

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Onglyza 2,5 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 2,5 mg saxagliptin (som hydroklorid).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje tablett innehåller 99 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Onglyza 2,5 mg tabletter är blekgula till ljusgula, bikonvexa, runda, filmdragerade tabletter med ”2.5” tryckt på ena sidan och ”4214” tryckt på den andra sidan med blått bläck.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Onglyza är avsett för behandling av vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2 som tillägg till kost och motion för att förbättra glykemisk kontroll:

- som monoterapi när metformin är olämpligt på grund av intolerans eller kontraindikationer.
- i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes, inklusive insulin, när dessa inte ger tillräcklig glykemisk kontroll (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1 för tillgängliga data om olika kombinationer).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Den rekommenderade dosen av Onglyza är 5 mg en gång dagligen. När Onglyza används i kombination med insulin eller en sulfonureid, kan det behövas en lägre dos av insulin eller sulfonureid för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

Säkerheten och effekten av saxagliptin som oral trippelbehandling i kombination med metformin och en tiazolidindion har inte fastställts.

#### Särskilda patientgrupper

##### Äldre (≥ 65 år)

Dosjustering enbart baserad på ålder rekommenderas inte (se även avsnitt 5.1 och 5.2).

#### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas till patienter med lätt njurfunktionsnedsättning.

Dosen bör sänkas till 2,5 mg en gång dagligen hos patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning.

Onglyza rekommenderas inte för patienter med terminal njursjukdom (ESRD) som behöver hemodialys (se avsnitt 4.4).

Eftersom dosen bör begränsas till 2,5 mg baserat på njurfunktion, rekommenderas bedömning av njurfunktion innan behandling påbörjas, och i enlighet med rutinvård bör njurbedömning därefter ske regelbundet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild eller måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2). Saxagliptin skall användas med försiktighet hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning och rekommenderas inte för användning till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Onglyza för barn från födseln till <18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringsätt

Tabletterna kan tas med eller utan mat när som helst under dagen. Tabletterna får inte delas eller brytas.

Om patienten missar en dos, bör den tas så snart patienten kommer ihåg det. Dubbel dos skall inte tas på en och samma dag.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, eller anamnes med allvarlig överkänslighetsreaktion, däribland anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock och angioödem, mot någon dipeptidylpeptidas-4 (DPP4)-hämmare (se avsnitt 4.4 och 4.8).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Allmänna

Onglyza skall inte användas av patienter med diabetes mellitus typ 1 eller för behandling av diabetesketoacidosis.

Onglyza kan inte ersätta insulin hos patienter som behöver insulin.

#### Akut pankreatit

Användning av DPP4-hämmare har satts i samband med en risk att utveckla akut pankreatit. Patienterna ska informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit: ihållande, svår magsmärta. Om pankreatit misstänks ska behandlingen med Onglyza avbrytas. Om akut pankreatit kan bekräftas ska behandlingen med Onglyza inte återupptas. Försiktighet ska iakttas för patienter med pankreatit i anamnesen.

Vid erfarenhet efter lansering av saxagliptin har det förekommit spontant rapporterade biverkningar i form av akut pankreatit.

#### Nedsatt njurfunktion

En enda dosjustering rekommenderas hos patienter med måttlig eller svår njurfunktionsnedsättning. Saxagliptin rekommenderas inte för användning hos patienter med terminal njursjukdom (ESRD) som behöver hemodialys. Bedömning av njurfunktion rekommenderas innan behandling med Onglyza påbörjas och i enlighet med rutinvård bör njurbedömning därefter ske regelbundet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Nedsatt leverfunktion

Saxagliptin skall användas med försiktighet till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och rekommenderas inte för användning till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

### Användning tillsammans med läkemedel kända för att orsaka hypoglykemi

Sulfonureider och insulin är kända för att orsaka hypoglykemi. Därför kan en lägre dos av sulfonureid eller insulin krävas, för att reducera risken för hypoglykemi vid användning i kombination med Onglyza.

### Överkänslighetsreaktioner

Onglyza får inte användas av patienter som har haft någon allvarlig överkänslighetsreaktion mot en dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4)-hämmare (se avsnitt 4.3).

Vid erfarenhet efter lansering, omfattande spontana rapporter och kliniska prövningar, har följande biverkningar rapporterats vid användning av saxagliptin: allvarliga överkänslighetsreaktioner, däribland anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock och angioödem. Om en allvarlig överkänslighetsreaktion mot saxagliptin misstänks ska behandlingen med Onglyza avbrytas, utvärdera andra möjliga orsaker till händelsen och sätt in alternativ diabetesbehandling (se avsnitt 4.8).

### Hudbesvär

Ulcerösa och nekrotiska hudlesionser har rapporterats på extremiteter hos apor i icke-kliniska toxicitetsstudier (se avsnitt 5.3). Ingen ökad incidens av hudlesionser observerades i kliniska prövningar. Hudutslag har beskrivits i rapporter efter lansering av DPP-4-hämmare. Hudutslag är också känt som en biverkan av Onglyza (se avsnitt 4.8). Därför, i enlighet med rutinvården av diabetespatienten, rekommenderas kontroll av hudbesvär som blåsor, sår eller utslag.

### Hjärtsvikt

Erfarenheten från NYHA klass III-IV är ännu begränsad. I SAVOR-studien sågs en liten ökning av frekvensen av sjukhusvistelser för hjärtsvikt hos saxagliptinbehandlade patienter jämfört med placebo, även om något orsakssamband inte har fastställts (se avsnitt 5.1). Ytterligare analys indikerade inte någon differentiell effekt mellan NYHA klasserna. Försiktighet är motiverad om Onglyza används hos patienter med kända riskfaktorer för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, såsom anamnes med hjärtsvikt eller måttligt till svårt nedsatt njurfunktion. Patienter ska informeras om de karakteristiska symtomen på hjärtsvikt och att de omedelbart ska rapportera sådana symtom.

### Artralgi

Ledsmärta, som kan vara svår, har rapporterats i rapporter efter lansering av DPP-4-hämmare (se avsnitt 4.8). Patienterna upplevde symtomlindring efter utsättning av läkemedlet och vissa upplevde att symtomen återkom vid återinförande av samma eller annan DPP-4-hämmare. Symtomdebut efter påbörjad läkemedelsbehandling kan ske snabbt eller efter längre behandlingsperioder. Om en patient uppvisar svår ledsmärta ska fortsatt läkemedelsbehandlingen bedömas individuellt.

### Patienter med nedsatt immunförsvar

Patienter med nedsatt immunförsvar, såsom patienter som har genomgått organtransplantation eller patienter som diagnostiserats med humant immunbristsyndrom, har inte studerats i Onglyzas kliniska program. Effekten och säkerheten för saxagliptin hos dessa patienter har därför inte fastslagits.

### Användning tillsammans med potenta CYP3A4-inducerare

Användning av CYP3A4-inducerare som karbamazepin, dexametason, fenobarbital, fenytoin och rifampicin kan minska den glykemiskt sänkande effekten av Onglyza (se avsnitt 4.5).

### Laktos

Tabletterna innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

De kliniska data som beskrivs nedan tyder på att risken för kliniskt betydelsefulla interaktioner med läkemedel som tas samtidigt är låg.

Metabolismen av saxagliptin medieras primärt av cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Samtidig administrering av saxagliptin och andra CYP3A4/5-inducerare än rifampicin, (såsom karbamazepin, dexametason, fenobarbital och fenytoin) har inte studerats och kan resultera i minskad plasmakoncentration av saxagliptin och förhöjd koncentration av dess huvudmetabolit. Glykemisk kontroll bör nog utvärderas då saxagliptin används samtidigt med en potent CYP3A4/5-inducerare.

Samtidig administrering av saxagliptin och den måttliga CYP3A4/5-hämmaren diltiazem ökade  $C_{max}$  och AUC för saxagliptin med 63 % respektive 2,1 gånger och de motsvarande värdena för den aktiva metaboliten minskade med 44 % respektive 34 %.

Samtidig administrering av saxagliptin och den potenta CYP3A4/5-hämmaren ketokonazol ökade  $C_{max}$  och AUC för saxagliptin med 62 % respektive 2,5 gånger och de motsvarande värdena för den aktiva metaboliten minskade med 95 % respektive 88 %.

Samtidig administrering av saxagliptin och den potenta CYP3A4/5-induceraren rifampicin minskade  $C_{max}$  och AUC för saxagliptin med 53 % respektive 76 %. Exponeringen av aktiv metabolit och hämningen av plasma DDP4-aktivitet över ett dosintervall påverkades inte av rifampicin (se avsnitt 4.4).

I *in vitro* studier hämmade varken saxagliptin eller dess huvudmetabolit CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, eller 3A4, och inducerade inte heller CYP1A2, 2B6, 2C9 eller 3A4. I studier utförda på friska frivilliga försökspersoner förändrades varken farmakokinetiken för saxagliptin eller dess huvudmetabolit, på något betydelsefullt sätt av metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoxin, simvastatin, omeprazol, antacida eller famotidin. Dessutom ändrade inte saxagliptin påtagligen farmakokinetiken för metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoxin, simvastatin, de aktiva komponenterna i ett kombinerat oralt preventivmedel (etinylöstradiol och norgestimol), diltiazem eller ketokonazol.

Effekten av rökning, kost, naturmediciner och alkohol på saxagliptins farmakokinetik har inte studerats specifikt.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Användning av saxagliptin till gravida kvinnor har ej studerats. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Onglyza skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

### Amning

Det är okänt om saxagliptin utsöndras i bröstmjölks. Djurstudier har visat utsöndring av saxagliptin och/eller metabolit till modersmjölks. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Onglyza, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

Effekten av saxagliptin på fertiliteten hos människor har ej studerats. Effekter på fertiliteten observerades hos han- och honråttor vid höga doser som gav uppenbara tecken på toxicitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Onglyza kan ha försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

När man framför fordon eller använder maskiner bör man beakta att yrsel har rapporterats i studier på saxagliptin. Dessutom bör patienterna varnas för risken för hypoglykemi när Onglyza används i kombination med andra diabetesläkemedel som är kända för att orsaka hypoglykemi (t.ex. insulin, sulfonureider).

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast förekommande biverkningarna i placebokontrollerade prövningar, som rapporterats hos  $\geq 5\%$  av patienterna som behandlades med Onglyza 5 mg och förekom oftare än hos patienter som behandlades med placebo, är övre luftvägsinfektion (7,7 %), urinvägsinfektion (6,8 %) och huvudvärk (6,5 %).

I sex dubbelblinda, kontrollerade kliniska säkerhets- och effektstudier randomiserades 4 148 patienter med typ 2-diabetes, inklusive 3 021 patienter som behandlades med Onglyza, för att utvärdera effekten av saxagliptin på glykemisk kontroll. I randomiserade, kontrollerade, dubbelblinda kliniska prövningar (inklusive erfarenhet från utveckling och efter godkännande för försäljning) har över 17 000 patienter med typ 2-diabetes behandlats med Onglyza.

I en analys av poolade data från 1 681 patienter med typ 2-diabetes, inklusive 882 patienter som behandlades med Onglyza 5 mg, randomiserade i fem dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska säkerhets- och effektstudier för att utvärdera effekten av saxagliptin på glykemisk kontroll, var den övergripande incidensen av biverkningar hos patienter som behandlades med 5 mg saxagliptin likartad den hos patienter som fick placebo. Utsättning av behandling på grund av biverkningar var större hos patienter som fick 5 mg saxagliptin jämfört med placebo (3,3 % jämfört med 1,8 %).

##### Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna som rapporterats hos  $\geq 5\%$  av patienter som behandlats med 5 mg saxagliptin och oftare än hos patienter som behandlats med placebo eller som rapporterats hos  $\geq 2\%$  av patienter som behandlats med 5 mg saxagliptin och  $\geq 1\%$  oftare jämfört med placebo från analysen av poolade data från fem studier av glykemisk kontroll, plus ytterligare en aktivt kontrollerad studie av initial kombination med metformin visas i Tabell 1.

Biverkningarna är listade enligt organklass och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1 Biverkningsfrekvens per organsystemklass från kliniska prövningar och från erfarenhet efter marknadsintroduktion**

Organklass Biverkning	Biverkningsfrekvens per behandlingsregim				
	Saxagliptin monoterapi	Saxagliptin och metformin <sup>1</sup>	Saxagliptin och en sulfonureid (glibenklamid)	Saxagliptin och en tiazolidindion	Saxagliptin som tillägg till metformin plus en sulfonureid
<b>Infektioner och infestationer</b>					
Övre luftvägs-	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga	

<b>Organklass</b>					
<b>Biverkning</b>	<b>Biverkningsfrekvens per behandlingsregim</b>				
infektion					
Urinvägsinfektion	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga	
Gastroenterit	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga	
Sinuit	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga	
Nasofaryngit		Vanliga <sup>2</sup>			
<b>Immunsystemet</b>					
Överkänslighetsreaktioner <sup>†‡</sup>	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	
Anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock <sup>†‡</sup>	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta	
<b>Metabolism och nutrition</b>					
Hypoglykemi			Mycket vanliga <sup>3</sup>		
Dyslipidemi			Mindre vanliga		
Hypertriglyceridemi			Mindre vanliga		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>					
Yrsel	Vanliga				Vanliga
Huvudvärk	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga	
<b>Magtarmkanalen</b>					
Buksmärtor <sup>†</sup>	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga	
Diarré <sup>4</sup>	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga	
Dyspepsi		Vanliga			
Flatulens					Vanliga
Gastrit		Vanliga			
Illamående <sup>†</sup>	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga	
Kräkningar	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga	
Pancreatit <sup>†</sup>	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	
Förstoppning <sup>†</sup>	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<b>Hud och subkutan vävnad</b>					
Utslag <sup>†</sup>	Vanliga	Vanliga	Vanliga		
Dermatit <sup>†</sup>	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	
Klåda <sup>†</sup>	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	
Urticaria <sup>†</sup>	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	
Angioödem <sup>†‡</sup>	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta	
<b>Muskuloskeletal systemet och bindväv</b>					
Artralgi <sup>*</sup>		Mindre vanliga			
Myalgi <sup>5</sup>		Vanliga			
<b>Reproduktionsorgan och</b>					

<b>Organklass</b>					
<b>Biverkning</b>	<b>Biverkningsfrekvens per behandlingsregim</b>				
<b>bröstkörtel</b>					
Erekttil dysfunktion		Mindre vanliga			
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>					
Trötthet	Vanliga		Mindre vanliga		Vanliga
Perifert ödem				Vanliga	

<sup>1</sup> Inkluderar saxagliptin i tillägg till metformin och initial kombination med metformin.

<sup>2</sup> Endast i den initiala kombinationsbehandlingen.

<sup>3</sup> Ingen statistiskt signifikant skillnad mot placebo. Incidensen av bekräftad hypoglykemi var mindre vanlig för Onglyza 5 mg (0,8 %) och placebo (0,7 %).

<sup>4</sup> Incidensen av diarré var 4,1 % (36/882) i gruppen som fick saxagliptin 5 mg och 6,1 % (49/799) i placebogruppen.

<sup>5</sup> Initialt i kombination med metformin rapporteras myalgi som mindre vanligt.

† Biverkningar observerade vid övervakning efter godkännandet för försäljning.

‡ Se avsnitt 4.3 och 4.4.

§ Även rapporterat under övervakning efter lansering (se avsnitt 4.4).

### **Resultat från SAVOR studien**

Prövningen SAVOR inkluderade 8 240 patienter som behandlades med Onglyza 5 mg eller 2,5 mg en gång dagligen och 8 173 patienter som fick placebo. Den totala incidensen av biverkningar hos patienter som behandlades med Onglyza i denna prövning var jämförbar med placebo (72,5 % respektive 72,2 %).

Incidensen av fastställda pankreatihändelser var 0,3 % hos både Onglyzabehandlade patienter och placebobehandlade patienter i ITT (intent-to-treat)-populationen.

Incidensen av överkänslighetsreaktioner var 1,1 % hos både Onglyzabehandlade patienter och placebobehandlade patienter.

