

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onglyza 2,5 mg филмирани таблетки.

Onglyza 5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Onglyza 2,5 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg саксаглиптин (*saxagliptin*) (като хидрохлорид).

Onglyza 5 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 5 mg саксаглиптин (*saxagliptin*) (като хидрохлорид).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 99 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Onglyza 2,5 mg филмирани таблетки

Таблетките Onglyza 2,5 mg са бледожълти до светложълти, двойно изпъкнали, кръгли, филмирани таблетки с надпис “2,5” от едната страна и “4214” от другата, отпечатани със синьо мастило.

Onglyza 5 mg филмирани таблетки

Таблетките Onglyza 5 mg са розови, двойно изпъкнали, кръгли, филмирани таблетки с надпис “5” от едната страна и “4215” от другата, отпечатани със синьо мастило.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни пациенти със захарен диабет тип 2, Onglyza е показан като допълнение към диета и физически упражнения за подобряване на контрола на кръвната захар:

- като монотерапия, когато метформин е неподходящ, поради непоносимост или противопоказания.
- в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет, включително инсулин, когато те са недостатъчни за осигуряване на адекватен гликемичен контрол (вж. точка 4.4, 4.5 и 5.1 за наличните данни за различните комбинации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната доза Onglyza е 5 mg еднократно дневно. Когато Onglyza се използва в комбинация с инсулин или сулфонилурейно производно, може да е необходимо да се използва по-ниска доза на инсулина или сулфонилурейно производно, за да се намали рискът за развитие на хипогликемия (вж. точка 4.4).

Няма данни за безопасността и ефикасността на саксаглиптин като част от тройна перорална терапия в комбинация с метформин и тиазолидиндион.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не се препоръчва корекция на дозата в зависимост единствено от възрастта (вж. също точка 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с лека степен на бъбречно увреждане или при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане, които имат $GFR \geq 45$ ml/min не се препоръчва корекция на дозата.

При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане, които имат $GFR < 45$ ml/min и при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане дозата трябва да се намали до 2,5 mg веднъж дневно.

Onglyza не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), изискваща хемодиализа (вж. точка 4.4).

Тъй като в зависимост от бъбречната функция дозата трябва да се ограничи до 2,5 mg, преди започване на терапия се препоръчва оценка на бъбречната функция и след това, в хода на рутинните грижи, трябва периодично да се прави оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2). Саксаглиптин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане, а при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане употребата му не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Ефикасността на Onglyza при деца на възраст от 10 до < 18 години не е установена. Поради това не се препоръчва лечение на деца и юноши със саксаглиптин. Наличните към момента данни са описани в точка 5.1 и 5.2. Onglyza не е проучван при деца под 10 годишна възраст.

Начин на приложение

Таблетките могат да се приемат със или без храна по всяко време на деня. Таблетките не трябва да се чупят или режат.

Ако пациентът пропусне да приеме дозата си, трябва да я приеме веднага, щом си спомни. В един и същи ден не трябва да се приема двойна доза.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или анамнеза на сериозна реакция на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, анафилактичен шок и ангиоедем към някой от инхибиторите на дипептил пептидаза 4 (DPP4) (вж. точка 4.4 и 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Onglyza не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза.

При пациенти, които се нуждаят от инсулин, Onglyza не е заместител на инсулина.

Остър панкреатит

Употребата на DPP-4 инхибитори е свързана с риск от развитие на остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на остър панкреатит: персистираща силна коремна болка. Ако има съмнения за панкреатит, употребата на Onglyza трябва да се преустанови, ако се потвърди остър панкреатит, употребата на Onglyza не трябва да се възобновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

При постмаркетинговия опит със саксаглиптин са били съобщени спонтанни нежелани реакции на остър панкреатит.

Бъбречно увреждане

При пациенти с $GFR < 45 \text{ ml/min}$, препоръчителната доза е 2,5 mg веднъж дневно. Саксаглиптин не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), изискваща хемодиализа. Преди започване на терапия с Onglyza се препоръчва оценка на бъбречната функция и след това, в хода на рутинните грижи, трябва периодично да се прави оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Саксаглиптин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане, а при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане употребата му не се препоръчва (вж. точка 4.2).

Приложение с лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват хипогликемия

Известно е, че сулфонилурейните лекарствени продукти и инсулинът могат да предизвикат хипогликемия. Поради това, при едновременното им приложение с Onglyza, може да е необходимо дозата на сулфонилурейното производно или инсулина да се понижи, за да се намали риска от хипогликемия.

Реакции на свръхчувствителност

Onglyza не трябва да се използва при пациенти, които са имали сериозна реакция на свръхчувствителност към инхибитор на дипептидил пептидаза-4 (DPP4) (вж. точка 4.3).

Съобщени са следните нежелани лекарствени реакции при употреба на саксаглиптин по време на постмаркетинговия опит, което включва спонтанни съобщения и съобщения от клинични изпитвания: сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, анафилактичен шок и ангиоедем. Ако се подозира сериозна реакция на свръхчувствителност към саксаглиптин, Onglyza трябва да се спре, направете оценка на други потенциални причини за събитието и назначете алтернативно лечение на диабета (вж. точка 4.8).

Нарушения на кожата

От неклинични токсикологични проучвания при маймуни има съобщения за развитие на улцерозни и некротични кожни лезии по крайниците (вж. точка 5.3). В клиничните изпитвания кожни лезии не са наблюдавани с повишена честота. При класа на инхибиторите на DPP4 има описани постмаркетингови съобщения за обрив. Обрив също така е забелязан като нежелана

реакция на Onglyza (вж. точка 4.8). Поради това се препоръчва контролиране на нарушенията от страна на кожата – були, улцерации или обривни единици – като част от рутинните грижи за пациентите с диабет.

Булозен пемфигоид

Съобщава се за постмаркетингови случаи на булозен пемфигоид, изискващи хоспитализация, при употребата на инхибитори на DPP4, включително саксаглиптин. В съобщените случаи, пациентите обикновено се повлияват от локално или системно имunosупресивно лечение и преустановяване на приема на инхибитора на DPP4. Ако при пациента се появят мехури или ерозии докато приема саксаглиптин и има подозрение за булозен пемфигоид, приемът на този лекарствен продукт трябва да се преустанови и да се обмисли консултация с дерматолог за диагностициране и подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Сърдечна недостатъчност

Опитът при пациенти с NYHA клас III-IV е все още ограничен. В клиничното изпитване SAVOR е наблюдавано малко повишение на честотата на хоспитализация, поради сърдечна недостатъчност при пациентите, лекувани със саксаглиптин, в сравнение с плацебо, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка (вж. точка 5.1). Допълнителен анализ не показва диференциран ефект в различните NYHA класове. Необходимо е повишено внимание, ако Onglyza се прилага при пациенти с известни рискови фактори за хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, такива като анамнеза за сърдечна недостатъчност или умерено до тежко бъбречно увреждане. Пациентите трябва да се информират за характерните симптоми на сърдечна недостатъчност и незабавно да съобщават при появата на такива симптоми.

