminiumsfolie.
- Onglyza tabletter leveres i pakningsstørrelser på 14, 28, 56 eller 98 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blistere, 14, 28, 56 eller 98 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte kalender-blistere og 30x1 eller 90x1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblistere.

Ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført i Norge.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### **Tilvirker**

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Tyskland

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

Bristol-Myers Squibb House  
Contrada Fontana del Ceraso  
IT-03012 Anagni (FR)  
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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) Ltd  
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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.