Den totala incidensen av rapporterad hypoglykemi (registrerat i patientdagböcker) var 17,1 % hos försökspersoner som behandlades med Onglyza och 14,8 % hos patienter som behandlades med placebo. Procentandelen försökspersoner under behandling med rapporterade händelser med svår hypoglykemi (definierad som en händelse som krävde hjälp av annan person) var högre i saxagliptingruppen än i placebogruppen (2,1 % respektive 1,6 %). Den ökade risken för total hypoglykemi och svår hypoglykemi som observerades i den saxagliptinbehandlade gruppen förekom främst hos försökspersoner som behandlades med SU vid baseline och inte hos försökspersoner som fick insulin eller metformin som monoterapi vid baseline. Den ökade risken för total och svår hypoglykemi observerades främst hos försökspersoner med HbA1c < 7 % vid baseline.

Minskat antal lymfocyter rapporterades hos 0,5 % av Onglyzabehandlade patienter och 0,4 % av placebobehandlade patienter.

Sjukhusvistelse för hjärtsvikt förekom i högre frekvens i saxagliptingruppen (3,5 %) jämfört med placebogruppen (2,8 %), med en nominell statistisk signifikans som gynnar placebo [HR = 1,27; 95 % CI: 1,07; 1,51; P = 0,007]. Se även avsnitt 5.1.

### **Beskrivning av utvalda biverkningar**



### Hypoglykemi

Biverkningar i form av hypoglykemi baserades på alla rapporter om hypoglykemi; samtidig glukosmätning behövdes inte.

Vid användning som tillägg till kombinationsbehandling med metformin plus sulfonureid var den totala incidensen av rapporterad hypoglykemi 10,1 % för Onglyza 5 mg och 6,3 % för placebo.

Vid användning som tillägg till insulin (med eller utan metformin) var den totala incidensen rapporterad hypoglykemi 18,4 % för Onglyza 5 mg och 19,9 % för placebo.

### Undersökningar

I kliniska studier har incidensen av biverkningar i laboratorietester genomgående varit likartad hos patienter behandlade med 5 mg saxagliptin jämfört med patienter som behandlats med placebo. En liten minskning i absolut antal lymfocyter observerades. Från en nivå av absolut antal lymfocyter på i genomsnitt ca 2 200 celler/ $\mu$ l vid baseline, observerades en minskning av ca 100 celler/ $\mu$ l i jämförelse med placebo i den placebokontrollerade poolade analysen. Genomsnittligt antal absoluta lymfocyter bibehölls stabilt vid daglig dosering i upp till 102 veckor. Minskningen av lymfocytantalet associerades inte med kliniskt relevanta biverkningar. Den kliniska signifikansen av denna minskning av lymfocytantalet i jämförelse med placebo är inte känd.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet har godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Onglyza hade inga kliniskt betydelsefulla effekter på QTc-intervall eller hjärtrytm vid orala doser upp till 400 mg dagligen i 2 veckor (80 gånger den rekommenderade dosen). Om en överdos inträffar skall lämplig understödjande behandling sättas in och bestämmas utifrån patientens kliniska status. Saxagliptin och dess huvudmetabolit kan avlägsnas genom hemodialys (23 % av dosen under 4 timmar).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel. Dipeptidylpeptidas-4-hämmare, ATC-kod: A10BH03

#### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Saxagliptin är en högpotent ( $K_i$ : 1,3 nM), selektiv, reversibel, kompetitiv, DPP-4-hämmare. Hos patienter med typ 2-diabetes, ledde administrering av saxagliptin till hämning av DPP-4-enzymaktiviteten under en 24-timmarsperiod. Efter en oral glukosbelastning, resulterade denna DPP-4-hämning till en 2- till 3 gångers ökning av de cirkulerande nivåerna av aktiva inkretinhormoner, inklusive glukagonliknande peptid-1 (GLP-1) och glukosberoende insulinotropisk polypeptid (GIP), minskade glukagonkoncentrationer och ökade glukosberoende beta-cellsvar, vilket resulterade i högre insulin- och C-peptidnivåer. Ökningen av insulin från beta-celler i pankreas och minskningen av glukagon från alfa-cellerna i pankreas, associerades med lägre koncentrationer av fasteglukos och minskad glukosvariabilitet efter en oral glukosbelastning eller en måltid. Saxagliptin förbättrar glykemisk kontroll genom att minska faste- och postprandiala glukoskoncentrationer hos patienter med typ 2-diabetes.

### Klinisk effekt och säkerhet

I randomiserade, kontrollerade, dubbelblinda kliniska prövningar (inklusive erfarenhet från utveckling och efter godkännande för försäljning) har över 17 000 patienter med typ 2-diabetes behandlats med saxagliptin.

### Glykemisk kontroll

Ett totalt antal av 4 148 patienter med typ 2-diabetes, inklusive 3 021 patienter behandlade med saxagliptin, randomiserades 6 dubbelblinda, kontrollerade kliniska säkerhets- och effektstudier som utfördes för att bedöma saxagliptins effekter på glykemisk kontroll. Behandling med 5 mg saxagliptin en gång dagligen gav kliniskt relevanta och statistiskt signifikanta förbättringar av hemoglobin A1c (HbA1c), plasmaglukos vid fasta (FPG) och postprandialt glukos (PPG) jämfört med placebo i monoterapi, i kombination med metformin (initial eller tilläggsbehandling), i kombination med sulfonureid och i kombination med en tiazolidindion (se Tabell 2). Inga tydliga förändringar av kroppsvikten associerades med saxagliptin. Reduktionerna i HbA1c sågs i alla subgrupper oavsett kön, ålder, etnicitet och BMI (body mass index) vid baseline. Högre HbA1c vid baseline associerades med en större justerad genomsnittlig förändring från baseline med saxagliptin.

### Saxagliptin som monoterapi

Två dubbelblinda, placebokontrollerade 24-veckorsstudier utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten med saxagliptin som monoterapi till patienter med typ 2-diabetes. I båda studierna gav behandling en gång dagligen med saxagliptin signifikanta förbättringar i HbA1c (se tabell 3). Resultaten av dessa studier bekräftades med två efterföljande 24 veckors regionala (asiatiska) monoterapistudier som jämförde saxagliptin 5 mg med placebo.

### Saxagliptin som tillägg till metforminbehandling

En placebokontrollerad 24-veckorsstudie av tillägg till metformin utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten med saxagliptin i kombination med metformin hos patienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c 7-10 %) med enbart metformin. Saxagliptin (n=186) gav signifikanta förbättringar i HbA1c, FPG och PPG jämfört med placebo (n=175). Förbättringarna av HbA1c, PPG och FPG nivåerna efter behandling med saxagliptin 5 mg plus metformin bibehölls fram till vecka 102. HbA1c-förändringen för 5 mg saxagliptin plus metformin (n=31) jämfört med placebo plus metformin (n=15) var -0,8 % vid vecka 102.

### Saxagliptin som tillägg till metformin jämfört med SU som tillägg till metformin

En 52-veckorsstudie utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten hos saxagliptin 5 mg i kombination med metformin (428 patienter) jämfört med sulfonylurea (glipizid, 5 mg titrerat efter behov till 20 mg, medeldos 15 mg) i kombination med metformin (430 patienter) på 858 patienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c 6,5-10 %) med enbart metformin. Medeldosen av metformin var cirka 1 900 mg i varje behandlingsgrupp. Efter 52 veckor var den genomsnittliga minskningen av HbA1c från baseline likartad vid PP-analys (per-protocol) i saxagliptin- och glipizidgrupperna (-0,7 % respektive -0,8 %, medel-HbA1c vid baseline var 7,5 % i båda grupperna). ITT-analys (intent-to-treat) visade konsistenta resultat. Minskningen av FPG var aningen mindre i saxagliptingruppen och det förekom fler utsättningar (3,5 % jämfört med 1,2 %) till följd av bristande effekt baserat på FPG-kriterier under de första 24 veckorna av studien. Saxagliptin ledde även till en signifikant lägre andel patienter med hypoglykemi, 3 % (19 händelser hos 13 patienter) jämfört med 36,3 % (750 händelser hos 156 patienter) för glipizid. Patienter som behandlades med saxagliptin uppvisade en signifikant minskning av kroppsvikten från baseline jämfört med en viktökning hos patienter som fick glipizid (-1,1 kg jämfört med +1,1 kg).

### Saxagliptin som tillägg till metformin jämfört med sitagliptin som tillägg till metformin

En 18-veckorsstudie utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten hos saxagliptin 5 mg i kombination med metformin (403 patienter) jämfört med sitagliptin 100 mg i kombination med metformin (398 patienter) på 801 patienter med inadekvat glykemisk kontroll med enbart metformin. Efter 18 veckor var saxagliptin inte underlägset sitagliptin i fråga om genomsnittlig minskning av HbA1c från baseline i både PP-analysdatasetet (per-protocol) och det fullständiga analysdatasetet. Minskningarna av HbA1c från baseline för saxagliptin och sitagliptin i den primära PP-analysen var -0,5 % (medel och median) respektive -0,6 % (medel och median). I det bekräftande fullständiga

analysdatasetet var de genomsnittliga minskningarna -0,4 % respektive -0,6 % för saxagliptin respektive sitagliptin, med medianminskningar på -0,5 % i båda grupperna.

#### Saxagliptin i kombination med metformin som initial behandling

En 24-veckorsstudie utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten för 5 mg saxagliptin i kombination med metformin som initial kombinationsbehandling till behandlingsnaiva patienter med ofullständig glykemisk kontroll (HbA1c 8-12 %). Initial behandling med kombinationen 5 mg saxagliptin plus metformin (n=306) gav signifikanta förbättringar i HbA1c, FPG och PPG jämfört med antingen enbart saxagliptin (n=317) eller metformin (n=313) som initial behandling. Minskningar i HbA1c från baseline till vecka 24 observerades i alla utvärderade subgrupper som definierades med baseline HbA1c, med större minskningar observerade hos patienter med ett HbA1c  $\geq 10\%$  vid baseline (se Tabell 3). Förbättringarna av HbA1c, PPG och FPG efter initial behandling med saxagliptin 5 mg plus metformin bibehölls fram till vecka 76. Förändringen av HbA1c för saxagliptin 5 mg plus metformin (n=177) jämfört med metformin plus placebo (n=147) var -0,5 % i vecka 76.

#### Saxagliptin som tillägg till glibenklamidbehandling

En placebokontrollerad 24-veckorsstudie av tilläggsbehandling utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten med saxagliptin i kombination med glibenklamid till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll vid studierekryteringen (HbA1c 7,5-10 %) med en sub-maximal dos av enbart glibenklamid. Saxagliptin i kombination med en fastställd, medelhög dos av en sulfonureid (glibenklamid 7,5 mg) jämfördes med en titrering till en högre dos av glibenklamid (ca 92 % av patienterna i gruppen placebo plus glibenklamid upptitrerades till en slutlig total dos av 15 mg). Saxagliptin (n=250) gav signifikanta förbättringar av HbA1c, FPG och PPG jämfört med en upptitrerad glibenklamiddos (n=264). Förbättringarna av HbA1c och PPG efter behandling med saxagliptin 5 mg bibehölls fram till vecka 76. Förändringen av HbA1c för saxagliptin 5 mg (n=56) jämfört med upptitrerad glibenklamid plus placebo (n=27) var -0,7 % i vecka 76.

#### Saxagliptin som tillägg till behandling med insulin (med eller utan metformin)

Totalt 455 patienter med typ 2-diabetes deltog i en 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie för att utvärdera effekten och säkerheten med saxagliptin i kombination med en fast dos av insulin (medelvärde vid baseline: 54,2 enheter) hos patienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c  $\geq 7,5\%$  och  $\leq 11\%$  DCCT standard) med enbart insulin (n=141) eller med insulin i kombination med en fast dos av metformin (n=314). Saxagliptin 5 mg som tillägg till insulin med eller utan metformin gav signifikanta förbättringar av HbA1c och PPG efter 24 veckor jämfört med placebo som tillägg till insulin med eller utan metformin. Likartade reduktioner i HbA1c jämfört med placebo uppnåddes för patienter som fick saxagliptin 5 mg som tillägg till insulin oberoende av metforminanvändning (-0,4 % för båda subgrupperna). Förbättringarna i HbA1c från baseline bibehölls i gruppen med saxagliptin som tillägg till insulin jämfört med gruppen med placebo som tillägg till insulin med eller utan metformin vid vecka 52. Förändringen av HbA1c i saxagliptingruppen (n=244) jämfört med placebogruppen (n=124) var -0,4 % vid vecka 52.

#### Saxagliptin som tillägg till tiazolidindionbehandling

En placebokontrollerad 24-veckorsstudie utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten med saxagliptin i kombination med en tiazolidindion (TZD) hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll (HbA1c 7-10,5%) med enbart TZD. Saxagliptin (n=183) gav signifikanta förbättringar i HbA1c, FPG och PPG jämfört med placebo (n=180). Förbättringarna av HbA1c, PPG och FPG efter behandling med saxagliptin 5 mg bibehölls fram till vecka 76. Förändringen av HbA1c för saxagliptin 5 mg (n=82) jämfört med TZD plus placebo (n=53) var -0,9 % i vecka 76.

#### Saxagliptin som tillägg till kombinationsbehandling med metformin och sulfonureid

Totalt 257 patienter med typ 2-diabetes deltog i en 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie för att utvärdera effekten och säkerheten med saxagliptin (5 mg en gång dagligen) i kombination med metformin plus sulfonureid (SU) hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll (HbA1c  $\geq 7\%$  och  $\leq 10\%$ ). Saxagliptin (n=127) gav signifikanta förbättringar av HbA1c och PPG jämfört med placebo (n=128). Förbättringen av HbA1c för saxagliptin jämfört med placebo var -0,7 % vid vecka 24.

### Saxagliptin som tillägg till behandling med dapagliflozin plus metformin

I en 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utfördes på patienter med diabetes mellitus typ 2 jämfördes saxagliptin 5 mg med placebo som tilläggsbehandling för individer med HbA1c 7-10,5 % som behandlades med dapagliflozin (en SGLT2-hämmare) och metformin. Patienter som slutförde den inledande 24-veckorsstudieperioden var kvalificerade att delta i en kontrollerad 28 veckor lång studieförlängning (52 veckor).

Individer som behandlades med saxagliptin som tillägg till dapagliflozin och metformin (n=153) uppnådde statistiskt signifikant (p-värde < 0,0001) större reduktioner av HbA1c jämfört med gruppen som fick placebo som tillägg till dapagliflozin plus metformin (n=162) vid 24 veckor (se tabell 2). Effekten på HbA1c som observerades vid vecka 24 hade bibehållits vid vecka 52. Säkerhetsprofilen för saxagliptin som tillägg till dapagliflozin plus metformin i den långvariga behandlingsperioden var förenlig med den som observerades i 24-veckorsbehandlingsperioden i denna studie och i prövningen i vilken saxagliptin och dapagliflozin gavs tillsammans som tilläggsbehandling till patienter som behandlades med metformin (beskrivs nedan).

### Andel patienter som uppnådde HbA1c < 7 %

Andelen patienter som uppnådde HbA1c < 7 % vid vecka 24 var högre i gruppen saxagliptin 5 mg plus dapagliflozin plus metformin, 35,3 % (95 % CI [28,2; 42,4]) jämfört med gruppen placebo plus dapagliflozin plus metformin, 23,1 % (95 % CI [16,9; 29,3]). Effekten på HbA1c som observerades vid vecka 24 bibehölls vid vecka 52.