Артралгия

В постмаркетингови съобщения за инхибитори на DPP4 се съобщава за ставна болка, която може да бъде силна (вж. точка 4.8). Пациентите са получили облекчение на симптомите след преустановяване на лекарството, а при някои симптомите са рецидивирали след подновяване на лечението със същия или друг инхибитор на DPP4. Началото на симптомите след започване на лекарствената терапия може да бъде бързо или те може да настъпят след по-продължителни периоди на лечение. Ако даден пациент получи силна ставна болка, продължаването на лекарствената терапия трябва да се оцени индивидуално.

Имунокомпрометирани пациенти

Имунокомпрометирани пациенти, като такива след органна трансплантация или със синдрома на придобитата имунна недостатъчност, не са проучвани в клиничната програма за Onglyza. Затова ефикасността и профилът на безопасност на саксаглиптин при тези пациенти не са установени.

Употреба с мощни индуктори на CYP3A4

Приемът на индуктори на CYP3A4 като карбамазепин, дексаметазон, фенobarбитал, фенитоин и рифампицин може да намали хипогликемизиращия ефект на Onglyza (вж. точка 4.5).

Лактоза

Таблетките съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, обща лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не бива да приемат това лекарство.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Описаните по-долу клинични данни говорят, че рискът от развитие на клинично значими взаимодействия при съвместен прием с други лекарства е нисък.

Саксаглиптин се метаболизира главно от цитохром P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Едновременното приложение на саксаглиптин с индуктори на CYP3A4/5, различни от рифампицин (като карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал и фенитоин), не е проучвано и може да доведе до понижаване на плазмената концентрация на саксаглиптин и повишаване на концентрацията на основния му метаболит. При едновременен прием на саксаглиптин и мощен индуктор на CYP3A4/5 гликемичният контрол трябва внимателно да се оценява.

Едновременното приложение на саксаглиптин с умерения инхибитор на CYP3A4/5 дилтиазем повишава C_{max} и AUC на саксаглиптин съответно с 63 % и 2,1 пъти, като съответните стойности за активния метаболит са понижени със съответно 44 % и 34 %.

Едновременното приложение на саксаглиптин с мощния инхибитор на CYP3A4/5 кетоконазол повишава C_{max} и AUC на саксаглиптин съответно с 62 % и 2,5 пъти, като съответните стойности за активния метаболит са понижени със съответно 95 % и 88 %.

Едновременното приложение на саксаглиптин с мощния индуктор на CYP3A4/5 рифампицин повишава C_{max} и AUC на саксаглиптин съответно с 53 % и 76 %. Експозицията на активния метаболит и инхибирането на плазмената активност на DPP4 в интервала на прилагане не са повлияни от рифампицин (вж. точка 4.4).

При проучвания *in vitro* саксаглиптин и главният му метаболит нито инхибират CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4, нито индуцират CYP1A2, 2B6, 2C9 или 3A4. При проучвания, проведени при здрави доброволци, фармакокинетиката нито на саксаглиптин, нито на главния му метаболит бяха повлияни значимо от метформин, глибенкламид, пиоглитазон, дигоксин, симвастатин, омепразол, антиациди или фамотидин. Освен това саксаглиптин не променя значимо фармакокинетиката на метформин, глибенкламид, пиоглитазон, дигоксин, симвастатин, активните съставки на комбиниран перорален контрацептив (етинилестрадиол и норгестимат), дилтиазем и кетоконазол.

Не са правени специални проучвания за влиянието на тютюнопушенето, диетата, приема на билкови препарати и на алкохол върху фармакокинетиката на саксаглиптин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на саксаглиптин не е проучвана при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност във високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Onglyza не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали саксаглиптин се екскретира в човешката кърма. Проучванията показват, че при животни саксаглиптин и/или метаболита се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Като се вземе предвид ползата от кърменето за бебето и ползата от

лечението за жената, трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето, или да се спре лечението.

Фертилитет

Ефектът на саксаглиптин върху фертилитета при хора не е проучван. Ефекти върху фертилитета са наблюдавани при мъжки и женски плъхове във високи дози, даващи явни белези на токсичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Onglyza може да повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че от проучванията на саксаглиптин има съобщения за замайване. Освен това пациентите трябва да бъдат предупреждавани за наличието на риск за развитие на хипогликемия при употреба на Onglyza в комбинация с други антидиабетни лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват хипогликемия (напр. инсулин, сулфонилурейни производни).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции в плацебо контролирани изпитвания, докладвани при $\geq 5\%$ от пациентите лекувани с Onglyza 5 mg и по-често, отколкото при пациенти лекувани с плацебо, са инфекции на горните дихателни пътища (7,7 %), инфекции на пикочните пътища (6,8 %) и главоболие (6,5 %).

В 6 двойнослепи, контролирани клинични проучвания на безопасността и ефикасността, проведени с цел оценка на контрола на кръвната захар със саксаглиптин, са рандомизирани 4 148 пациенти със захарен диабет тип 2, включително и 3 021 пациенти, лекувани с Onglyza. В рандомизирани, контролирани, двойнослепи клинични изпитвания (включително опита при разработването и след пускането на продукта на пазара) над 17 000 пациенти с диабет тип 2 са лекувани с Onglyza.

В сборен анализ на 1 681 пациенти с диабет тип 2, включително 882 пациенти, лекувани с 5 mg Onglyza, рандомизирани в пет двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания за безопасност и ефикасност, проведени за да се оценят ефектите на саксаглиптин върху гликемичния контрол, общата честота на нежеланите реакции при пациентите, лекувани със саксаглиптин 5 mg, е сходна с тази при плацебо. При пациентите, лекувани със саксаглиптин 5 mg, спирането на терапията заради нежелани реакции е по-често, отколкото при плацебо (3,3 % срещу 1,8 %).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, развили се при $\geq 5\%$ от лекуваните с 5 mg саксаглиптин пациенти, и с по-висока честота, отколкото при получаващите плацебо пациенти, или нежеланите реакции, за които има съобщения при $\geq 2\%$ от лекуваните с 5 mg саксаглиптин пациенти и които са били $\geq 1\%$ по-чести в сравнение с плацебо, в сборния анализ на пет проучвания на гликемичния контрол плюс едно допълнително проучване с активни контроли на начална комбинация с метформин, са показани в таблица 1.

Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас и абсолютна честота. Честотата на нежеланите реакции е дефинирана като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 Честота на нежелани реакции по системо-органични класове от клинични изпитвания и постмаркетингов опит

Системо-органен клас	Честота на нежеланите реакции по терапевтична схема				
Нежелана реакция	Монотерапия със саксаглиптин	Саксаглиптин с метформин ¹	Саксаглиптин със сулфонилурейно производно (глибенкламид)	Саксаглиптин с тиазолидиндион	Саксаглиптин като допълващ към метформин плюс сулфонилурейно производно
Инфекции и инфестации					
Инфекции на горните дихателни пътища	Чести	Чести	Чести	Чести	
Инфекции на пикочните пътища	Чести	Чести	Чести	Чести	
Гастроентерити	Чести	Чести	Чести	Чести	
Синузити	Чести	Чести	Чести	Чести	
Назофарингити		Чести ²			
Нарушения на имунната система					
Реакции на свръхчувствителност ^{†‡}	Нечести	Нечести	Нечести	Нечести	
Анафилактични реакции, включително анафилактичен шок ^{†‡}	Редки	Редки	Редки	Редки	
Нарушения на метаболизма и храненето					
Хипогликемия			Много чести ³		
Дислипидемия			Нечести		
Хипертриглицеридемия			Нечести		
Нарушения на нервната система					
Замайване	Чести				Чести
Главоболие	Чести	Чести	Чести	Чести	
Стомашно-чревни нарушения					
Коремна болка [†]	Чести	Чести	Чести	Чести	
Диария ⁴	Чести	Чести	Чести	Чести	
Диспепсия		Чести			
Флатуленция					Чести
Гастрит		Чести			
Гадене [†]	Чести	Чести	Чести	Чести	

Системо-органен клас	Честота на нежеланите реакции по терапевтична схема				
Нежелана реакция					
Повръщане	Чести	Чести	Чести	Чести	
Панкреатит†	Нечести	Нечести	Нечести	Нечести	
Запек†	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан					
Обрив†	Чести	Чести	Чести		
Дерматит†	Нечести	Нечести	Нечести	Нечести	
Сърбеж†	Нечести	Нечести	Нечести	Нечести	
Уртикария†	Нечести	Нечести	Нечести	Нечести	
Ангиедем†‡	Редки	Редки	Редки	Редки	
Булозен пемфигоид†	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан					
Артралгия*		Нечести			
Миалгия ⁵		Чести			
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата					
Еректилна дисфункция		Нечести			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение					
Умора	Чести		Нечести		Чести
Периферни отоци				Чести	

¹Включва лечение със саксаглиптин, допълващ към метформин, както и лечение със саксаглиптин и метформин, започнато като комбинирано.

²Само при лечение, започнато като комбинирано.

³В сравнение с плацебо няма статистически значима разлика. Потвърдената хипогликемия е нечеста при прием на Onglyza 5 mg (0,8 %) и плацебо (0,7 %).

⁴Честотата на диария е 4,1 % (36/882) в групата на саксаглиптин 5 mg и 6,1 % (49/799) в групата на плацебо.

⁵При лечение, започнато като комбинирано с метформин, миалгия се съобщава като нечеста.

†Нежеланите реакции са установени при постмаркетингово наблюдение.

‡Вижте тока 4.3 и 4.4

*Съобщавана също и при постмаркетингово наблюдение (вж. точка 4.4).

Резултати от клиничното изпитване SAVOR

Клиничното изпитване SAVOR включва 8 240 пациенти, лекувани веднъж дневно с 5 mg или 2,5 mg Onglyza, и 8 173 пациенти на плацебо. Общата честота на нежелани събития при пациентите, лекувани с Onglyza в това клинично изпитване, е подобна на тази на плацебо (съответно 72,5 % спрямо 72,2 %).

Честотата на събития, отдавани на панкреатит, е 0,3 % както при лекуваните с Onglyza пациенти, така и при пациентите на плацебо в популацията intent-to-treat.

Честотата на реакциите на свръхчувствителност е 1,1 % както при лекуваните с Onglyza пациенти, така и при пациентите на плацебо.

Общата честота на съобщена хипогликемия (отбелязвана в ежедневниците на пациентите) е 17,1 % при лицата, лекувани с Onglyza, и 14,8 % при пациентите с плацебо. Процентът на лицата, съобщили събития на значителна хипогликемия по време на лечението (дефинирана като събитие, което изисква помощ от друг човек), е по-висок в групата със саксаглиптин отколкото в групата с плацебо (съответно 2,1 % и 1,6 %). Повишеният риск от обща хипогликемия и значителна хипогликемия, наблюдаван в групата, лекувана със саксаглиптин, възниква предимно при лица, лекувани със СУ на изходно ниво, но не и при лица на монотерапия с инсулин или метформин на изходно ниво. Повишеният риск от обща и значителна хипогликемия е наблюдаван предимно при лица с A1C < 7 % на изходно ниво.

Намален брой лимфоцити се съобщава при 0,5 % от пациентите, лекувани с Onglyza, и 0,4 % от пациентите на плацебо.

Хоспитализация поради сърдечна недостатъчност е наблюдавана по-често в групата със саксаглиптин (3,5 %), в сравнение с групата на плацебо (2,8 %), с номинална статистическа значимост в полза на плацебо [HR=1,27; 95 % CI 1,07; 1,51]; P=0,007]. Вижте също точка 5.1.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипогликемия

Хипогликемията като нежелана лекарствена реакция е дефинирана на базата на всички съобщения за развитие на хипогликемия; не е изисквано своевременно измерване на концентрацията на кръвната захар.

При добавяне към метформин плюс сулфонилурейно производно, общата честота на съобщенията за развитие на хипогликемия е 10,1 % за Onglyza 5 mg и 6,3 % за плацебо.

При добавяне към лечение с инсулин (със или без метформин), общата честота на съобщените случаи на хипогликемия е 18,4 % за Onglyza 5 mg и 19,9 % за плацебо.