**Tabell 2 Avgörande effektresultat för Onglyza 5 mg per dag i placebokontrollerade monoterapistudier och i studier som tilläggsbehandling.**

	Genomsnittligt HbA1c (%)	Genomsnittlig ändring <sup>2</sup> från baseline HbA1c (%) vid vecka 24	Placebokorrigerad genomsnittlig förändring i HbA1c (%) vid vecka 24 (95 % CI)
<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 (morgon)	-0,4 (-0,7; -0,1) <sup>4</sup>
(n=70)	7,9	-0,6 (kväll)	-0,4 (-0,6; -0,1) <sup>5</sup>
<b>Tillägg/Kombinationsstudier</b>			
• Studie CV181014: tillägg till metformin (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) <sup>3</sup>
• Studie CV181040: tillägg till SU <sup>1</sup> (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9; -0,6) <sup>3</sup>
• Studie D1680L00006: tillägg till metformin plus SU (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9; -0,5) <sup>3</sup>
• Studie CV181013: tillägg till TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8; -0,4) <sup>3</sup>
• Studie CV181039: initial kombination med metformin <sup>6</sup>			
Hel population (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) <sup>7</sup>
Baseline HbA1c ≥10 % stratum (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) <sup>8</sup>
• Studie CV181168: sekventiellt tillägg till dapagliflozin + metformin (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5; -0,2) <sup>9</sup>
• Studie CV181057: tillägg till insulin (+/-metformin)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) <sup>3</sup>
Total population (n=300)			

n=Randomiserade patienter (primär effekt-intention-to-treat analys) med tillgängliga data.

<sup>1</sup> Placebogrupp hade upptitrering av total daglig dos glibenklamid från 7,5 till 15 mg.

<sup>2</sup> Justerad genomsnittlig förändring från baseline justerad för baselinevärde (ANCOVA).

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

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

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

<sup>6</sup> Metformin titrerades upp från 500 till 2 000 mg per dag beroende på tolerans.

<sup>7</sup> Genomsnittlig förändring av HbA1c är skillnaden mellan grupperna saxagliptin+metformin och enbart metformin (p < 0,0001).

<sup>8</sup> Genomsnittlig förändring av HbA1c är skillnaden mellan grupperna saxagliptin+metformin och enbart metformin.

<sup>9</sup> Genomsnittlig förändring av HbA1c är skillnaden mellan grupperna saxagliptin+dapagliflozin+metformin och dapagliflozin+metformin (p < 0,0001).

### Tillägg av saxagliptin och dapagliflozin till metforminbehandling

Totalt 534 vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2 och otillräcklig glykemisk kontroll på enbart metformin (HbA1c 8 %-12 %), deltog i denna 24-veckors randomiserade, dubbelblinda, aktiv komparator-kontrollerade prövning för att jämföra kombinationen av saxagliptin och dapagliflozin som samtidigt tillägg till metformin, i motsats till saxagliptin eller dapagliflozin som tillägg till metformin. Patienter randomiserades till en av tre dubbelblinda behandlingsgrupper till att få saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg som tillägg till metformin, saxagliptin 5 mg och placebo som tillägg till metformin, eller dapagliflozin 10 mg och placebo som tillägg till metformin.

Gruppen som fick saxagliptin och dapagliflozin uppnådde signifikant större reduktioner av HbA1c jämfört med antingen saxagliptingruppen eller dapagliflozingruppen vid 24 veckor (se tabell 3).

**Tabell 3 HbA1c vid vecka 24 i aktivt kontrollerad studie där man jämförde kombinationen av saxagliptin och dapagliflozin som samtidigt tillägg till metformin med antingen saxagliptin eller dapagliflozin som tillägg till metformin**

Effektparameter	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 <sup>2</sup>	Saxagliptin 5 mg + metformin N=176 <sup>2</sup>	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 <sup>2</sup>
<b>HbA1c (%) vid vecka 24<sup>1</sup></b>			
Baseline (genomsnitt)	8,93	9,03	8,87
Förändring från baseline (justerat genomsnitt <sup>3</sup> ) (95 % konfidensintervall [CI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Differens från saxagliptin + metformin (justerat genomsnitt <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81, -0,37)	-	-
Differens från dapagliflozin + metformin (justerat genomsnitt <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48, -0,05)	-	-

<sup>1</sup> LRM = Longitudinellt upprepade mätningar (med användning av värden före akutläkemedel).

<sup>2</sup> Randomiserade och behandlade patienter med effektmätningar vid baseline och minst 1 gång efter baseline.

<sup>3</sup> Minstakvadratgenomsnitt justerat för baselinevärde.

<sup>4</sup> p-värde < 0,0001.

<sup>5</sup> p-värde = 0,0166.

### Andel patienter som uppnådde HbA1c < 7 %

I gruppen med kombination av saxagliptin och dapagliflozin, uppnådde 41,4 % (95 % CI [34,5; 48,2]) av patienterna HbA1c-nivåer på mindre än 7 % jämfört med 18,3 % (95 % CI [13,0; 23,5]) av patienterna i saxagliptingruppen och 22,2 % (95 % CI [16,1; 28,3]) av patienterna i dapagliflozingruppen.

### Patienter med nedsatt njurfunktion

En 12-veckors, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie genomfördes för att utvärdera behandlingseffekten av saxagliptin 2,5 mg en gång dagligen jämfört med placebo hos

170 patienter (85 patienter fick saxagliptin och 85 patienter fick placebo) med typ 2-diabetes (HbA1c 7,0-11 %) och nedsatt njurfunktion (måttligt [n=90]; svårt [n=41]; eller ESRD [n=39]). I denna studie fick 98,2 % av patienterna andra antihyperglykemiska behandlingar (75,3 % fick insulin och 31,2 % fick orala antihyperglykemiska medel; några fick båda). Saxagliptin minskade signifikant HbA1c jämfört med placebo. Förändringen av HbA1c för saxagliptin var -0,9 % vid vecka 12 (HbA1c-förändring på -0,4 % för placebo). Förbättringarna av HbA1c efter behandling med saxagliptin 2,5 mg kvarstod fram till vecka 52, men antalet patienter som fullföljde 52 veckor utan modifiering av andra antihyperglykemiska behandlingar var lågt (26 patienter i saxagliptingruppen mot 34 patienter i placebogrupper). Incidensen av bekräftade hypoglykemiska händelser var något högre i saxagliptingruppen (9,4 %) jämfört med placebogrupper (4,7 %), även om antalet patienter med någon hypoglykemisk händelse inte skilde sig mellan behandlingsgrupperna. Där fanns ingen negativ effekt på njurfunktionen enligt bestämning av uppskattad glomerulär filtrationshastighet eller CrCL vid vecka 12 och vecka 52.

#### Saxagliptinstudie för bedömning av kärlhändelser registrerade hos patienter med diabetes mellitus-trombolys vid hjärtinfarkt (SAVOR)

SAVOR var en studie av hjärt-kärlhändelser hos 16 492 patienter med HbA1c  $\geq 6,5$  % och  $< 12$  % (12 959 med fastställd kardiovaskulär sjukdom; 3 533 med endast multipla riskfaktorer) som randomiserades till att få saxagliptin (n=8 280) eller placebo (n=8 212) som tillägg till lokal standardbehandling av HbA1c och kardiovaskulära riskfaktorer. Studiepopulationen inkluderade de som var  $\geq 65$  år (n=8 561) och  $\geq 75$  år (n=2 330) med normal eller lätt nedsatt njurfunktion (13 916) liksom måttligt (n=2 240) eller svårt (n=336) nedsatt njurfunktion.

Det primära säkerhetsmättet (non-inferiority) och effektmättet (superiority) var ett sammansatt resultatmätt bestående av tiden till första förekomst av någon av följande större hjärt-kärlhändelser (Major Adverse CV Events, MACE): kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal ischemisk stroke.

Efter en genomsnittlig uppföljningstid på 2 år uppnådde studien sitt primära säkerhetsmätt som visade att saxagliptin inte ökade den kardiovaskulära risken hos patienter med typ 2-diabetes jämfört med placebo när saxagliptin adderades till aktuell bakgrundsbehandling.

Ingen nytta gällande MACE eller totalmortalitet observerades.

**Tabell 4 Primära och sekundära kliniska resultatmätt efter behandlingsgrupp i studien SAVOR\***

Resultatmätt	Saxagliptin (n=8 280)		Placebo (n=8 212)		Riskkvot (95 % KI) <sup>†</sup>
	Försökspersoner med händelser n (%)	Händelsefrekvens per 100 patientår	Försökspersoner med händelser n (%)	Händelsefrekvens per 100 patientår	
Primärt sammansatt resultatmätt: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89; 1,12) <sup>‡,§,¶</sup>
Sekundärt sammansatt resultatmätt: MACE plus	1 059 (12,8)	6,72	1 034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11) <sup>¶</sup>
Mortalitet av alla orsaker	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27) <sup>¶</sup>

- \* ITT (intent-to-treat)-population
- † Riskkvot justerad efter njurfunktionskategori vid baseline och kategori för kardiovaskulär sjukdomsrisk vid baseline
- ‡ p-värde <0,001 för non-inferiority (baserat på riskkvot <1,3) jämfört med placebo.
- § p-värde = 0,99 för superiority (baserat på riskkvot <1,0) jämfört med placebo.
- # Händelser ackumulerades jämnt över tid och händelsefrekvenser för Onglyza och placebo skiljde sig inte märkbart över tid.
- ¶ Signifikans inte testad.

En komponent av det sekundära sammansatta resultatmättet, sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, förekom i högre frekvens i saxagliptingruppen (3,5 %) jämfört med placebogrupperna (2,8 %) med nominell statistisk signifikans (dvs. utan justering för test av flera resultatmått) till förmån för placebo [riskkvot = 1,27; (95 % KI 1,07; 1,51); p=0,007]. Kliniskt relevanta faktorer som var prediktiva för ökad relativ risk med saxagliptinbehandling kunde inte slutgiltigt identifieras. Försökspersoner med högre risk för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, oberoende av behandlingsarm, kunde identifieras med kända riskfaktorer för hjärtsvikt såsom anamnes på hjärtsvikt eller nedsatt njurfunktion vid baseline. Försökspersoner som fick saxagliptin och som hade en anamnes på hjärtsvikt eller nedsatt njurfunktion vid baseline hade dock ingen ökad risk jämfört med placebo i de primära eller sekundära sammansatta resultatmåten eller för mortalitet av alla orsaker.

Ett annat sekundärt resultatmått totalmortalitet, inträffade med en frekvens på 5,1 % i saxagliptingruppen och 4,6 % i placebogrupperna (se tabell 4). Dödsfall på grund av hjärt-kärlsjukdomar var lika fördelade över behandlingsgrupperna. Det fanns en numerisk obalans för dödsfall som inte berodde på hjärt-kärlsjukdomar, med fler händelser för saxagliptin (1,8 %) än för placebo (1,4 %) [riskkvot = 1,27; (95 % KI 1,00; 1,62); P = 0,051].

HbA1c var lägre med saxagliptin jämfört med placebo i en explorativ analys.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Onglyza för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av diabetes mellitus typ 2 (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

#### Äldre population

I subgrupper med försökspersoner över 65 år och över 75 år från SAVOR studien överensstämde effekt och säkerhet med den totala studiepopulationen.

GENERATION var en 52-veckorsstudie av glykemisk kontroll hos 720 äldre patienter, där genomsnittsåldern var 72,6 år; 433 försökspersoner (60,1 %) var <75 år och 287 försökspersoner (39,9 %) var ≥75 år. Det primära resultatmättet var andelen patienter som uppnådde HbA1c <7 % utan bekräftad eller svår hypoglykemi. Det verkade inte finnas någon skillnad i procentuell andel patienter som svarade: 37,9 % (saxagliptin) och 38,2 % (glimepirid) uppnådde det primära resultatmättet. En lägre andel patienter i saxagliptingruppen (44,7 %) jämfört med glimepiridgruppen (54,7 %) uppnådde HbA1c-målet på 7,0 %. En lägre andel patienter i saxagliptingruppen (1,1 %) jämfört med glimepiridgruppen (15,3 %) upplevde en bekräftad eller svår hypoglykemisk händelse.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Farmakokinetiken för saxagliptin och dess huvudmetabolit var likartad hos friska försökspersoner och hos patienter med typ 2-diabetes.

#### Absorption

Saxagliptin absorberades snabbt efter oral administrering vid fasta och maximala plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) av saxagliptin och dess huvudmetabolit uppnåddes inom 2 respektive 4 timmar ( $T_{max}$ ).  $C_{max}$ - och AUC-värdena för saxagliptin och dess huvudmetabolit ökade proportionellt med stegringen av saxagliptindosen och denna dosproportionalitet observerades vid doser upp till 400 mg. Efter en oral enkeldos om 5 mg saxagliptin till friska försökspersoner var de genomsnittliga AUC-värdena i plasma för saxagliptin och dess huvudmetabolit 78 ng·h/ml respektive 214 ng·h/ml.

Motsvarande  $C_{\max}$ -värden i plasma var 24 ng/ml respektive 47 ng/ml. De intraindividella variationskoefficienterna för försökspersonerna var för saxagliptin mindre än 12 % för  $C_{\max}$  och AUC.

Hämningen av plasma DPP-4-aktiviteten med saxagliptin under minst 24 timmar efter oral administrering av saxagliptin beror på hög potens, hög affinitet och förlängd bindning till det aktiva bindningsstället.

#### Interaktion med mat

Mat hade en relativt måttlig effekt på farmakokinetiken för saxagliptin hos friska försökspersoner. Administrering tillsammans med mat (en fettrik måltid) resulterade inte i några förändringar av  $C_{\max}$  för saxagliptin och i en 27 %-ig ökning av AUC jämfört med fasta. Tiden för saxagliptin att nå  $C_{\max}$  ( $T_{\max}$ ) ökades med ungefär 0,5 timmar med mat jämfört med fasta. Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla.

#### Distribution

Proteinbindningsgraden *in vitro* i humant serum för saxagliptin och dess huvudmetabolit är försumbar. Därmed förväntas inte förändringar i blodproteinnivåer vid olika sjukdomstillstånd (t ex nedsatt njur- eller leverfunktion) påverka fördelningen av saxagliptin.

#### Metabolism

Biotransformationen av saxagliptin medieras primärt av cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Huvudmetaboliten av saxagliptin är också en selektiv, reversibel, kompetitiv DPP-4-hämmare, hälften så potent som saxagliptin.

#### Eliminering

Värdena för den genomsnittliga terminala halveringstiden i plasma ( $t_{1/2}$ ) för saxagliptin och dess huvudmetabolit är 2,5 timmar respektive 3,1 timmar och det genomsnittliga värdet för  $t_{1/2}$  av plasma DPP-4-hämning var 26,9 timmar. Saxagliptin elimineras via både renal och hepatisk väg. Efter en enkeldos av 50 mg  $^{14}\text{C}$ -saxagliptin, utsöndrades 24 %, 36 % och 75 % av dosen i urinen som saxagliptin, dess huvudmetabolit respektive total radioaktivitet. Genomsnittligt njurclearance för saxagliptin (~230 ml/min) var större än den genomsnittliga uppskattade glomerulära filtrationshastigheten (~120 ml/min) vilket tyder på viss aktiv njurutsöndring. För huvudmetaboliten var värdena för njurclearance jämförbara med den uppskattade glomerulära filtrationshastigheten. Totalt 22 % av den administrerade radioaktiviteten återfanns i faeces, vilket representerar fraktionen av saxagliptindosen som utsöndras via gallan och/eller ej absorberat läkemedel från mag-tarmkanalen.

#### Linjäritet

$C_{\max}$  och AUC för saxagliptin och dess huvudmetabolit ökade proportionellt med saxagliptindosen. Ingen nämnvärd ackumulering av vare sig saxagliptin eller dess huvudmetabolit observerades vid upprepad dosering en gång dagligen för någon dosnivå. Inget dos- eller tidsberoende clearance observerades för saxagliptin och dess huvudmetabolit vid behandling med saxagliptin en gång dagligen under 14 dagar vid doser från 2,5 mg till 400 mg.

#### Särskilda patientgrupper

##### Nedsatt njurfunktion

En öppen enkeldosstudie utfördes för att utvärdera farmakokinetiken för en 10 mg oral dos av saxagliptin hos försökspersoner med olika grad av kroniskt nedsatt njurfunktion i jämförelse med försökspersoner med normal njurfunktion. Studien inkluderade patienter med njurfunktionsnedsättning som klassificerades på basis av kreatininclearance (baserad på Cockcroft-Gaults formel) som mild (>50 till ≤80 ml/min), måttlig (≥30 till ≤50 ml/min) eller svår (<30 ml/min), samt patienter med ESRD, vilka får hemodialys.