Изследвания

В различните клинични проучвания честотата на нежеланите реакции, свързани със лабораторните показатели е сходна при пациентите, лекувани със саксаглиптин 5 mg, и получаващите плацебо. Установено е леко понижаване на абсолютния брой на лимфоцитите. От изходен среден абсолютен брой на лимфоцитите приблизително 2 200 клетки/ μ l, плацебо-контролираният сборен анализ показва средно понижаване от приблизително 100 клетки/ μ l в сравнение с плацебо. Средният абсолютен лимфоцитен брой остава стабилен при ежедневен прием в продължение на до 102 седмици. Понижаването на лимфоцитния брой не е свързано с клинично значими нежелани реакции. Клиничното значение на това понижаване на лимфоцитния брой в сравнение с плацебо не е ясно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Onglyza няма клинично значими ефекти върху QTc-интервала или сърдечната честота при перорални дози до 400 mg дневно в продължение на 2 седмици (80 пъти по-високи от препоръчаната доза). В случай на предозиране трябва да се започне съответното на състоянието на пациента поддържащо лечение. Саксаглиптин и главният му метаболит могат да се отстраняват при хемодиализа (23 % от дозата за 4 часа).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при диабет. Инхибитори на дипептидил-пептидаза 4 (DPP-4), АТС код: A10BH03.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Саксаглиптин е високо активен (K_i : 1,3 nM), селективен, обратим, конкурентен инхибитор на дипептидил-пептидаза 4 (DPP-4). При пациенти със захарен диабет тип 2 приемът на саксаглиптин води до инхибиране на активността на DPP-4 за период от 24 часа. След перорално обременяване с глюкоза, този инхибитор на DPP-4 предизвиква 2-до 3-кратно повишаване на нивата на инкретините, включително и на глюкагоноподобния пептид 1 (GLP-1) и на глюкозозависимия инсулиноотропен полипептид (GIP), понижаване на концентрацията на глюкагон и повишаване на глюкозозависимия бета-клетъчен отговор, което води до повишаване на концентрациите на инсулин и С-пептид. Повишената секреция на инсулин от панкреасните бета-клетки и понижената секреция на глюкагон от панкреасните алфа-клетки са свързани с по-ниски стойности на кръвната захар на гладно и понижени вариации в нивото на кръвната захар след перорално обременяване с глюкоза и след хранене. При пациенти със захарен диабет тип 2, саксаглиптин подобрява контрола на кръвната захар чрез понижаване на нивата ѝ на гладно и след хранене.

Клинична ефикасност и безопасност

В рандомизирани, контролирани, двойнослепи клинични изпитвания (включително опита при разработването и след пускането на продукта на пазара) над 17 000 пациенти с диабет тип 2 са лекувани със саксаглиптин.

Гликемичен контрол

В 6 двойнослепи, контролирани клинични проучвания на безопасността и ефикасността, проведени с цел оценка на ефекта на саксаглиптин върху контрола на кръвната захар, са рандомизирани общо 4 148 пациенти със захарен диабет тип 2, сред които и 3 021 пациенти, лекувани със саксаглиптин. В сравнение с плацебо, лечението със саксаглиптин 5 mg еднократно дневно като монотерапия, в комбинация с метформин (като допълваща терапия към метформин или започнати като комбинирана терапия), в комбинация със сулфонилурейни производни и в комбинация с тиазолидиндион, води до клинично и статистически значимо подобрене на стойностите на гликирания хемоглобин (HbA1c), кръвната захар на гладно (fasting plasma glucose, FPG) и постпрандиално (postprandial plasma glucose, PPG) (вж. таблица 2). Не се установява очевидна промяна на телесното тегло, свързана с приема на саксаглиптин. Стойностите на HbA1c се понижават във всички подгрупи, разделени по пол, възраст, раса и изходен индекс на телесно тегло (BMI), като при прием на саксаглиптин изходно високата стойност на HbA1c е свързана с по-висока коригирана средна промяна в сравнение с изходната стойност.

Саксаглиптин като монотерапия

За оценка на ефикасността и безопасността на монотерапия със саксаглиптин при пациенти със захарен диабет тип 2 са проведени 2 двойнослепи, плацебо контролирани проучвания с

продължителност 24 седмици. И в двете проучвания еднократният дневен прием на саксаглиптин води до значимо подобрене по отношение на HbA1c (вж. таблица 2). Резултатите от тези проучвания са потвърдени в две последващи 24-седмични регионални проучвания на монотерапия (азиатски), сравняващи саксаглиптин 5 mg с плацебо.

Саксаглиптин, като допълваща терапия към метформин

За оценка на ефикасността и безопасността на комбинираното лечение със саксаглиптин и метформин при пациенти с неадекватен контрол на кръвната захар (HbA1c 7-10 %), лекувани преди това само с метформин, е проведено плацебо контролирано 24-седмично проучване на добавяне на саксаглиптин към лечението с метформин. В сравнение с плацебо (n=175), приемът на саксаглиптин (n=186) води до значително подобрене по отношение на концентрацията на HbA1c, FPG и PPG. След лечение със саксаглиптин 5 mg плюс метформин, подобренето по отношение на HbA1c, PPG и FPG се задържа до седмица 102. Промяната в нивото на HbA1c при пациентите на саксаглиптин 5 mg плюс метформин (n=31), в сравнение с това при пациентите на плацебо плюс метформин (n=15), е -0,8 % на седмица 102.

Саксаглиптин, като допълваща терапия към метформин в сравнение със сулфонилурейни производни, като допълваща терапия към метформин

Проведено е 52-седмично проучване за оценка на ефикасността и безопасността на саксаглиптин 5 mg в комбинация с метформин (428 пациенти) в сравнение със сулфонилурейни производни (глипизид, 5 mg титриран както е необходимо до 20 mg, средна доза от 15 mg) в комбинация с метформин (430 пациенти) при 858 пациенти с неадекватен гликемичен контрол (HbA1c 6,5-10 %) при монотерапия с метформин. Средната доза на метформина е била приблизително 1 900 mg във всяка от групите на лечение. След 52 седмици, при групите на саксаглиптин и на глипизид е имало подобно средно намаление спрямо изходните стойности на HbA1c при анализ според протокола (съответно -0,7 % спрямо -0,8 %, средни изходни стойности HbA1c 7,5 % за двете групи). *Intent-to-treat* анализът показва съответстващи резултати. Намалението на FPG е било малко по-ниско в групата на саксаглиптин и в нея е имало повече прекратявания на лечението (3,5 % спрямо 1,2 %) поради липса на ефикасност въз основа на FPG критерия по време на първите 24 седмици на проучването. Също, като резултат от саксаглиптин, значимо по-нисък процент пациенти са получили хипогликемия, 3 % (19 случая при 13 пациенти) спрямо 36,3 % (750 случая при 156 пациенти) за глипизид. Пациентите, лекувани със саксаглиптин, са показали значимо понижение от изходното ниво на телесното тегло в сравнение с повишаване на теглото при пациенти, на които е приложен глипизид (-1,1 спрямо +1,1 kg).

Саксаглиптин, като допълваща терапия към метформин в сравнение със ситаглиптин, като допълваща терапия към метформин

Проведено е 18-седмично проучване за оценка на ефикасността и безопасността на саксаглиптин 5 mg в комбинация с метформин (403 пациенти) в сравнение със ситаглиптин 100 mg в комбинация с метформин (398 пациенти) при 801 пациенти с неадекватен гликемичен контрол при монотерапия с метформин. След 18 седмици, саксаглиптин е бил не по-малко ефективен от ситаглиптин в средното намаление от изходните стойности на HbA1c, както и в анализа според протокол, и при пълния набор анализи. Намалението от изходните стойности на HbA1c за саксаглиптин и ситаглиптин в първичния анализ според протокола е било съответно -0,5 % (средно и медиана) и -0,6 % (средно и медиана). При потвърдителния пълен набор от анализи, средното намаление е било -0,4 % и -0,6 %, съответно за саксаглиптин и ситаглиптин, с медиана на намалението -0,5 % за двете групи.

Саксаглиптин в комбинация с метформин като начално лечение

При нелекувани пациенти с неадекватен контрол на кръвната захар (HbA1c 8-12 %) е проведено 24-седмично проучване за оценка на ефикасността и безопасността на лечението със саксаглиптин 5 mg и метформин като начална комбинация. В сравнение, метформин (n=313) или саксаглиптин (n=317) самостоятелно като начално лечение, началната комбинирана терапия със саксаглиптин 5 mg плюс метформин (n=306) показва значими подобрения по отношение на нивото на HbA1c, FPG и PPG.

Понижаване на стойностите на HbA1c от седмица 24, в сравнение с изходните, е наблюдавано във всички оценявани подгрупи, дефинирани въз основа на изходната стойност на HbA1c, като най-голямо понижение в сравнение с изходната стойност е наблюдавано при пациентите с изходен HbA1c $\geq 10\%$ (вж. таблица 2). След прием на саксаглиптин в комбинация с метформин като начално лечение подобрението по отношение на HbA1c, PPG и FPG се задържа до седмица 76. Промяната в концентрацията на HbA1c при прием на саксаглиптин 5 mg плюс метформин (n=177) в сравнение с прием на метформин плюс плацебо (n=147), е -0,5 % на седмица 76.

Саксаглиптин, като допълваща терапия към глибенкламид

За оценка на ефикасността и безопасността на комбинираното лечение със саксаглиптин и глибенкламид при пациенти с неадекватен контрол на кръвната захар при включването (HbA1c 7,5-10 %) на монотерапия с глибенкламид в субмаксимална доза, е проведено плацебо контролирано 24-седмично проучване. Саксаглиптин в комбинация със сулфонилурейно производно във фиксирана средна доза (глибенкламид 7,5 mg) е сравнен с глибенкламид в по-висока доза, достигната чрез титриране (при приблизително 92 % от пациентите в групата на плацебо плюс глибенкламид дозата на глибенкламид е титрирана до крайна обща дневна доза от 15 mg). В сравнение с глибенкламид (n=264), титриран до по-висока доза, саксаглиптин (n=250) осигурява значимо подобрение по отношение на HbA1c, кръвната захар на гладно и постпрандиално. При лечение със саксаглиптин 5 mg подобрението по отношение на HbA1c и PPG се задържа до седмица 76. На седмица 76 промяната в концентрацията на HbA1c при прием на саксаглиптин 5 mg (n=56) в сравнение с прием на глибенкламид в повишаващо титриране на дозата плюс плацебо (n=27) е -0,7 %.

Саксаглиптин, като допълваща терапия към комбинирано лечение с инсулин (със или без метформин)

Общо 455 пациенти със захарен диабет тип 2 участват в 24-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване за оценка на ефикасността и безопасността на саксаглиптин в комбинация с инсулин в стабилна доза (изходна средна доза 54,2 единици) при пациенти с неадекватен контрол на кръвната захар (HbA1c $\geq 7,5\%$ и $\leq 11\%$), на монотерапия с инсулин (n=141) или на инсулин в комбинация с метформин в стабилна доза (n=314). В сравнение с прием на плацебо, добавено към лечението с инсулин със или без метформин, саксаглиптин 5 mg, добавен към лечението с инсулин със или без метформин, осигурява значимо подобрение след 24 седмици на HbA1c и кръвната захар след хранене. Сходно понижаване на HbA1c в сравнение с плацебо се получава при пациентите на саксаглиптин 5 mg, добавен към лечение с инсулин, без значение от употребата на метформин (-0,4 % и за двете подгрупи). На 52-а седмица подобрението на HbA1c в сравнение с изходната стойност в групата на саксаглиптин, добавен към лечение с инсулин, сравнено с групата на плацебо, добавено към лечение с инсулин с или без метформин, се задържа. На 52-а седмица промяната на HbA1c в групата на саксаглиптин (n=244), сравнена с тази в групата на плацебо (n=124), е -0,4 %.

Саксаглиптин, като допълваща терапия към тиазолидиндион

За оценка на ефикасността и безопасността на комбинираното лечение със саксаглиптин и тиазолидиндион (TZD) при пациенти с неадекватен контрол на кръвната захар (HbA1c 7-10,5 %) на монотерапия TZD, е проведено плацебо-контролирано 24-седмично проучване. В сравнение с плацебо (n=180), саксаглиптин (n=183) осигурява значимо подобрение по отношение на HbA1c, кръвната захар на гладно и постпрандиално. След лечение със саксаглиптин 5 mg подобрението по отношение на HbA1c, концентрацията на кръвната захар постпрандиално и на гладно се задържа до седмица 76. На седмица 76 промяната в концентрацията на HbA1c при прием на саксаглиптин 5 mg (n=82) в сравнение с прием на TZD плюс плацебо (n=53) е -0,9 %.

Саксаглиптин, като допълваща терапия към комбинирано лечение с метформин и сулфонилурейно производно

В 24-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване за оценка на ефикасността и безопасността на лечението със саксаглиптин (5 mg веднъж дневно) в

комбинация с метформин плюс сулфонилурейно производно (SU) при пациенти с недостатъчен гликемичен контрол ($HbA1c \geq 7\%$ и $\leq 10\%$) са участвали 257 пациенти със захарен диабет тип 2. В сравнение с плацебо (n=128), саксаглиптин (n=127) осигурява значимо по-голямо подобрене на стойностите на $HbA1c$ и концентрацията на кръвната захар постпрандиално. На 24-а седмица, в сравнение с плацебо, промяната на $HbA1c$ при употреба на саксаглиптин е -0,7 %.

Саксаглиптин, като допълваща терапия към дапаглифлозин плюс метформин

В едно 24-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено при пациенти със захарен диабет тип 2, се сравнява саксаглиптин 5 mg с плацебо, като добавена терапия при лица с $HbA1c$ 7-10,5 %, лекувани с дапаглифлозин (инхибитор на SGLT2) и метформин. Пациентите, завършили началния 24-седмичен период на проучването, са подходящи за включване в контролирано 28-седмично дългосрочно продължение на проучването (52 седмици).