Graden av njurfunktionsnedsättning påverkade inte  $C_{\max}$  för saxagliptin eller dess huvudmetabolit. Hos patienter med mild njurfunktionsnedsättning var de genomsnittliga AUC-värdena för saxagliptin och dess huvudmetabolit 1,2 respektive 1,7 gånger högre än de genomsnittliga AUC-värdena hos patienter med normal njurfunktion. Eftersom ökning av denna storleksordning inte är kliniskt relevanta, rekommenderas inte dosjusteringar hos patienter med mild njurfunktionsnedsättning. Hos patienter



med måttlig eller svår njurfunktionsnedsättning eller hos patienter med ESRD, vilka får hemodialys, var AUC-värdena för saxagliptin och dess huvudmetabolit upp till 2,1 respektive 4,5 gånger högre än AUC-värdena hos patienter med normal njurfunktion. Dosen av Onglyza bör sänkas till 2,5 mg en gång dagligen hos patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### Nedsatt leverfunktion

Hos försökspersoner med mild (Child-Pugh Class A), måttlig (Child-Pugh Class B) eller svår (Child-Pugh Class C) leverfunktionsnedsättning var exponeringen av saxagliptin 1,1, 1,4 respektive 1,8 gånger högre och exponeringen av BMS-510849 var 22 %, 7 % respektive 33 % lägre än den som observerats hos friska försökspersoner.

#### Äldre (≥ 65 år)

Äldre patienter (65-80 år) hade ungefär 60 % högre AUC för saxagliptin än yngre patienter (18-40 år). Detta betraktas ej som kliniskt betydelsefullt och därför rekommenderas inga dosjusteringar för Onglyza baserat på enbart ålder.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Hos cynomolgusapor gav saxagliptin upphov till reversibla hudlesioner (sårskorpor, sår och nekros) på extremiteter (svans, tår, scrotum och/eller näsa) vid doser  $\geq 3$  mg/kg/dag. Dosnivån utan effekt (NOEL) avseende hudlesioner är 1 respektive 2 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid rekommenderad human dos om 5 mg/dag (RHD).

Den kliniska relevansen för hudlesionerna är inte känd, kliniska korrelationer till hudlesionerna hos apor har emellertid inte observerats hos människor i kliniska prövningar med saxagliptin.

Immunrelaterade tecken på minimal, icke-progressiv lymfoid hyperplasi i mjälte, lymfnoder och benmärg utan skadlig följd har rapporterats hos alla arter vid exponering från sju gånger RHD.

Saxagliptin gav upphov till gastrointestinal toxicitet hos hundar, inkluderade blodig/slemmig avföring och enteropati vid högre doser med en nivå utan effekter som var 4 och 2 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD.

Saxagliptin var inte genotoxiskt i en uppsättning av konventionella *in vitro*- och *in vivo*-studier. Ingen carcinogenicitet observerades vid carcinogenicitetsförsök på mus och råttor under två år.

Effekter på fertilitet observerades hos hanrättor och honrättor vid höga doser orsakande uppenbara tecken på toxicitet. Saxagliptin var inte teratogent vid några av de doser som utvärderats för rättor eller kaniner. Vid höga doser till råttor orsakade saxagliptin minskad benbildning (en utvecklingsförstärkning) av bäcken hos foster och minskad fostervikt (vid doser som var toxiska för modern), med en dosnivå utan effekt (NOEL) som var 303 och 30 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD. Hos kaniner var effekterna av saxagliptin begränsade till mindre skelettförändringar som endast observerades vid doser som var toxiska för modern (dosnivån utan effekt var 158 och 224 gånger högre än den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD). I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råttor orsakade saxagliptin minskad vikt hos ungarna vid doser som var toxiska för modern, med en dosnivå utan effekt som var 488 och 45 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD. Effekten på kroppsvikten hos avkomman noterades fram till den 92:a respektive den 120:e postnatala dagen för honor respektive hanar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460i)  
Kroskarmellosnatrium (E468)  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Polyvinylalkohol  
Makrogol 3350  
Titandioxid (E171)  
Talk (E553b)  
Gul järnoxid (E172)

#### Bläck

Shellack  
Indigokarmin (E132)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Alu/alu blister.

Förpackningsstorlekar om 14, 28 och 98 filmdragerade tabletter i icke-perforerade kalenderblister.

Förpackningsstorlekar om 30x1 och 90x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/545/011-015

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 01 oktober 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 18 juli 2014

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Onglyza 5 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg saxagliptin (som hydroklorid).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje tablett innehåller 99 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Onglyza 5 mg tabletter är rosa, bikonvexa, runda, filmdragerade tabletter med ”5” tryckt på ena sidan och ”4215” tryckt på den andra sidan med blått bläck.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Onglyza är avsett för behandling av vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2 som tillägg till kost och motion för att förbättra glykemisk kontroll:

- som monoterapi när metformin är olämpligt på grund av intolerans eller kontraindikationer.
- i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes, inklusive insulin, när dessa inte ger tillräcklig glykemisk kontroll (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1 för tillgängliga data om olika kombinationer).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Den rekommenderade dosen av Onglyza är 5 mg en gång dagligen. När Onglyza används i kombination med insulin eller en sulfonureid, kan det behövas en lägre dos av insulin eller sulfonureid för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

Säkerheten och effekten av saxagliptin som oral trippelbehandling i kombination med metformin och en tiazolidindion har inte fastställts.

#### Särskilda patientgrupper

##### Äldre (≥ 65 år)

Dosjustering enbart baserad på ålder rekommenderas inte. (se även avsnitt 5.1 och 5.2).

#### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas till patienter med lätt njurfunktionsnedsättning.

Dosen bör sänkas till 2,5 mg en gång dagligen hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion.

Onglyza rekommenderas inte för patienter med terminal njursjukdom (ESRD) som behöver hemodialys (se avsnitt 4.4).

Eftersom dosen bör begränsas till 2,5 mg baserat på njurfunktion, rekommenderas bedömning av njurfunktion innan behandling påbörjas, och i enlighet med rutinvård bör njurbedömning därefter ske regelbundet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild eller måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2). Saxagliptin skall användas med försiktighet hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning och rekommenderas inte för användning till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Onglyza för barn från födseln till <18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringsätt

Tabletterna kan tas med eller utan mat när som helst under dagen. Tabletterna får inte delas eller brytas.

Om patienten missar en dos, bör den tas så snart patienten kommer ihåg det. Dubbel dos skall inte tas på en och samma dag.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, eller anamnes med allvarlig överkänslighetsreaktion, däribland anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock och angioödem, mot någon dipeptidylpeptidas-4 (DPP4)-hämmare (se avsnitt 4.4 och 4.8).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Allmänna

Onglyza skall inte användas av patienter med diabetes mellitus typ 1 eller för behandling av diabetes ketoacidosis.

Onglyza kan inte ersätta insulin hos patienter som behöver insulin.

#### Akut pankreatit

Användning av DPP4-hämmare har satts i samband med en risk att utveckla akut pankreatit. Patienterna ska informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit: ihållande, svår magsmärta. Om pankreatit misstänks ska behandlingen med Onglyza avbrytas. Om akut pankreatit kan bekräftas ska behandlingen med Onglyza inte återupptas. Försiktighet ska iakttas för patienter med pankreatit i anamnesen.

Vid erfarenhet efter lansering av saxagliptin har det förekommit spontant rapporterade biverkningar i form av akut pankreatit.

#### Nedsatt njurfunktion

En enda dosjustering rekommenderas hos patienter med måttlig eller svår njurfunktionsnedsättning. Saxagliptin rekommenderas inte för användning hos patienter med terminal njursjukdom (ESRD) som behöver hemodialys. Bedömning av njurfunktion rekommenderas innan behandling med Onglyza påbörjas och i enlighet med rutinvård bör njurbedömning därefter ske regelbundet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Nedsatt leverfunktion

Saxagliptin skall användas med försiktighet till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och rekommenderas inte för användning till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

### Användning tillsammans med läkemedel kända för att orsaka hypoglykemi

Sulfonureider och insulin är kända för att orsaka hypoglykemi. Därför kan en lägre dos av sulfonureid eller insulin krävas, för att reducera risken för hypoglykemi vid användning i kombination med Onglyza.

### Överkänslighetsreaktioner

Onglyza får inte användas av patienter som har haft någon allvarlig överkänslighetsreaktion mot en dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4)-hämmare (se avsnitt 4.3).

Vid erfarenhet efter lansering, omfattande spontana rapporter och kliniska prövningar, har följande biverkningar rapporterats vid användning av saxagliptin: allvarliga överkänslighetsreaktioner, däribland anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock och angioödem. Om en allvarlig överkänslighetsreaktion mot saxagliptin misstänks, ska behandlingen med Onglyza avbrytas, utvärdera andra möjliga orsaker till händelsen och sätt in alternativ diabetesbehandling (se avsnitt 4.8).

### Hudbesvär

Ulcerösa och nekrotiska hudlesioner har rapporterats på extremiteter hos apor i icke-kliniska toxicitetsstudier (se avsnitt 5.3). Ingen ökad incidens av hudlesioner observerades i kliniska prövningar. Hudutslag har beskrivits i rapporter efter lansering av DPP-4-hämmare. Hudutslag är också känt som en biverkan av Onglyza (se avsnitt 4.8). Därför, i enlighet med rutinvården av diabetespatienten rekommenderas kontroll av hudbesvär som blåsor, sår eller utslag.

### Hjärtsvikt

Erfarenheten från NYHA klass III-IV är ännu begränsad. I SAVOR-studien sågs en liten ökning av frekvensen av sjukhusvistelser för hjärtsvikt hos saxagliptinbehandlade patienter jämfört med placebo, även om något orsakssamband inte har fastställts (se avsnitt 5.1). Ytterligare analys indikerade inte någon differentiell effekt mellan NYHA klasserna. Försiktighet är motiverad om Onglyza används hos patienter med kända riskfaktorer för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, såsom anamnes med hjärtsvikt eller måttligt till svårt nedsatt njurfunktion. Patienter ska informeras om de karakteristiska symtomen på hjärtsvikt och att de omedelbart ska rapportera sådana symtom.

### Artralgi

Ledsmärta, som kan vara svår, har rapporterats i rapporter efter lansering av DPP-4-hämmare (se avsnitt 4.8). Patienterna upplevde symtomlindring efter utsättning av läkemedlet och vissa upplevde att symtomen återkom vid återinförande av samma eller annan DPP-4-hämmare. Symtomdebut efter påbörjad läkemedelsbehandling kan ske snabbt eller efter längre behandlingsperioder. Om en patient uppvisar svår ledsmärta ska fortsatt läkemedelsbehandlingen bedömas individuellt.

### Patienter med nedsatt immunförsvar

Patienter med nedsatt immunförsvar, såsom patienter som har genomgått organtransplantation eller patienter som diagnostiserats med humant immunbristsyndrom, har inte studerats i Onglyzas kliniska program. Effekten och säkerheten för saxagliptin hos dessa patienter har därför inte fastslagits.

### Användning tillsammans med potenta CYP3A4-inducerare

Användning av CYP3A4-inducerare som karbamazepin, dexametason, fenobarbital, fenytoin och rifampicin kan minska den glykemiskt sänkande effekten av Onglyza (se avsnitt 4.5).

### Laktos

Tabletterna innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

De kliniska data som beskrivs nedan tyder på att risken för kliniskt betydelsefulla interaktioner med läkemedel som tas samtidigt är låg.

Metabolismen av saxagliptin medieras primärt av cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Samtidig administrering av saxagliptin och andra CYP3A4/5-inducerare än rifampicin, (såsom karbamazepin, dexametason, fenobarbital och fenytoin) har inte studerats och kan resultera i minskad plasmakoncentration av saxagliptin och förhöjd koncentration av dess huvudmetabolit. Glykemisk kontroll bör nog utvärderas då saxagliptin används samtidigt med en potent CYP3A4/5-inducerare.

Samtidig administrering av saxagliptin och den måttliga CYP3A4/5-hämmaren diltiazem ökade  $C_{max}$  och AUC för saxagliptin med 63 % respektive 2,1 gånger och de motsvarande värdena för den aktiva metaboliten minskade med 44 % respektive 34 %.

Samtidig administrering av saxagliptin och den potenta CYP3A4/5-hämmaren ketokonazol ökade  $C_{max}$  och AUC för saxagliptin med 62 % respektive 2,5 gånger och de motsvarande värdena för den aktiva metaboliten minskade med 95 % respektive 88 %.

Samtidig administrering av saxagliptin och den potenta CYP3A4/5-induceraren rifampicin minskade  $C_{max}$  och AUC för saxagliptin med 53 % respektive 76 %. Exponeringen av aktiv metabolit och hämningen av plasma DDP4-aktivitet över ett dosintervall påverkades inte av rifampicin (se avsnitt 4.4).

I *in vitro* studier hämmade varken saxagliptin eller dess huvudmetabolit CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, eller 3A4, och inducerade inte heller CYP1A2, 2B6, 2C9 eller 3A4. I studier utförda på friska frivilliga försökspersoner förändrades varken farmakokinetiken för saxagliptin eller dess huvudmetabolit, på något betydelsefullt sätt av metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoxin, simvastatin, omeprazol, antacida eller famotidin. Dessutom ändrade inte saxagliptin påtagligen farmakokinetiken för metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoxin, simvastatin, de aktiva komponenterna i ett kombinerat oralt preventivmedel (etinylöstradiol och norgestimat), diltiazem eller ketokonazol.

Effekten av rökning, kost, naturmediciner och alkohol på saxagliptins farmakokinetik har inte studerats specifikt.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Användning av saxagliptin till gravida kvinnor har ej studerats. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Onglyza skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

##### Amning

Det är okänt om saxagliptin utsöndras i bröstmjölks. Djurstudier har visat utsöndring av saxagliptin och/eller metabolit till modersmjölks. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Onglyza, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

##### Fertilitet

Effekten av saxagliptin på fertiliteten hos människor har ej studerats. Effekter på fertiliteten observerades hos han- och honråttor vid höga doser som gav uppenbara tecken på toxicitet (se avsnitt 5.3).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Onglyza kan ha försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

När man framför fordon eller använder maskiner bör man beakta att yrsel har rapporterats i studier på saxagliptin. Dessutom bör patienterna varnas för risken för hypoglykemi när Onglyza används i kombination med andra diabetesläkemedel som är kända för att orsaka hypoglykemi (t.ex. insulin, sulfonureider).

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast förekommande biverkningarna i placebokontrollerade prövningar, som rapporterats hos  $\geq 5\%$  av patienterna som behandlades med Onglyza 5 mg och förekom oftare än hos patienter som behandlades med placebo, är övre luftvägsinfektion (7,7 %), urinvägsinfektion (6,8 %) och huvudvärk (6,5 %).

I sex dubbelblinda, kontrollerade kliniska säkerhets- och effektstudier randomiserades 4 148 patienter med typ 2-diabetes, inklusive 3 021 patienter som behandlades med Onglyza, för att utvärdera effekten av saxagliptin på glykemisk kontroll. I randomiserade, kontrollerade, dubbelblinda kliniska prövningar (inklusive erfarenhet från utveckling och efter godkännande för försäljning) har över 17 000 patienter med typ 2-diabetes behandlats med Onglyza.

I en analys av poolade data från 1 681 patienter med typ 2-diabetes, inklusive 882 patienter som behandlades med Onglyza 5 mg, randomiserade i fem dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska säkerhets- och effektstudier för att utvärdera effekten av saxagliptin på glykemisk kontroll, var den övergripande incidensen av biverkningar hos patienter som behandlades med 5 mg saxagliptin likartad den hos patienter som fick placebo. Utsättning av behandling på grund av biverkningar var större hos patienter som fick 5 mg saxagliptin jämfört med placebo (3,3 % jämfört med 1,8 %).

##### Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna som rapporterats hos  $\geq 5\%$  av patienter som behandlats med 5 mg saxagliptin och oftare än hos patienter som behandlats med placebo eller som rapporterats hos  $\geq 2\%$  av patienter som behandlats med 5 mg saxagliptin och  $\geq 1\%$  oftare jämfört med placebo från analysen av poolade data från fem studier av glykemisk kontroll, plus ytterligare en aktivt kontrollerad studie av initial kombination med metformin visas i Tabell 1.

Biverkningarna är listade enligt organklass och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1 Biverkningsfrekvens per organsystemklass från kliniska prövningar och från erfarenhet efter marknadsintroduktion**

Organklass	Biverkningsfrekvens per behandlingsregim				
	Saxagliptin monoterapi	Saxagliptin och metformin <sup>1</sup>	Saxagliptin och en sulfonureid (glibenklamid)	Saxagliptin och en tiazolidindion	Saxagliptin som tillägg till metformin plus en sulfonureid
Infektioner och					



<b>Organklass</b>					
<b>Biverkning</b>	<b>Biverkningsfrekvens per behandlingsregim</b>				
<b>infestationer</b>					
Övre luftvägs- infektion	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga	
Urinvägsinfektion	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga	
Gastroenterit	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga	
Sinuit	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga	
Nasofaryngit		Vanliga <sup>2</sup>			
<b>Immunsystemet</b>					
Överkänslighets- reaktioner <sup>†‡</sup>	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	
Anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock <sup>†‡</sup>	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta	
<b>Metabolism och nutrition</b>					
Hypoglykemi			Mycket vanliga <sup>3</sup>		
Dyslipidemi			Mindre vanliga		
Hypertriglyceridemi			Mindre vanliga		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>					
Yrsel	Vanliga				Vanliga
Huvudvärk	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga	
<b>Magtarmkanalen</b>					
Buksmärtor <sup>†</sup>	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga	
Diarré <sup>4</sup>	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga	
Dyspepsi		Vanliga			
Flatulens					Vanliga
Gastrit		Vanliga			
Illamående <sup>†</sup>	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga	
Kräkningar	Vanliga	Vanliga	Vanliga	Vanliga	
Pancreatit <sup>†</sup>	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	
Förstoppning <sup>†</sup>	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<b>Hud och subkutan vävnad</b>					
Utslag <sup>†</sup>	Vanliga	Vanliga	Vanliga		
Dermatit <sup>†</sup>	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	
Klåda <sup>†</sup>	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	
Urticaria <sup>†</sup>	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	
Angioödem <sup>†‡</sup>	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta	
<b>Muskuloskeletal systemet och bindväv</b>					
Artralgi <sup>*</sup>		Mindre vanliga			
Myalgi <sup>5</sup>		Vanliga			

<b>Organklass</b>					
<b>Biverkning</b>	<b>Biverkningsfrekvens per behandlingsregim</b>				
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>					
Erekttil dysfunktion		Mindre vanliga			
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>					
Trötthet	Vanliga		Mindre vanliga		Vanliga
Perifert ödem				Vanliga	

<sup>1</sup> Inkluderar saxagliptin i tillägg till metformin och initial kombination med metformin.

<sup>2</sup> Endast i den initiala kombinationsbehandlingen.

<sup>3</sup> Ingen statistiskt signifikant skillnad mot placebo. Incidensen av bekräftad hypoglykemi var mindre vanlig för Onglyza 5 mg (0,8 %) och placebo (0,7 %).

<sup>4</sup> Incidensen av diarré var 4,1 % (36/882) i gruppen som fick saxagliptin 5 mg och 6,1 % (49/799) i placebogruppen.

<sup>5</sup> Initialt i kombination med metformin rapporteras myalgi som mindre vanligt.

† Biverkningar observerade vid övervakning efter godkännandet för försäljning.

‡ Se avsnitt 4.3 och 4.4.

\* Även rapporterat under övervakning efter lansering (se avsnitt 4.4).

### **Resultat från SAVOR studien**

Prövningen SAVOR inkluderade 8 240 patienter som behandlades med Onglyza 5 mg eller 2,5 mg en gång dagligen och 8 173 patienter som fick placebo. Den totala incidensen av biverkningar hos patienter som behandlades med Onglyza i denna prövning var jämförbar med placebo (72,5 % respektive 72,2 %).

Incidensen av fastställda pankreatihändelser var 0,3 % hos både Onglyzabehandlade patienter och placebobehandlade patienter i ITT (intent-to-treat)-populationen.

Incidensen av överkänslighetsreaktioner var 1,1 % hos både Onglyzabehandlade patienter och placebobehandlade patienter.

Den totala incidensen av rapporterad hypoglykemi (registrerat i patientdagböcker) var 17,1 % hos försökspersoner som behandlades med Onglyza och 14,8 % hos patienter som behandlades med placebo. Procentandelen försökspersoner under behandling med rapporterade händelser med svår hypoglykemi (definierad som en händelse som krävde hjälp av annan person) var högre i saxagliptingruppen än i placebogruppen (2,1 % respektive 1,6 %). Den ökade risken för total hypoglykemi och svår hypoglykemi som observerades i den saxagliptinbehandlade gruppen förekom främst hos försökspersoner som behandlades med SU vid studiestart och inte hos försökspersoner som fick insulin eller metformin som monoterapi vid studiestart. Den ökade risken för total och svår hypoglykemi observerades främst hos försökspersoner med HbA1c < 7 % vid studiestart.

Minskat antal lymfocyter rapporterades hos 0,5 % av Onglyzabehandlade patienter och 0,4 % av placebobehandlade patienter.

Sjukhusvistelse för hjärtsvikt förekom i högre frekvens i saxagliptingruppen (3,5 %) jämfört med placebogruppen (2,8 %), med en nominell statistisk signifikans som gynnar placebo [HR = 1,27; 95 % CI: 1,07; 1,51; P = 0,007]. Se även avsnitt 5.1.

### **Beskrivning av utvalda biverkningar**

### Hypoglykemi

Biverkningar i form av hypoglykemi baserades på alla rapporter om hypoglykemi; samtidig glukosmätning behövdes inte.

Vid användning som tillägg till kombinationsbehandling med metformin plus sulfonureid var den totala incidensen av rapporterad hypoglykemi 10,1 % för Onglyza 5 mg och 6,3 % för placebo.

Vid användning som tillägg till insulin (med eller utan metformin) var den totala incidensen rapporterad hypoglykemi 18,4 % för Onglyza 5 mg och 19,9 % för placebo.

### Undersökningar

I kliniska studier har incidensen av biverkningar i laboratorietester genomgående varit likartad hos patienter behandlade med 5 mg saxagliptin jämfört med patienter som behandlats med placebo. En liten minskning i absolut antal lymfocyter observerades. Från en nivå av absolut antal lymfocyter på i genomsnitt ca 2 200 celler/ $\mu$ l vid baseline, observerades en minskning av ca 100 celler/ $\mu$ l i jämförelse med placebo i den placebokontrollerade poolade analysen. Genomsnittligt antal absoluta lymfocyter bibehölls stabilt vid daglig dosering i upp till 102 veckor. Minskningen av lymfocytantalet associerades inte med kliniskt relevanta biverkningar. Den kliniska signifikansen av denna minskning av lymfocytantalet i jämförelse med placebo är inte känd.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet har godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Onglyza hade inga kliniskt betydelsefulla effekter på QTc-intervall eller hjärtrytm vid orala doser upp till 400 mg dagligen i 2 veckor (80 gånger den rekommenderade dosen). Om en överdos inträffar skall lämplig understödande behandling sättas in och bestämmas utifrån patientens kliniska status. Saxagliptin och dess huvudmetabolit kan avlägsnas genom hemodialys (23 % av dosen under 4 timmar).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel. Dipeptidylpeptidas-4-hämmare, ATC-kod: A10BH03

#### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Saxagliptin är en högpotent ( $K_i$ : 1,3 nM), selektiv, reversibel, kompetitiv, DPP-4-hämmare. Hos patienter med typ 2-diabetes, ledde administrering av saxagliptin till hämning av DPP-4-enzymaktiviteten under en 24-timmarsperiod. Efter en oral glukosbelastning, resulterade denna DPP-4-hämning till en 2- till 3 gångers ökning av de cirkulerande nivåerna av aktiva inkretinhormoner, inklusive glukagonliknande peptid-1 (GLP-1) och glukosberoende insulinotropisk polypeptid (GIP), minskade glukagonkoncentrationer och ökade glukosberoende beta-cellsvar, vilket resulterade i högre insulin- och C-peptidnivåer. Ökningen av insulin från beta-celler i pankreas och minskningen av glukagon från alfa-cellerna i pankreas, associerades med lägre koncentrationer av fasteglukos och minskad glukosvariabilitet efter en oral glukosbelastning eller en måltid. Saxagliptin förbättrar glykemisk kontroll genom att minska faste- och postprandiala glukoskoncentrationer hos patienter med typ 2-diabetes.

### Klinisk effekt och säkerhet

I randomiserade, kontrollerade, dubbelblinda kliniska prövningar (inklusive erfarenhet från utveckling och efter godkännande för försäljning) har över 17 000 patienter med typ 2-diabetes behandlats med saxagliptin.

### Glykemisk kontroll

Ett totalt antal av 4 148 patienter med typ 2-diabetes, inklusive 3 021 patienter behandlade med saxagliptin, randomiserades 6 dubbelblinda, kontrollerade kliniska säkerhets- och effektstudier som utfördes för att bedöma saxagliptins effekter på glykemisk kontroll. Behandling med 5 mg saxagliptin en gång dagligen gav kliniskt relevanta och statistiskt signifikanta förbättringar av hemoglobin A1c (HbA1c), plasmaglukos vid fasta (FPG) och postprandialt glukos (PPG) jämfört med placebo i monoterapi, i kombination med metformin (initial eller tilläggsbehandling), i kombination med sulfonureid och i kombination med en tiazolidindion (se Tabell 2). Inga tydliga förändringar av kroppsvikten associerades med saxagliptin. Reduktionerna i HbA1c sågs i alla subgrupper oavsett kön, ålder, etnicitet och BMI (body mass index) vid baseline. Högre HbA1c vid baseline associerades med en större justerad genomsnittlig förändring från baseline med saxagliptin.

### Saxagliptin som monoterapi

Två dubbelblinda, placebokontrollerade 24-veckorsstudier utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten med saxagliptin som monoterapi till patienter med typ 2-diabetes. I båda studierna gav behandling en gång dagligen med saxagliptin signifikanta förbättringar i HbA1c (se tabell 3). Resultaten av dessa studier bekräftades med två efterföljande 24-veckors regionala (asiatiska) monoterapistudier som jämförde saxagliptin 5 mg med placebo.

### Saxagliptin som tillägg till metforminbehandling

En placebokontrollerad 24-veckorsstudie av tillägg till metformin utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten med saxagliptin i kombination med metformin hos patienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c 7-10 %) med enbart metformin. Saxagliptin (n=186) gav signifikanta förbättringar i HbA1c, FPG och PPG jämfört med placebo (n=175). Förbättringarna av HbA1c, PPG och FPG nivåerna efter behandling med saxagliptin 5 mg plus metformin bibehölls fram till vecka 102. HbA1c-förändringen för 5 mg saxagliptin plus metformin (n=31) jämfört med placebo plus metformin (n=15) var -0,8 % vid vecka 102.

### Saxagliptin som tillägg till metformin jämfört med SU som tillägg till metformin

En 52-veckorsstudie utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten hos saxagliptin 5 mg i kombination med metformin (428 patienter) jämfört med sulfonylurea (glipizid, 5 mg titrerat efter behov till 20 mg, medeldos 15 mg) i kombination med metformin (430 patienter) på 858 patienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c 6,5-10 %) med enbart metformin. Medeldosen av metformin var cirka 1 900 mg i varje behandlingsgrupp. Efter 52 veckor var den genomsnittliga minskningen av HbA1c från baseline likartad vid PP-analys (per-protocol) i saxagliptin- och glipizidgrupperna (-0,7 % respektive -0,8 %, medel-HbA1c vid baseline var 7,5 % i båda grupperna). ITT-analys (intent-to-treat) visade konsistenta resultat. Minskningen av FPG var aningen mindre i saxagliptingruppen och det förekom fler utsättningar (3,5 % jämfört med 1,2 %) till följd av bristande effekt baserat på FPG-kriterier under de första 24 veckorna av studien. Saxagliptin ledde även till en signifikant lägre andel patienter med hypoglykemi, 3 % (19 händelser hos 13 patienter) jämfört med 36,3 % (750 händelser hos 156 patienter) för glipizid. Patienter som behandlades med saxagliptin uppvisade en signifikant minskning av kroppsvikten från baseline jämfört med en viktökning hos patienter som fick glipizid (-1,1 kg jämfört med +1,1 kg).

### Saxagliptin som tillägg till metformin jämfört med sitagliptin som tillägg till metformin

En 18-veckorsstudie utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten hos saxagliptin 5 mg i kombination med metformin (403 patienter) jämfört med sitagliptin 100 mg i kombination med metformin (398 patienter) på 801 patienter med inadekvat glykemisk kontroll med enbart metformin. Efter 18 veckor var saxagliptin inte underlägset sitagliptin i fråga om genomsnittlig minskning av HbA1c från baseline i både PP-analysdatasetet (per-protocol) och det fullständiga analysdatasetet. Minskningarna av HbA1c från baseline för saxagliptin och sitagliptin i den primära PP-analysen var -0,5 % (medel och median) respektive -0,6 % (medel och median). I det bekräftande fullständiga

analysdatasetet var de genomsnittliga minskningarna -0,4 % respektive -0,6 % för saxagliptin respektive sitagliptin, med medianminskningar på -0,5 % i båda grupperna.

#### Saxagliptin i kombination med metformin som initial behandling

En 24-veckorsstudie utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten för 5 mg saxagliptin i kombination med metformin som initial kombinationsbehandling till behandlingsnaiva patienter med ofullständig glykemisk kontroll (HbA1c 8-12 %). Initial behandling med kombinationen 5 mg saxagliptin plus metformin (n=306) gav signifikanta förbättringar i HbA1c, FPG och PPG jämfört med antingen enbart saxagliptin (n=317) eller metformin (n=313) som initial behandling. Minskningar i HbA1c från baseline till vecka 24 observerades i alla utvärderade subgrupper som definierades med baseline HbA1c, med större minskningar observerade hos patienter med ett HbA1c  $\geq 10$  % vid baseline (se Tabell 3). Förbättringarna av HbA1c, PPG och FPG efter initial behandling med saxagliptin 5 mg plus metformin bibehölls fram till vecka 76. Förändringen av HbA1c för saxagliptin 5 mg plus metformin (n=177) jämfört med metformin plus placebo (n=147) var -0,5 % i vecka 76.

#### Saxagliptin som tillägg till glibenklamidbehandling

En placebokontrollerad 24-veckorsstudie av tilläggsbehandling utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten med saxagliptin i kombination med glibenklamid till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll vid studierekryteringen (HbA1c 7,5-10 %) med en sub-maximal dos av enbart glibenklamid. Saxagliptin i kombination med en fastställd, medelhög dos av en sulfonureid (glibenklamid 7,5 mg) jämfördes med en titrering till en högre dos av glibenklamid (ca 92 % av patienterna i gruppen placebo plus glibenklamid upptitrerades till en slutlig total dos av 15 mg). Saxagliptin (n=250) gav signifikanta förbättringar av HbA1c, FPG och PPG jämfört med en upptitrerad glibenklamiddos (n=264). Förbättringarna av HbA1c och PPG efter behandling med saxagliptin 5 mg bibehölls fram till vecka 76. Förändringen av HbA1c för saxagliptin 5 mg (n=56) jämfört med upptitrerad glibenklamid plus placebo (n=27) var -0,7 % i vecka 76.