Пациентите, лекувани със саксаглиптин, добавен към дапаглифлозин и метформин (n=153), след 24 седмици достигат статистически значимо (p-стойност < 0,0001) по-голямо намаление на $HbA1c$ спрямо групата с плацебо, добавено към дапаглифлозин плюс метформин (n=162) (вж. таблица 2). Ефектът върху $HbA1c$, наблюдаван на седмица 24, се поддържа на седмица 52. Профилът на безопасност на саксаглиптин, добавен към дапаглифлозин плюс метформин, в дългосрочния период на лечение съответства на наблюденията при 24-седмичния период на лечение в това проучване и в клиничното изпитване, при което саксаглиптин и дапаглифлозин са прилагани едновременно като допълваща терапия при пациенти, лекувани с метформин (описано по-долу).

Процент на пациентите, достигнали $HbA1c < 7\%$

Процентът на пациентите, достигнали $HbA1c < 7\%$ на седмица 24, е по-висок в групата със саксаглиптин 5 mg плюс дапаглифлозин плюс метформин 35,3 % (95 % CI [28,2, 42,4]), в сравнение с групата с плацебо плюс дапаглифлозин плюс метформин 23,1 % (95 % CI [16,9, 29,3]). Ефектът върху $HbA1c$, наблюдаван на седмица 24, се поддържа на седмица 52.

Таблица 2 Ключови резултати за ефикасността на Onglyza 5 mg дневно в плацебо контролирани изпитвания при монотерапия и в изпитвания на комбинирана терапия с добавяне на саксаглиптин

	Средна изходна стойност на $HbA1c$ (%)	Средна промяна ² в сравнение с изходната стойност на $HbA1c$ (%) на седмица 24	Коригирана спрямо плацебо средна промяна на стойността на $HbA1c$ (%) на седмица 24 (95 % CI)
ПРОУЧВАНИЯ ПРИ МОНОТЕРАПИЯ			
• Проучване CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9; -0,4) ³
• Проучване CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (сутрин)	-0,4 (-0,7; -0,1) ⁴
(n=70)	7,9	-0,6 (вечер)	-0,4 (-0,6; -0,1) ⁵
ПРОУЧВАНИЯ ПРИ ДОБАВЯНЕ НА САКСАГЛИПТИН/КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЯ			
• Проучване CV181014: добавяне към метформин (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) ³
• Проучване CV181040: добавяне към SU ¹ (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9; -0,6) ³
• Проучване D1680L00006: добавяне към метформин плюс SU (n=257)	8,4	-0,7	-0,7(-0,9; -0,5) ³

• Проучване CV181013: добавяне към TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8; -0,4) ³
• Проучване CV181039: начално комбинирано лечение с метформин ⁶			
Обща популация (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) ⁷
Група с изходен HbA1c ≥ 10 % (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) ⁸
• Проучване CV181168: последователно добавяне към дапаглифлозин + метформин (n=315)	7,9 8,7	-0,5 -0,7	-0,4 (-0,5, -0,2) ⁹ -0,4 (-0,6; -0,2) ³
• Проучване CV181057: добавяне към лечение с инсулин (+/-метформин) Обща популация (n=300)			

n=Рандомизирани пациенти (първична ефикасност – ITT анализ според предписаното лечение) с налични данни.

¹В групата на плацебо дозата на глибенкламид е титрирана от дневна доза 7,5 до дневна доза 15 mg.

²Коригираната средна промяна в сравнение с изходната стойност е коригирана по отношение на изходната стойност (ANCOVA).

³p < 0,0001 в сравнение с плацебо.

⁴p=0,0059 в сравнение с плацебо.

⁵p=0,0157 в сравнение с плацебо.

⁶Метформин е титриран от 500 до 2 000 mg дневно в зависимост от поносимостта.

⁷Средната промяна на HbA1c е разликата между групите на саксаглиптин+метформин и на монотерапия с метформин (p < 0,0001).

⁸Средната промяна на HbA1c е разликата между групите на саксаглиптин+метформин и на монотерапия с метформин.

⁹Средната промяна на HbA1c е разликата между групите на саксаглиптин+дапаглифлозин+метформин и дапаглифлозин+метформин (p < 0,0001).

Саксаглиптин и дапаглифлозин, като допълваща терапия към метформин

Общо 534 възрастни пациенти със захарен диабет тип 2 и недостатъчен гликемичен контрол само с метформин (HbA1c 8-12 %) участват в това 24-седмично рандомизирано, двойно-сляпо клинично изпитване, контролирано с активен компаратор, за сравняване на комбинацията на саксаглиптин и дапаглифлозин, добавени едновременно към метформин, спрямо саксаглиптин или дапаглифлозин, добавени към метформин. Пациентите са рандомизирани към една от трите групи на двойносляпо лечение, получаващи саксаглиптин 5 mg и дапаглифлозин 10 mg, добавени към метформин, саксаглиптин 5 mg и плацебо, добавени към метформин, или дапаглифлозин 10 mg и плацебо, добавени към метформин.

Групата на саксаглиптин и дапаглифлозин достига значимо по-голямо намаление на HbA1c, спрямо групата на саксаглиптин или групата на дапаглифлозин след 24 седмици (вж. таблица 3).

Таблица 3 HbA1c на седмица 24 в проучване с активен компаратор, сравняващо комбинацията на саксаглиптин и дапаглифлозин, добавени едновременно към метформин, или със саксаглиптин, или с дапаглифлозин, добавени към метформин

Показател за ефикасност	Саксаглиптин 5 mg + дапаглифлозин 10 mg + метформин N=179 ²	Саксаглиптин 5 mg + метформин N=176 ²	Дапаглифлозин 10 mg + метформин N=179 ²
HbA1c (%) на седмица 24¹			
Изходни стойности (средни)	8,93	9,03	8,87

Промяна спрямо изходното ниво (коригирани средни ³) (95 % доверителен интервал [CI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Разлика от саксаглиптин + метформин (коригирани средни ³) (95 % CI)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Разлика от дапаглифлозин + метформин (коригирани средни ³) (95 % CI)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹ LRM=Longitudinal repeated measures/Лонгитудинални многократни измервания (използващи стойности преди спасително лекарство).

² Рандомизирани и лекувани пациенти, с измерване за ефикасност на изходното ниво и най-малко 1 измерване след изходното ниво.

³ Най-малки средни квадрати, коригирани спрямо изходната стойност.

⁴ р-стойност < 0,0001.

⁵ р-стойност=0,0166.

Процент на пациентите, достигнали HbA1c < 7 %

В комбинираната група на саксаглиптин и дапаглифлозин 41,4 % (95 % CI [34,5, 48,2]) от пациентите достигат нива на HbA1c под 7 % в сравнение с 18,3 % (95 % CI [13,0, 23,5]) от пациентите в групата със саксаглиптин и 22,2 % (95 % CI [16,1, 28,3]) от пациентите в групата на дапаглифлозин.