#### Saxagliptin som tillägg till behandling med insulin (med eller utan metformin)

Totalt 455 patienter med typ 2-diabetes deltog i en 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie för att utvärdera effekten och säkerheten med saxagliptin i kombination med en fast dos av insulin (medelvärde vid baseline: 54,2 enheter) hos patienter med inadekvat glykemisk kontroll (HbA1c  $\geq 7,5$  % och  $\leq 11$  %) med enbart insulin (n=141) eller med insulin i kombination med en fast dos av metformin (n=314). Saxagliptin 5 mg som tillägg till insulin med eller utan metformin gav signifikanta förbättringar av HbA1c och PPG efter 24 veckor jämfört med placebo som tillägg till insulin med eller utan metformin. Likartade reduktioner i HbA1c jämfört med placebo uppnåddes för patienter som fick saxagliptin 5 mg som tillägg till insulin oberoende av metforminanvändning (-0,4 % för båda subgrupperna). Förbättringarna i HbA1c från baseline bibehölls i gruppen med saxagliptin som tillägg till insulin jämfört med gruppen med placebo som tillägg till insulin med eller utan metformin vid vecka 52. Förändringen av HbA1c i saxagliptingruppen (n=244) jämfört med placebogruppen (n=124) var -0,4 % vid vecka 52.

#### Saxagliptin som tillägg till tiazolidindionbehandling

En placebokontrollerad 24-veckorsstudie utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten med saxagliptin i kombination med en tiazolidindion (TZD) hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll (HbA1c 7-10,5 %) med enbart TZD. Saxagliptin (n=183) gav signifikanta förbättringar i HbA1c, FPG och PPG jämfört med placebo (n=180). Förbättringarna av HbA1c, PPG och FPG efter behandling med saxagliptin 5 mg bibehölls fram till vecka 76. Förändringen av HbA1c för saxagliptin 5 mg (n=82) jämfört med TZD plus placebo (n=53) var -0,9 % i vecka 76.

#### Saxagliptin som tillägg till kombinationsbehandling med metformin och sulfonureid

Totalt 257 patienter med typ 2-diabetes deltog i en 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie för att utvärdera effekten och säkerheten med saxagliptin (5 mg en gång dagligen) i kombination med metformin plus sulfonureid (SU) hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll (HbA1c  $\geq 7$  % och  $\leq 10$  %). Saxagliptin (n=127) gav signifikanta förbättringar av HbA1c och PPG jämfört med placebo (n=128). Förbättringen av HbA1c för saxagliptin jämfört med placebo var -0,7 % vid vecka 24.

### Saxagliptin som tillägg till behandling med dapagliflozin plus metformin

I en 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utfördes på patienter med diabetes mellitus typ 2 jämfördes saxagliptin 5 mg med placebo som tilläggsbehandling för individer med HbA1c 7-10,5 % som behandlades med dapagliflozin (en SGLT2-hämmare) och metformin. Patienter som slutförde den inledande 24-veckorsstudieperioden var kvalificerade att delta i en kontrollerad 28 veckor lång studieförlängning (52 veckor).

Individer som behandlades med saxagliptin som tillägg till dapagliflozin and metformin (n=153) uppnådde statistiskt signifikant (p-värde < 0,0001) större reduktioner av HbA1c jämfört med gruppen som fick placebo som tillägg till dapagliflozin plus metformin (n=162) vid 24 veckor (se tabell 2). Effekten på HbA1c som observerades vid vecka 24 hade bibehållits vid vecka 52. Säkerhetsprofilen för saxagliptin som tillägg till dapagliflozin plus metformin i den långvariga behandlingsperioden var förenlig med den som observerades i 24-veckorsbehandlingsperioden i denna studie och i prövningen i vilken saxagliptin och dapagliflozin gavs tillsammans som tilläggsbehandling till patienter som behandlades med metformin (beskrivs nedan).

### Andel patienter som uppnådde HbA1c < 7 %

Andelen patienter som uppnådde HbA1c < 7 % vid vecka 24 var högre i gruppen saxagliptin 5 mg plus dapagliflozin plus metformin, 35,3 % (95 % CI [28,2; 42,4]) jämfört med gruppen placebo plus dapagliflozin plus metformin, 23,1 % (95 % CI [16,9; 29,3]). Effekten på HbA1c som observerades vid vecka 24 bibehölls vid vecka 52.

**Tabell 2 Avgörande effektresultat för Onglyza 5 mg per dag i placebokontrollerade monoterapistudier och i studier som tilläggsbehandling.**

	Genomsnittligt HbA1c (%)	Genomsnittlig ändring <sup>2</sup> från baseline HbA1c (%) vid vecka 24	Placebokorrigerad genomsnittlig förändring i HbA1c (%) vid vecka 24 (95 % CI)
<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 (morgon)	-0,4 (-0,7; -0,1) <sup>4</sup>
(n=70)	7,9	-0,6 (kväll)	-0,4 (-0,6; -0,1) <sup>5</sup>
<b>Tillägg/Kombinationsstudier</b>			
• Studie CV181014: tillägg till metformin (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) <sup>3</sup>
• Studie CV181040: tillägg till SU <sup>1</sup> (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9; -0,6) <sup>3</sup>
• Studie D1680L00006: tillägg till metformin plus SU (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9; -0,5) <sup>3</sup>
• Studie CV181013: tillägg till TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8; -0,4) <sup>3</sup>
• Studie CV181039: initial kombination med metformin <sup>6</sup>			
Hel population (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) <sup>7</sup>
Baseline HbA1c ≥10 % stratum (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) <sup>8</sup>
• Studie CV181168: sekventiellt tillägg till dapagliflozin+ metformin (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5; -0,2) <sup>9</sup>
• Studie CV181057: tillägg till insulin (+/-metformin)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) <sup>3</sup>
Total population (n=300)			

n=Randomiserade patienter (primär effekt-intention-to-treat analys) med tillgängliga data.

<sup>1</sup> Placebogrupp hade upptitrering av total daglig dos glibenklamid från 7,5 till 15 mg.

<sup>2</sup> Justerad genomsnittlig förändring från baseline justerad för baselinevärde (ANCOVA).

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

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

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

<sup>6</sup> Metformin titrerades upp från 500 till 2 000 mg per dag beroende på tolerans.

<sup>7</sup> Genomsnittlig förändring av HbA1c är skillnaden mellan grupperna saxagliptin+metformin och enbart metformin (p < 0,0001).

<sup>8</sup> Genomsnittlig förändring av HbA1c är skillnaden mellan grupperna saxagliptin+metformin och enbart metformin.

<sup>9</sup> Genomsnittlig förändring av HbA1c är skillnaden mellan grupperna saxagliptin+dapagliflozin+metformin och dapagliflozin+metformin (p < 0,0001).

### Tillägg av saxagliptin och dapagliflozin till metforminbehandling

Totalt 534 vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2 och otillräcklig glykemisk kontroll på enbart metformin (HbA1c 8 %-12 %), deltog i denna 24-veckors randomiserade, dubbelblinda, aktiv komparator-kontrollerade prövning för att jämföra kombinationen av saxagliptin och dapagliflozin som samtidigt tillägg till metformin, i motsats till saxagliptin eller dapagliflozin som tillägg till metformin. Patienter randomiserades till en av tre dubbelblinda behandlingsgrupper till att få saxagliptin 5 mg och dapagliflozin 10 mg som tillägg till metformin, saxagliptin 5 mg och placebo som tillägg till metformin, eller dapagliflozin 10 mg och placebo som tillägg till metformin.

Gruppen som fick saxagliptin och dapagliflozin uppnådde signifikant större reduktioner av HbA1c jämfört med antingen saxagliptingruppen eller dapagliflozingruppen vid 24 veckor (se tabell 3).

**Tabell 3 HbA1c vid vecka 24 i aktivt kontrollerad studie där man jämförde kombinationen av saxagliptin och dapagliflozin som samtidigt tillägg till metformin med antingen saxagliptin eller dapagliflozin som tillägg till metformin**

Effektparameter	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 <sup>2</sup>	Saxagliptin 5 mg + metformin N=176 <sup>2</sup>	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 <sup>2</sup>
<b>HbA1c (%) vid vecka 24<sup>1</sup></b>			
Baseline (genomsnitt)	8,93	9,03	8,87
Förändring från baseline (justerat genomsnitt <sup>3</sup> ) (95 % konfidensintervall [CI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Differens från saxagliptin + metformin (justerat genomsnitt <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81, -0,37)	-	-
Differens från dapagliflozin + metformin (justerat genomsnitt <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48, -0,05)	-	-

<sup>1</sup> LRM = Longitudinellt upprepade mätningar (med användning av värden före akutläkemedel).

<sup>2</sup> Randomiserade och behandlade patienter med effektmätningar vid baseline och minst 1 gång efter baseline.

<sup>3</sup> Minstakvadratgenomsnitt justerat för baselinevärde.

<sup>4</sup> p-värde < 0,0001.

<sup>5</sup> p-värde = 0,0166.

### Andel patienter som uppnådde HbA1c < 7 %

I gruppen med kombination av saxagliptin och dapagliflozin, uppnådde 41,4 % (95 % CI [34,5; 48,2]) av patienterna HbA1c-nivåer på mindre än 7 % jämfört med 18,3 % (95 % CI [13,0; 23,5]) av patienterna i saxagliptingruppen och 22,2 % (95 % CI [16,1; 28,3]) av patienterna i dapagliflozingruppen.

### Patienter med nedsatt njurfunktion

En 12-veckors, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie genomfördes för att utvärdera behandlingseffekten av saxagliptin 2,5 mg en gång dagligen jämfört med placebo hos

170 patienter (85 patienter fick saxagliptin och 85 patienter fick placebo) med typ 2-diabetes (HbA1c 7,0-11 %) och nedsatt njurfunktion (måttligt [n=90]; svårt [n=41]; eller ESRD [n=39]). I denna studie fick 98,2 % av patienterna andra antihyperglykemiska behandlingar (75,3 % fick insulin och 31,2 % fick orala antihyperglykemiska medel; några fick båda). Saxagliptin minskade signifikant HbA1c jämfört med placebo. Förändringen av HbA1c för saxagliptin var -0,9 % vid vecka 12 (HbA1c-förändring på -0,4 % för placebo). Förbättringarna av HbA1c efter behandling med saxagliptin 2,5 mg kvarstod fram till vecka 52, men antalet patienter som fullföljde 52 veckor utan modifiering av andra antihyperglykemiska behandlingar var lågt (26 patienter i saxagliptingruppen mot 34 patienter i placebogrupper). Incidensen av bekräftade hypoglykemiska händelser var något högre i saxagliptingruppen (9,4 %) jämfört med placebogrupper (4,7 %), även om antalet patienter med någon hypoglykemisk händelse inte skilde sig mellan behandlingsgrupperna. Där fanns ingen negativ effekt på njurfunktionen enligt bestämning av uppskattad glomerulär filtrationshastighet eller CrCL vid vecka 12 och vecka 52.

#### Saxagliptinstudie för bedömning av kärlhändelser registrerade hos patienter med diabetes mellitus-trombolys vid hjärtinfarkt (SAVOR)

SAVOR var en studie av hjärt-kärlhändelser hos 16 492 patienter med HbA1c  $\geq 6,5$  % och  $< 12$  % (12 959 med fastställd kardiovaskulär sjukdom; 3 533 med endast multipla riskfaktorer) som randomiserades till att få saxagliptin (n=8 280) eller placebo (n=8 212) som tillägg till lokal standardbehandling av HbA1c och kardiovaskulära riskfaktorer. Studiepopulationen inkluderade de som var  $\geq 65$  år (n=8 561) och  $\geq 75$  år (n=2 330) med normal eller lätt nedsatt njurfunktion (13 916) liksom måttligt (n=2 240) eller svårt (n=336) nedsatt njurfunktion.

Det primära säkerhetsmättet (non-inferiority) och effektmättet (superiority) var ett sammansatt resultatmätt bestående av tiden till första förekomst av någon av följande större hjärt-kärlhändelser (Major Adverse CV Events, MACE): kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal ischemisk stroke.

Efter en genomsnittlig uppföljningstid på 2 år uppnådde studien sitt primära säkerhetsmätt som visade att saxagliptin inte ökade den kardiovaskulära risken hos patienter med typ 2-diabetes jämfört med placebo när saxagliptin adderades till aktuell bakgrundsbehandling.

Ingen nytta gällande MACE eller totalmortalitet observerades.

**Tabell 4 Primära och sekundära kliniska resultatmätt efter behandlingsgrupp i studien SAVOR\***

Resultatmätt	Saxagliptin (n=8 280)		Placebo (n=8 212)		Riskkvot (95 % KI) <sup>†</sup>
	Försökspersoner med händelser n (%)	Händelsefrekvens per 100 patientår	Försökspersoner med händelser n (%)	Händelsefrekvens per 100 patientår	
Primärt sammansatt resultatmätt: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89; 1,12) <sup>‡,§,¶</sup>
Sekundärt sammansatt resultatmätt: MACE plus	1 059 (12,8)	6,72	1 034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11) <sup>¶</sup>
Mortalitet av alla orsaker	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27) <sup>¶</sup>

\* ITT (intent-to-treat)-population

<sup>†</sup> Riskkvot justerad efter njurfunktionskategori vid studiestart och kategori för kardiovaskulär sjukdomsrisk vid studiestart.

<sup>‡</sup> p-värde  $< 0,001$  för non-inferiority (baserat på riskkvot  $< 1,3$ ) jämfört med placebo.

<sup>§</sup> p-värde = 0,99 för superiority (baserat på riskkvot  $< 1,0$ ) jämfört med placebo.

<sup>#</sup> Händelser ackumulerades jämnt över tid och händelsefrekvenser för Onglyza och placebo skiljde sig inte märkbart över tid.

<sup>¶</sup> Signifikans inte testad.



En komponent av det sekundära sammansatta resultatmättet, sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, förekom i högre frekvens i saxagliptingruppen (3,5 %) jämfört med placebogrupperna (2,8 %) med nominell statistisk signifikans (dvs. utan justering för test av flera resultatmått) till förmån för placebo [riskkvot = 1,27; (95 % KI 1,07; 1,51); p=0,007]. Kliniskt relevanta faktorer som var prediktiva för ökad relative risk med saxagliptinbehandling kunde inte slutgiltigt identifieras. Försökspersoner med högre risk för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, oberoende av behandlingstilldelning, kunde identifieras med kända riskfaktorer för hjärtsvikt såsom anamnes på hjärtsvikt eller nedsatt njurfunktion vid studiestart. Försökspersoner som fick saxagliptin och som hade en anamnes på hjärtsvikt eller nedsatt njurfunktion vid studiestart hade dock ingen ökad risk jämfört med placebo i de primära eller sekundära sammansatta resultatmåten eller mortalitet av alla orsaker.

Ett annat sekundärt resultatmått, totalmortalitet, inträffade med en frekvens på 5,1 % i saxagliptingruppen och 4,6 % i placebogrupperna (se tabell 4). Dödsfall på grund av hjärt-kärlsjukdomar var lika fördelade över behandlingsgrupperna. Det fanns en numerisk obalans för dödsfall som inte berodde på hjärt-kärlsjukdomar, med fler händelser för saxagliptin (1,8 %) än för placebo (1,4 %) [riskkvot = 1,27; (95 % KI 1,00; 1,62); P = 0,051].

HbA1c var lägre med saxagliptin jämfört med placebo i en explorativ analys.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Onglyza för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av diabetes mellitus typ 2 (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

#### Äldre population

I subgrupper med försökspersoner över 65 år och över 75 år från SAVOR studien överensstämde effekt och säkerhet med den totala studiepopulationen.

GENERATION var en 52-veckorsstudie av glykemisk kontroll hos 720 äldre patienter, där genomsnittsåldern var 72,6 år; 433 försökspersoner (60,1 %) var <75 år och 287 försökspersoner (39,9 %) var ≥75 år. Det primära resultatmättet var andelen patienter som uppnådde HbA1c <7 % utan bekräftad eller svår hypoglykemi. Det verkade inte finnas någon skillnad i procentuell andel patienter som svarade: 37,9 % (saxagliptin) och 38,2 % (glimepirid) uppnådde det primära resultatmättet. En lägre andel patienter i saxagliptingruppen (44,7 %) jämfört med glimepiridgruppen (54,7 %) uppnådde HbA1c-målet på 7,0 %. En lägre andel patienter i saxagliptingruppen (1,1 %) jämfört med glimepiridgruppen (15,3 %) upplevde en bekräftad eller svår hypoglykemisk händelse.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Farmakokinetiken för saxagliptin och dess huvudmetabolit var likartad hos friska försökspersoner och hos patienter med typ 2-diabetes.