Пациенти с бъбречно увреждане

Проведено е 12-седмично, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване за оценка на терапевтичния ефект на саксаглиптин 2,5 mg веднъж дневно, в сравнение с плацебо, при 170 пациенти (85 пациенти на саксаглиптин и 85 на плацебо) с диабет тип 2 (HbA1c 7,0-11 %) и бъбречно увреждане (умерено [n=90]; тежко [n=41]; или ESRD [n=39]). В това проучване 98,2 % от пациентите са получавали друго антихипергликемично лечение (75,3 % на инсулин и 31,2 % на перорални антихипергликемични лекарства; някои получават и двете). Саксаглиптин значително понижава HbA1c в сравнение с плацебо; промяната в HbA1c за саксаглиптин е -0,9 % на седмица 12 (промяна в HbA1c при плацебо -0,4 %). Подобренията в HbA1c след терапия със саксаглиптин 2,5 mg се поддържат до седмица 52, но броят на пациентите, които завършват 52 седмици без изменение на другата антихипергликемична терапия е малък (26 участници в групата на саксаглиптин, спрямо 34 участници в групата на плацебо). Честотата на случаите с потвърдено хипогликемично събитие е малко по-висока в групата на саксаглиптин (9,4 %), спрямо групата на плацебо (4,7 %), въпреки че броят на участниците с някакъв вид хипогликемично събитие не се различава между терапевтичните групи. Няма нежелан ефект върху бъбречната функция, определена чрез оценка на степента на гломерулна филтрация или креатининов клирънс на седмица 12 и седмица 52.

Клинично проучване „Оценка на резултатите по отношение на съдовете, при лечение със саксаглиптин, регистрирани при пациенти със захарен диабет – тромболиза при миокарден инфаркт” Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR)

SAVOR е клинично изпитване за резултати по отношение на СС система при 16 492 пациенти с HbA1c $\geq 6,5$ % и < 12 % (12 959 с установено СС заболяване; 3 533 само с множествени рискови фактори), които са рандомизирани за лечение със саксаглиптин (n=8 280) или плацебо (n=8 212), добавени към местните стандарти за грижи за HbA1c и СС рискови фактори. Изследваната популация включва пациенти ≥ 65 години (n=8 561) и ≥ 75 години (n=2 330) с

нормална бъбречна функция или с леко бъбречно увреждане (n=13 916), както и с умерено (n=2 240), или с тежко (n=336) бъбречно увреждане.

Първичната крайна точка за безопасност (не по-малка безопасност, noninferiority) и ефикасност (превъзходство, superiority) е съставна крайна точка, състояща се от времето до първата поява на някое от следните значителни нежелани СС събития (MACE): СС смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален исхемичен инсулт.

След средно проследяване от 2 години, клиничното изпитване е достигнало своята първична крайна точка за безопасност, като показва, че саксаглиптин не повишава сърдечно-съдовия риск при пациенти с диабет тип 2 в сравнение с плацебо, когато се добавя към текущата основна терапия.

Не е наблюдавана полза по отношение на MACE или общата смъртност.

Таблица 4 Първична и вторична клинични крайни точки по група на лечение в клиничното изпитване SAVOR*

Крайна точка	Саксаглиптин (N=8 280)		Плацебо (N=8 212)		Коефициент на риска (95 % CI) [†]
	Лица със събития n (%)	Честота на събития на 100 пациенто- год.	Лица със събития n (%)	Честота на събития на 100 пациенто- год.	
Първична съставна крайна точка: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89; 1,12) ^{‡,§, #}
Вторична съставна крайна точка: MACE плюс	1 059 (12,8)	6,72	1 034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11) [¶]
Смъртност по всякаква причина	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27) [¶]

* Intent-to-treat популация.

[†] Коефициент на риска, коригиран според изходната категория на бъбречната функция и изходната категория на риск от ССЗ.

[‡] p-стойност < 0,001 за не-по-малка безопасност (noninferiority) (въз основа на HR < 1,3) в сравнение с плацебо.

[§] p-стойност=0,99 за превъзходство (superiority) (въз основа на HR < 1,0) в сравнение с плацебо.

[#] Събитията, натрупвани с времето, и честотата на събитията за Onglyza и плацебо не се различават съществено с времето.

[¶] Не е тествана значимостта.

Един компонент от вторичната съставна крайна точка, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, възниква с по-голяма честота в групата със саксаглиптин (3,5 %), в сравнение с групата на плацебо (2,8 %) с номинална статистическа значимост в полза на плацебо [HR=1,27; (95 % CI 1,07; 1,51); p=0,007]. Клинично значими фактори, прогностични за повишен относителен риск при лечение със саксаглиптин, не могат да се идентифицират категорично. Лицата с по-висок риск от хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, независимо от назначеното лечение, могат да се идентифицират по известните рискови фактори за сърдечна недостатъчност, като изходна анамнеза за сърдечна недостатъчност или увредена бъбречна функция. Лицата на саксаглиптин с анамнеза за сърдечна недостатъчност или увредена бъбречна функция на изходно ниво обаче, не са с повишен риск по отношение на плацебо за първичната или вторичната съставни крайни точки или смъртността по всякаква причина.

Друга вторична крайна точка, обща смъртност, възниква с честота 5,1 % в групата на саксаглиптин и 4,6 % в групата на плацебо (вж. таблица 4). Случаите на СС смърт се разпределят равномерно сред групите на лечение. Има числена непропорционалност на случаите на смърт с различен от СС произход, като има повече събития със саксаглиптин (1,8 %), отколкото с плацебо (1,4 %) [HR=1,27; (95 % CI 1,00; 1,62); p=0,051].

A1C е по-нисък при саксаглиптин в сравнение с плацебо в един експлораторен анализ.

Педиатрична популация

В педиатрично проучване, пациенти на възраст от 10 до < 18 години с неадекватно контролиран захарен диабет тип 2 са рандомизирани на саксаглиптин (88 пациенти) или плацебо (76 пациенти) като допълваща терапия към метформин, инсулин или комбинация от метформин и инсулин. В това 26-седмично, плацебо-контролирано, двойносляпо рандомизирано клинично проучване с 26-седмично удължаване по отношение на безопасността, пациентите са получавали 2,5 mg саксаглиптин (с потенциално увеличение на дозата до 5 mg) или плацебо веднъж дневно след началния период. Първичната крайна точка за ефикасност е промяната в HbA1c от изходното ниво до 26 седмици лечение. Разликата в лечението спрямо плацебо не е статистически значима [-0,44% (95% CI: -0,93, 0,05)]. Профилът на безопасност е подобен на този, наблюдаван при възрастната популация, лекувана със саксаглиптин.

Популация в старческа възраст

В подгрупите с пациенти на възраст над 65 и над 75 години в клиничното изпитване SAVOR, ефикасността и безопасността съответстват на общата популация в изпитването.