#### Absorption

Saxagliptin absorberades snabbt efter oral administrering vid fasta och maximala plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) av saxagliptin och dess huvudmetabolit uppnåddes inom 2 respektive 4 timmar ( $T_{max}$ ).  $C_{max}$ - och AUC-värdena för saxagliptin och dess huvudmetabolit ökade proportionellt med stegringen av saxagliptindosen och denna dosproportionalitet observerades vid doser upp till 400 mg. Efter en oral enkel dos om 5 mg saxagliptin till friska försökspersoner var de genomsnittliga AUC-värdena i plasma för saxagliptin och dess huvudmetabolit 78 ng·h/ml respektive 214 ng·h/ml. Motsvarande  $C_{max}$ -värden i plasma var 24 ng/ml respektive 47 ng/ml. De intraindividella variationskoefficienterna för försökspersonerna var för saxagliptin mindre än 12 % för  $C_{max}$  och AUC.

Hämningen av plasma DPP-4-aktiviteten med saxagliptin under minst 24 timmar efter oral administrering av saxagliptin beror på hög potens, hög affinitet och förlängd bindning till det aktiva bindningsstället.

### Interaktion med mat

Mat hade en relativt måttlig effekt på farmakokinetiken för saxagliptin hos friska försökspersoner. Administrering tillsammans med mat (en fettrik måltid) resulterade inte i några förändringar av  $C_{\max}$  för saxagliptin och i en 27 %-ig ökning av AUC jämfört med fasta. Tiden för saxagliptin att nå  $C_{\max}$  ( $T_{\max}$ ) ökades med ungefär 0,5 timmar med mat jämfört med fasta. Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla.

### Distribution

Proteinbindningsgraden *in vitro* i humant serum för saxagliptin och dess huvudmetabolit är försumbar. Därmed förväntas inte förändringar i blodproteinivåer vid olika sjukdomstillstånd (t ex nedsatt njur- eller leverfunktion) påverka fördelningen av saxagliptin.

### Metabolism

Biotransformationen av saxagliptin medieras primärt av cytokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Huvudmetaboliten av saxagliptin är också en selektiv, reversibel, kompetitiv DPP-4-hämmare, hälften så potent som saxagliptin.

### Eliminering

Värdena för den genomsnittliga terminala halveringstiden i plasma ( $t_{1/2}$ ) för saxagliptin och dess huvudmetabolit är 2,5 timmar respektive 3,1 timmar och det genomsnittliga värdet för  $t_{1/2}$  av plasma DPP-4-hämning var 26,9 timmar. Saxagliptin elimineras via både renal och hepatisk väg. Efter en enkeldos av 50 mg  $^{14}\text{C}$ -saxagliptin, utsöndrades 24 %, 36 % och 75 % av dosen i urinen som saxagliptin, dess huvudmetabolit respektive total radioaktivitet. Genomsnittligt njurclearance för saxagliptin (~230 ml/min) var större än den genomsnittliga uppskattade glomerulära filtrationshastigheten (~120 ml/min) vilket tyder på viss aktiv njurutsöndring. För huvudmetaboliten var värdena för njurclearance jämförbara med den uppskattade glomerulära filtrationshastigheten. Totalt 22 % av den administrerade radioaktiviteten återfanns i faeces, vilket representerar fraktionen av saxagliptindosen som utsöndras via gallan och/eller ej absorberat läkemedel från mag-tarmkanalen.

### Linjäritet

$C_{\max}$  och AUC för saxagliptin och dess huvudmetabolit ökade proportionellt med saxagliptindosen. Ingen nämnvärd ackumulering av vare sig saxagliptin eller dess huvudmetabolit observerades vid upprepad dosering en gång dagligen för någon dosnivå. Inget dos- eller tidsberoende clearance observerades för saxagliptin och dess huvudmetabolit vid behandling med saxagliptin en gång dagligen under 14 dagar vid doser från 2,5 mg till 400 mg.

### Särskilda patientgrupper

#### Nedsatt njurfunktion

En öppen enkeldosstudie utfördes för att utvärdera farmakokinetiken för en 10 mg oral dos av saxagliptin hos försökspersoner med olika grad av kroniskt nedsatt njurfunktion i jämförelse med försökspersoner med normal njurfunktion. Studien inkluderade patienter med njurfunktionsnedsättning som klassificerades på basis av kreatininclearance (baserad på Cockcroft-Gaults formel) som mild (>50 till ≤80 ml/min), måttlig (≥30 till ≤50 ml/min) eller svår (<30 ml/min), samt patienter med ESRD, vilka får hemodialys.

Graden av njurfunktionsnedsättning påverkade inte  $C_{\max}$  för saxagliptin eller dess huvudmetabolit. Hos patienter med mild njurfunktionsnedsättning var de genomsnittliga AUC-värdena för saxagliptin och dess huvudmetabolit 1,2 respektive 1,7 gånger högre än de genomsnittliga AUC-värdena hos patienter med normal njurfunktion. Eftersom ökningsgraden av denna storleksordning inte är kliniskt relevanta, rekommenderas inte dosjusteringar hos patienter med mild njurfunktionsnedsättning. Hos patienter med måttlig eller svår njurfunktionsnedsättning eller hos patienter med ESRD, vilka får hemodialys, var AUC-värdena för saxagliptin och dess huvudmetabolit upp till 2,1 respektive 4,5 gånger högre än AUC-värdena hos patienter med normal njurfunktion. Dosen av Onglyza bör sänkas till 2,5 mg en gång dagligen hos patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Nedsatt leverfunktion

Hos försökspersoner med mild (Child-Pugh Class A), måttlig (Child-Pugh Class B) eller svår (Child-Pugh Class C) leverfunktionsnedsättning var exponeringen av saxagliptin 1,1, 1,4 respektive 1,8 gånger högre och exponeringen av BMS-510849 var 22 %, 7 % respektive 33 % lägre än den som observerats hos friska försökspersoner.

### Äldre (> 65 år)

Äldre patienter (65-80 år) hade ungefär 60 % högre AUC för saxagliptin än yngre patienter (18-40 år). Detta betraktas ej som kliniskt betydelsefullt och därför rekommenderas inga dosjusteringar för Onglyza baserat på enbart ålder.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Hos cynomolgusapor gav saxagliptin upphov till reversibla hudlesionser (sårskorpor, sår och nekros) på extremiteter (svans, tår, scrotum och/eller näsa) vid doser  $\geq 3$  mg/kg/dag. Dosnivån utan effekt (NOEL) avseende hudlesionser är 1 respektive 2 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid rekommenderad human dos om 5 mg/dag (RHD).

Den kliniska relevansen för hudlesionserna är inte känd, kliniska korrelationer till hudlesionserna hos apor har emellertid inte observerats hos människor i kliniska prövningar med saxagliptin.

Immunrelaterade tecken på minimal, icke-progressiv lymfoid hyperplasi i mjälte, lymfnoder och benmärg utan skadlig följd har rapporterats hos alla arter vid exponering från sju gånger RHD.

Saxagliptin gav upphov till gastrointestinal toxicitet hos hundar, inkluderade blodig/slemmig avföring och enteropati vid högre doser med en nivå utan effekter som var 4 och 2 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD.

Saxagliptin var inte genotoxiskt i en uppsättning av konventionella *in vitro*- och *in vivo*-studier. Ingen carcinogenicitet observerades vid carcinogenicitetsförsök på mus och råttor under två år.

Effekter på fertilitet observerades hos hanrättor och honrättor vid höga doser orsakande uppenbara tecken på toxicitet. Saxagliptin var inte teratogent vid några av de doser som utvärderats för rättor eller kaniner. Vid höga doser till råttor orsakade saxagliptin minskad benbildning (en utvecklingsförsening) av bäcken hos foster och minskad fostervikt (vid doser som var toxiska för modern), med en dosnivå utan effekt (NOEL) som var 303 och 30 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD. Hos kaniner var effekterna av saxagliptin begränsade till mindre skelettförändringar som endast observerades vid doser som var toxiska för modern (dosnivån utan effekt var 158 och 224 gånger högre än den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD). I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råttor orsakade saxagliptin minskad vikt hos ungarna vid doser som var toxiska för modern, med en dosnivå utan effekt som var 488 och 45 gånger den humana exponeringen för saxagliptin respektive huvudmetaboliten vid RHD. Effekten på kroppsvikten hos avkomman noterades fram till den 92:a respektive den 120:e postnatala dagen för honor respektive hanar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460i)

Kroskarmellosnatrium (E468)

Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Polyvinylalkohol  
Makrogol 3350  
Titandioxid (E171)  
Talk (E553b)  
Röd järnoxid (E172)

Bläck  
Shellack  
Indigokarmin (E132)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Alu/alu-blistor.

Förpackningsstorlekar om 14, 28, 56 och 98 filmdragerade tabletter i icke-perforerade blister.

Förpackningsstorlekar om 14, 28, 56 och 98 filmdragerade tabletter i icke-perforerade kalenderblister.

Förpackningsstorlekar om 30x1 och 90x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/545/001-010

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 01 oktober 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 18 juli 2014

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Tyskland

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG för Onglyza 2,5 mg filmdragerade tabletter**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Onglyza 2,5 mg filmdragerade tabletter  
saxagliptin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg saxagliptin (som hydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
30x1 filmdragerade tabletter  
90x1 filmdragerade tabletter  
98 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

onglyza 2,5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG för Onglyza 5 mg filmdragerade tabletter**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Onglyza 5 mg filmdragerade tabletter  
saxagliptin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg saxagliptin (som hydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

onglyza 5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER (PERFORERADE/ICKE-PERFORERADE) för Onglyza 2,5 mg tabletter**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Onglyza 2,5 mg tabletter  
saxagliptin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER (PERFORERADE/ICKE-PERFORERADE) för Onglyza 5 mg tabletter**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Onglyza 5 mg tabletter  
saxagliptin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**KALENDERBLISTER (ICKE-PERFORERADE) för Onglyza 2,5 mg tabletter**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Onglyza 2,5 mg tabletter  
saxagliptin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Måndag Tisdag Onsdag Torsdag Fredag Lördag Söndag

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**KALENDERBLISTER (ICKE-PERFORERADE) för Onglyza 5 mg tabletter**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Onglyza 5 mg tabletter  
saxagliptin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Måndag Tisdag Onsdag Torsdag Fredag Lördag Söndag



## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Onglyza 2,5 mg filmdragerade tabletter** Saxagliptin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Onglyza är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Onglyza
3. Hur du tar Onglyza
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Onglyza ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Onglyza är och vad det används för**

Onglyza innehåller den aktiva substansen saxagliptin, som tillhör en grupp läkemedel som kallas ”orala diabetesläkemedel” (dvs. diabetesläkemedel som tas via munnen). De verkar genom att hjälpa till att kontrollera dina blodsockernivåer.

Onglyza används för vuxna patienter som är 18 år och äldre med ”typ 2-diabetes” när sjukdomen inte kan kontrolleras tillräckligt med ett oralt diabetesläkemedel, kost och motion. Onglyza används ensamt eller tillsammans med insulin eller andra orala diabetesläkemedel.

Det är viktigt att fortsätta följa de råd om kost och motion som du har fått från din läkare eller sjuksköterska.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Onglyza**

##### **Ta inte Onglyza**

- om du är allergisk mot saxagliptin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har haft en allvarlig allergisk reaktion mot något annat liknande läkemedel som du tar för att kontrollera ditt blodsocker. Se avsnitt 4.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Onglyza:

- om du tar insulin. Onglyza ska inte tas i stället för insulin.
- om du har typ 1-diabetes (din kropp producerar inget insulin) eller diabetisk ketoacidosis (en komplikation till diabetes med högt blodsocker, snabb viktminskning, illamående eller kräkningar). Onglyza ska inte användas för att behandla dessa tillstånd.
- om du har eller har haft sjukdom i bukspottkörteln.
- om du tar insulin eller ett diabetesläkemedel som kallas sulfonureid, så kan din läkare vilja sänka din dos av insulin eller sulfonureid när du tar något av dem tillsammans med Onglyza för att undvika lågt blodsocker.

- om du har ett tillstånd som minskar ditt försvar mot infektioner, till exempel en sjukdom som AIDS eller läkemedel som du kan ta efter en organtransplantation.
- om du har hjärtsvikt eller andra riskfaktorer för att utveckla hjärtsvikt såsom problem med njurarna. Din läkare kommer att informera dig om tecken och symtom på hjärtsvikt. Du ska omedelbart kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får något av dessa symtom. Symtomen kan omfatta, men är inte begränsade till, ökad andfåddhet, snabb viktökning och svullna fötter (fotödem).
- om du har måttlig till allvarlig njursjukdom, då måste du ta en lägre dos av Onglyza. Om du står på hemodialys rekommenderas inte Onglyza till dig.
- om du har måttlig eller allvarlig leversjukdom. Om du har allvarlig leversjukdom så rekommenderas inte Onglyza till dig.

Diabetiska hudskador är en vanlig komplikation vid diabetes. Hudutslag har förekommit med Onglyza (se avsnitt 4) och med vissa diabetesläkemedel i samma klass som Onglyza. Du rekommenderas att följa de rekommendationer för hud- och fotvård som du får av din läkare eller sjuksköterska.

### **Barn och ungdomar**

Onglyza rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år. Det är inte känt om detta läkemedel är säkert och effektivt vid användning hos barn och ungdomar under 18 års ålder.

### **Andra läkemedel och Onglyza**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du ska framförallt tala om för din läkare om du använder läkemedel som innehåller någon av följande substanser:

- Karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin. Dessa läkemedel kan användas för kontroll av kramper eller kronisk smärta.
- Dexametason – ett kortisonpreparat. Detta läkemedel kan användas för att behandla inflammation i olika kroppsdelar och organ.
- Rifampicin. Detta är ett antibiotikum som används för att behandla infektioner såsom tuberkulos.
- Ketokonazol. Detta kan användas för behandling av svampinfektioner.
- Diltiazem. Detta är ett läkemedel som används för att sänka blodtrycket.

### **Graviditet och amning**

Tala med din läkare innan du tar Onglyza om du är gravid eller planerar att bli gravid. Du ska inte använda Onglyza om du är gravid.

Tala med din läkare om du vill amma medan du använder detta läkemedel. Det är inte känt om Onglyza passerar över till bröstmjolk. Du ska inte ta detta läkemedel om du ammar eller planerar att amma.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig yr när du tar Onglyza. Lågt blodsocker (hypoglykemi) kan påverka din förmåga att köra fordon och använda maskiner eller arbeta utan säkert fotfäste, och det finns risk för hypoglykemi om du tar detta läkemedel i kombination med läkemedel som är kända för att orsaka lågt blodsocker, såsom insulin och sulfonureider.

### **Onglyza innehåller laktos**

Tabletterna innehåller laktos (mjölksocker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

## **3. Hur du tar Onglyza**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos av Onglyza är en 5 mg tablett en gång dagligen.

Om du har njurproblem kanske din läkare ordinerar en lägre dos. Detta är en tablett på 2,5 mg en gång per dag. För denna dos finns det en annan tablett med en annan styrka.

Din läkare kan förskriva Onglyza ensamt eller tillsammans med insulin eller andra orala diabetesläkemedel. Om du tar Onglyza tillsammans med insulin eller med andra orala diabetesläkemedel, kom ihåg att ta dessa andra läkemedel så som din läkare har instruerat dig så att du uppnår det bästa resultatet för din hälsa.

### **Hur du tar Onglyza**

Tabletterna får inte delas eller brytas. Svälj tabletten hel med lite vatten. Du kan ta tabletten med eller utan mat. Tabletten kan tas vid vilken tidpunkt som helst under dagen, försök dock att ta tabletten vid samma tidpunkt varje dag. Detta kommer hjälpa dig att komma ihåg att ta den.

### **Om du har tagit för stor mängd av Onglyza**

Om du har tagit för många tabletter, tala genast med en läkare.

### **Om du har glömt att ta Onglyza**

- Om du har glömt att ta en dos av Onglyza, ta den så snart du kommer ihåg. Om det snart är dags att ta nästa dos, hoppa då över den missade dosen.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta aldrig två doser samma dag.

### **Om du slutar att ta Onglyza**

Fortsätt ta Onglyza tills läkaren säger åt dig att sluta. Det bidrar till att hålla ditt blodsocker under kontroll.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Vissa symtom kräver omedelbar medicinsk vård:**

Du ska sluta ta Onglyza och omedelbart kontakta läkare om du upplever följande symtom på lågt blodsocker (hypoglykemi): skakningar, svettningar, ångest, dimsyn, stickningar i läpparna, du blir blek, förändring av humör, känner dig ofokuserad eller förvirrad. Dessa biverkningar är mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer).

Symtom på en allvarlig allergisk reaktion (sällsynta, kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer) kan vara:

- Utslag
- Upphöjda röda fläckar i huden (nässelutslag)
- Svullnad av ansikte, läppar, tunga och svalg, som kan göra det svårt att andas eller svälja.

Om du får dessa symtom ska du sluta ta Onglyza och kontakta läkare eller sjuksköterska omedelbart. Läkaren kan eventuellt skriva ut ett läkemedel som behandlar din allergiska reaktion och ett annat läkemedel för din diabetes.

Du ska sluta ta Onglyza och kontakta läkare omedelbart om du märker någon av följande allvarliga biverkningar:

- Svår och ihållande smärta i buken (magen), som kan stråla ut i ryggen, samt illamående och kräkningar, eftersom detta kan vara ett tecken på inflammerad bukspottkörtel (pankreatit).

Du ska kontakta din läkare om du får följande biverkning:

- Svår ledsmärta.

Vissa patienter har fått följande biverkningar när de tar Onglyza och metformin:

- Vanliga (kan förekomma hos 1 till 10 användare av 100): infektion i övre delen av bröstkorgen och lungorna, infektion i urinvägarna, inflammerad mage eller tarm, oftast orsakad av en infektion (gastroenterit), infektion i bihålorna med en känsla av smärta och tryck bakom kinder och ögon (sinuit), inflammerad näsa eller hals (nasofaryngit) (tecken på detta kan vara förkylning eller ont i halsen), huvudvärk, muskelsmärta (myalgi), kräkningar, inflammation i magen (gastrit), magsmärtor och matsmältningsbesvär (dyspepsi).
- Mindre vanliga (kan förekomma hos 1 till 10 användare av 1 000): ledvärk (artralgi) och svårigheter att få eller bibehålla erektion (erektil dysfunktion).

Vissa patienter har fått följande biverkningar när de tar Onglyza och en sulfonureid:

- Mycket vanliga: lågt blodsocker (hypoglykemi).
- Vanliga: infektion i övre delen av bröstkorgen och lungorna, infektion i urinvägarna, inflammerad mage eller tarm, oftast orsakad av en infektion (gastroenterit), infektion i bihålorna med en känsla av smärta och tryck bakom kinder och ögon (sinuit), huvudvärk, magsmärtor och kräkningar.
- Mindre vanliga: trötthet, onormala nivåer av fettsyror (dyslipidemi, hypertriglyceridemi).

Vissa patienter har fått följande biverkningar när de tar Onglyza och en tiazolidindion:

- Vanliga: infektion i övre delen av bröstkorgen och lungorna, infektion i urinvägarna, inflammerad mage eller tarm, oftast orsakad av en infektion (gastroenterit), infektion i bihålorna med en känsla av smärta och tryck bakom kinder och ögon (sinuit), huvudvärk, kräkningar, magsmärtor och svullnad i händer, vristar eller fötter (perifert ödem).

Vissa patienter har fått följande biverkningar när de har tagit Onglyza och metformin och en sulfonureid:

- Vanliga: yrsel, trötthet, magsmärtor och gasbildning.

Vissa patienter har fått följande ytterligare biverkningar när de tagit enbart Onglyza:

- Vanliga: yrsel, diarré och magsmärtor.

Vissa patienter har fått förstoppning i okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) när Onglyza användes ensamt eller i kombination.

Vissa patienter har haft en liten minskning i antalet av en typ av vita blodkroppar (lymfocyter) som visas i ett blodprov när Onglyza användes ensamt eller i kombination.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Onglyza ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterförpackningen och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om förpackningen är trasig eller visar tecken på påverkan.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är saxagliptin. Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg saxagliptin (som hydroklorid).
- Övriga innehållsämnen är:
  - Tablettkärna: laktosmonohydrat, cellulosa mikrokristallin (E460i), kroskarmellosnatrium (E468), magnesiumstearat.
  - Filmdragering: polyvinylalkohol, makrogol 3350, titandioxid (E171), talk (E553b) och gul järnoxid (E172).
  - Tryckbläck: shellack, indigokarmin (E132).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

- 2,5 mg filmdragerade tabletter är blekgula till ljusgula, bikonvexa, runda. De har ”2.5” tryckt på den ena sidan och ”4214” tryckt på den andra sidan med blått bläck.
- Tabletterna finns i aluminiumblister.
- Förpackningsstorlekarna är 14, 28 eller 98 filmdragerade tabletter i icke-perforerade kalenderblister och 30x1 eller 90x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### **Tillverkare**

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Tyskland

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

**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

Τηλ: +357 22490305

Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.



## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Onglyza 5 mg filmdragerade tabletter** Saxagliptin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Onglyza är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Onglyza
3. Hur du tar Onglyza
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Onglyza ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Onglyza är och vad det används för**

Onglyza innehåller den aktiva substansen saxagliptin, som tillhör en grupp läkemedel som kallas ”oral diabetesläkemedel” (dvs. diabetesläkemedel som tas via munnen). De verkar genom att hjälpa till att kontrollera dina blodsockernivåer.

Onglyza används för vuxna patienter som är 18 år och äldre med ”typ 2-diabetes” när sjukdomen inte kan kontrolleras tillräckligt med ett oralt diabetesläkemedel, kost och motion. Onglyza används ensamt eller tillsammans med insulin eller andra oral diabetesläkemedel.

Det är viktigt att fortsätta följa de råd om kost och motion som du har fått från din läkare eller sjuksköterska.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Onglyza**

##### **Ta inte Onglyza**

- om du är allergisk mot saxagliptin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har haft en allvarlig allergisk reaktion mot något annat liknande läkemedel som du tar för att kontrollera ditt blodsocker. Se avsnitt 4.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Onglyza:

- om du tar insulin. Onglyza ska inte tas i stället för insulin.
- om du har typ 1-diabetes (din kropp producerar inget insulin) eller diabetisk ketoacidosis (en komplikation till diabetes med högt blodsocker, snabb viktminskning, illamående eller kräkningar). Onglyza ska inte användas för att behandla dessa tillstånd.
- om du har eller har haft sjukdom i bukspottkörteln.
- om du tar insulin eller ett diabetesläkemedel som kallas sulfonureid, så kan din läkare vilja sänka din dos av insulin eller sulfonureid när du tar något av dem tillsammans med Onglyza för att undvika lågt blodsocker.

- om du har ett tillstånd som minskar ditt försvar mot infektioner, till exempel en sjukdom som AIDS eller läkemedel som du kan ta efter en organtransplantation.
- om du har hjärtsvikt eller andra riskfaktorer för att utveckla hjärtsvikt såsom problem med njurarna. Din läkare kommer att informera dig om tecken och symtom på hjärtsvikt. Du ska omedelbart kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får något av dessa symtom. Symtomen kan omfatta, men är inte begränsade till, ökad andfåddhet, snabb viktökning och svullna fötter (fotödem).
- om du har måttlig till allvarlig njursjukdom, då måste du ta en lägre dos av Onglyza. Om du står på hemodialys rekommenderas inte Onglyza till dig.
- om du har måttlig eller allvarlig leversjukdom. Om du har allvarlig leversjukdom så rekommenderas inte Onglyza till dig.

Diabetiska hudskador är en vanlig komplikation vid diabetes. Hudutslag har förekommit med Onglyza (se avsnitt 4) och med vissa diabetesläkemedel i samma klass som Onglyza. Du rekommenderas att följa de rekommendationer för hud- och fotvård som du får av din läkare eller sjuksköterska.

### **Barn och ungdomar**

Onglyza rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år. Det är inte känt om detta läkemedel är säkert och effektivt vid användning hos barn och ungdomar under 18 års ålder.

### **Andra läkemedel och Onglyza**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du ska framförallt tala om för din läkare om du använder läkemedel som innehåller någon av följande substanser:

- Karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin. Dessa läkemedel kan användas för kontroll av kramper eller kronisk smärta.
- Dexametason – ett kortisonpreparat. Detta läkemedel kan användas för att behandla inflammation i olika kroppsdelar och organ.
- Rifampicin. Detta är ett antibiotikum som används för att behandla infektioner såsom tuberkulos.
- Ketokonazol. Detta kan användas för behandling av svampinfektioner.
- Diltiazem. Detta är ett läkemedel som används för att sänka blodtrycket.

### **Graviditet och amning**

Tala med din läkare innan du tar Onglyza om du är gravid eller planerar att bli gravid. Du ska inte använda Onglyza om du är gravid.

Tala med din läkare om du vill amma medan du använder detta läkemedel. Det är inte känt om Onglyza passerar över till bröstmjolk. Du ska inte ta detta läkemedel om du ammar eller planerar att amma.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig yr när du tar Onglyza. Lågt blodsocker (hypoglykemi) kan påverka din förmåga att köra fordon och använda maskiner eller arbeta utan säkert fotfäste, och det finns risk för hypoglykemi om du tar detta läkemedel i kombination med läkemedel som är kända för att orsaka lågt blodsocker, såsom insulin och sulfonureider.

### **Onglyza innehåller laktos**

Tabletterna innehåller laktos (mjölksocker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

## **3. Hur du tar Onglyza**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos av Onglyza är en 5 mg tablett en gång dagligen.

Om du har njurproblem kanske din läkare ordinerar en lägre dos. Detta är en tablett på 2,5 mg en gång per dag. För denna dos finns det en annan tablett med en annan styrka.

Din läkare kan förskriva Onglyza ensamt eller tillsammans med insulin eller andra orala diabetesläkemedel. Om du tar Onglyza tillsammans med insulin eller med andra orala diabetesläkemedel, kom ihåg att ta dessa andra läkemedel så som din läkare har instruerat dig så att du uppnår det bästa resultatet för din hälsa.

### **Hur du tar Onglyza**

Tabletterna får inte delas eller brytas. Svälj tabletten hel med lite vatten. Du kan ta tabletten med eller utan mat. Tabletten kan tas vid vilken tidpunkt som helst under dagen, försök dock att ta tabletten vid samma tidpunkt varje dag. Detta kommer hjälpa dig att komma ihåg att ta den.

### **Om du har tagit för stor mängd av Onglyza**

Om du har tagit för många tabletter, tala genast med en läkare.

### **Om du har glömt att ta Onglyza**

- Om du har glömt att ta en dos av Onglyza, ta den så snart du kommer ihåg. Om det snart är dags att ta nästa dos, hoppa då över den missade dosen.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta aldrig två doser samma dag.

### **Om du slutar att ta Onglyza**

Fortsätt ta Onglyza tills läkaren säger åt dig att sluta. Det bidrar till att hålla ditt blodsocker under kontroll.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Vissa symtom kräver omedelbar medicinsk vård:**

Du ska sluta ta Onglyza och omedelbart kontakta läkare om du upplever följande symtom på lågt blodsocker (hypoglykemi): skakningar, svettningar, ångest, dimsyn, stickningar i läpparna, du blir blek, förändring av humör, känner dig ofokuserad eller förvirrad. Dessa biverkningar är mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer).

Symtom på en allvarlig allergisk reaktion (sällsynta, kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer) kan vara:

- Utslag
- Upphöjda röda fläckar i huden (nässelutslag)
- Svullnad av ansikte, läppar, tunga och svalg, som kan göra det svårt att andas eller svälja.

Om du får dessa symtom ska du sluta ta Onglyza och kontakta läkare eller sjuksköterska omedelbart. Läkaren kan eventuellt skriva ut ett läkemedel som behandlar din allergiska reaktion och ett annat läkemedel för din diabetes.

Du ska sluta ta Onglyza och kontakta läkare omedelbart om du märker någon av följande allvarliga biverkningar:

- Svår och ihållande smärta i buken (magen), som kan stråla ut i ryggen, samt illamående och kräkningar, eftersom detta kan vara ett tecken på inflammerad bukspottkörtel (pankreatit).

Du ska kontakta din läkare om du får följande biverkning:

- Svår ledsmärta.

Vissa patienter har fått följande biverkningar när de tar Onglyza och metformin:

- Vanliga (kan förekomma hos 1 till 10 användare av 100): infektion i övre delen av bröstkorgen och lungorna, infektion i urinvägarna, inflammerad mage eller tarm, oftast orsakad av en infektion (gastroenterit), infektion i bihålorna med en känsla av smärta och tryck bakom kinder och ögon (sinuit), inflammerad näsa eller hals (nasofaryngit) (tecken på detta kan inkludera en förkylning eller ont i halsen), huvudvärk, muskelsmärta (myalgi), kräkningar, inflammation i magen (gastrit), magsmärtor och matsmältningsbesvär (dyspepsi).
- Mindre vanliga (kan förekomma hos 1 till 10 användare av 1 000): ledvärk (artralgi) och svårigheter att få eller bibehålla erektion (erektil dysfunktion).

Vissa patienter har fått följande biverkningar när de tar Onglyza och en sulfonureid:

- Mycket vanliga: lågt blodsocker (hypoglykemi).
- Vanliga: infektion i övre delen av bröstkorgen och lungorna, infektion i urinvägarna, inflammerad mage eller tarm, oftast orsakad av en infektion (gastroenterit), infektion i bihålorna med en känsla av smärta och tryck bakom kinder och ögon (sinuit), huvudvärk, magsmärtor och kräkningar.
- Mindre vanliga: trötthet, onormala nivåer av fettsyror (dyslipidemi, hypertriglyceridemi).

Vissa patienter har fått följande biverkningar när de tar Onglyza och en tiazolidindion:

- Vanliga: infektion i övre delen av bröstkorgen och lungorna, infektion i urinvägarna, inflammerad mage eller tarm, oftast orsakad av en infektion (gastroenterit), infektion i bihålorna med en känsla av smärta och tryck bakom kinder och ögon (sinuit), huvudvärk, kräkningar, magsmärtor och svullnad i händer, vristar eller fötter (perifert ödem).

Vissa patienter har fått följande biverkningar när de har tagit Onglyza och metformin och en sulfonureid:

- Vanliga: yrsel, trötthet, magsmärtor och gasbildning.

Vissa patienter har fått följande ytterligare biverkning när de tagit enbart Onglyza:

- Vanliga: yrsel, diarré och magsmärtor.

Vissa patienter har fått förstoppning i okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) när Onglyza användes ensamt eller i kombination.

Vissa patienter har haft en liten minskning i antalet av en typ av vita blodkroppar (lymfocyter) som visas i ett blodprov när Onglyza användes ensamt eller i kombination.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Onglyza ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterförpackningen och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om förpackningen är trasig eller visar tecken på påverkan.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är saxagliptin. Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg saxagliptin (som hydroklorid).
- Övriga innehållsämnen är:
  - Tablettkärna: laktosmonohydrat, cellulosa mikrokristallin (E460i), kroskarmellosnatrium (E468), magnesiumstearat.
  - Filmdragering: polyvinylalkohol, makrogol 3350, titandioxid (E171), talk (E553b) och röd järnoxid (E172).
  - Tryckbläck: shellack, indigokarmin (E132).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

- 5 mg filmdragerade tabletter är rosa, bikonvexa, runda. De har ”5” tryckt på den ena sidan och ”4215” tryckt på den andra sidan med blått bläck.
- Tabletterna finns i aluminiumblister.
- Förpackningsstorlekarna är 14, 28, 56 eller 98 filmdragerade tabletter i icke-perforerade blister, 14, 28, 56 eller 98 filmdragerade tabletter i icke-perforerade kalenderblister och 30x1 eller 90x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### **Tillverkare**

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Tyskland

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

**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**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.