GENERATION е 52-седмично проучване на гликемичния контрол при 720 пациенти в старческа възраст, средната възраст е 72,6 години; 433 лица (60,1 %) са < 75-годишна възраст и 287 лица (39,9 %) са ≥ 75-годишна възраст. Първичната крайна точка е процентът пациенти, достигащи HbA1c < 7 %, без потвърдена или тежка хипогликемия. Изглежда няма разлика в процента на отговорилите: 37,9 % (саксаглиптин) и 38,2 % (глимепирид) достигат първичната крайна точка. По-нисък процент пациенти в групата със саксаглиптин (44,7 %) в сравнение с групата с глимепирид (54,7 %) достигат желаните HbA1c от 7,0 %. При по-нисък процент пациенти в групата със саксаглиптин (1,1 %), в сравнение с групата с глимепирид (15,3 %), се наблюдава събитие на потвърдена или тежка хипогликемия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на саксаглиптин е сходна при здрави доброволци и при пациенти със захарен диабет тип 2.

Резорбция

След перорален прием на гладно саксаглиптин се резорбира бързо, като максималната плазмена концентрация на саксаглиптин и на главния му метаболит (C_{max}) се постига съответно в рамките на 2 и 4 часа (T_{max}). Стойностите на C_{max} , а AUC за саксаглиптин и главния му метаболит се повишават пропорционално на повишаването на дозата на саксаглиптин, като тази зависимост се наблюдава при дози до 400 mg. При здрави доброволци, след еднократен перорален прием на 5 mg саксаглиптин, средните плазмени стойности на AUC за саксаглиптин и главния му метаболит са съответно 78 ng h/ml и 214 ng h/ml. Съответните стойности на максималната плазмена концентрация са 24 ng/ml и 47 ng/ml. Интраиндивидуалните коефициенти на вариация за C_{max} и AUC за саксаглиптин са под 12 %.

Инхибирането от саксаглиптин на плазмената активност на DPP-4 в продължение на поне 24 часа се дължи на високата му активност, висок афинитет и интензивното му свързване към активното място.

Взаимодействие с храна

При здрави доброволци храната оказва слабо влияние върху фармакокинетиката на саксаглиптин. Приемът с храна (богата на мазнини) не променя C_{max} на саксаглиптин и повишава AUC в сравнение с приема на гладно с 27 %. При прием след хранене, времето за достигане на C_{max} (T_{max}) се удължава с 0,5 часа в сравнение с прием на гладно. Тези промени не се смятат за клинично значими.

Разпределение

Свързването *in vitro* на саксаглиптин и главния му метаболит с протеини от човешки серум е пренебрежимо. Поради това не се очаква промените в концентрациите на протеините при различни болести (напр. бъбречно или чернодробно увреждане) да променят разпределението на саксаглиптин.

Биотрансформация

Биотрансформацията на саксаглиптин се осъществява главно от цитохром P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Главният метаболит на саксаглиптин е също така селективен, обратим, конкурентен инхибитор на DPP-4, притежаващ половината от активността на саксаглиптин.

Елиминиране

Средният терминален плазмен полуживот ($t_{1/2}$) на саксаглиптин и главния му метаболит е съответно 2,5 часа и 3,1 часа, а средният полупериод на плазмено инхибиране на DPP-4 е 26,9 часа. Саксаглиптин се елиминира и чрез бъбреците, и чрез черния дроб. След прием на еднократна доза от 50 mg ^{14}C -саксаглиптин, съответно 24 %, 36 % и 75 % от дозата се екскретират в урината като саксаглиптин, главния му метаболит и обща радиоактивност. Средният бъбречен клирънс на саксаглиптин (~230 ml/min) е по-висок от изчислената средна гломерулна филтрация (~120 ml/min), което говори за активна бъбречна екскреция. Бъбречният клирънс на главния метаболит на саксаглиптин е сравним с изчислената гломерулна филтрация. Общо 22 % от приетия радиофармацевтик се открива във фецеса и представлява частта от приетата доза саксаглиптин, екскретирана в жлъчката, и/или нерезорбирания в гастроинтестиналния тракт лекарствен продукт.

Линейност

C_{max} и AUC на саксаглиптин и главния му метаболит се повишават пропорционално на дозата на саксаглиптин. При многократно прилагане еднократно дневно не се наблюдава кумулиране нито на саксаглиптин, нито на главния му метаболит при която и да е доза. При еднократен дневен прием на дози от 2,5 до 400 mg саксаглиптин в продължение на 14 дни, не е наблюдавана зависимост на клирънса на саксаглиптин и главния му метаболит нито от дозата, нито от времето.

Специални популации

Бъбречно увреждане

За оценка на фармакокинетиката на саксаглиптин при пациенти с различно по тежест хронично бъбречно увреждане в сравнение с фармакокинетиката му при пациенти с нормална бъбречна функция бе проведено открито проучване с приложение на еднократна доза от 10 mg саксаглиптин. Проучването включва пациенти с бъбречно увреждане, класифицирано на база креатининовия клирънс като лека степен (приблизително $GFR \geq 45$ до < 90 ml/min), умерена степен (приблизително $GFR \geq 30$ до < 45 ml/min) или тежка степен (приблизително $GFR < 30$ ml/min), както и при пациенти с ESRD на хемодиализа.

Степента на бъбречно увреждане не повлиява C_{max} на саксаглиптин или главния му метаболит. При пациенти с леко бъбречно увреждане, средните стойности на AUC на саксаглиптин и на

главния му метаболит са съответно 1,2- и 1,7 пъти по-високи, отколкото средните стойности на AUC при пациенти с нормална бъбречна функция. Тъй като повишение от такъв порядък не е клинично значимо, не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане. При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане или при пациенти с ESRD на хемодиализа, стойностите на AUC на саксаглиптин и на главния му метаболит са съответно до 2,1- и 4,5 пъти по-високи, отколкото стойностите на AUC при пациенти с нормална бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека (клас А по Child-Pugh), умерена (клас В по Child-Pugh) или тежка (клас С по Child-Pugh) чернодробна недостатъчност, плазмените концентрации на саксаглиптин са съответно 1,1-, 1,4- и 1,8 пъти по-високи, а плазмените концентрации на BMS-510849 са съответно с 22 %, със 7 % и с 33 % по-ниски от установените при здрави доброволци.

Старческа възраст (≥ 65 години)

При пациенти в старческа възраст (65-80 г.) стойностите на AUC на саксаглиптин са с около 60 % по-високи от тези при млади пациенти (18-40 г.). Това не се смята за клинично значимо, поради което не се препоръчва корекция на дозата на Onglyza въз основа на възрастта.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на саксаглиптин и неговия основен метаболит при педиатрични пациенти на възраст от 10 до < 18 години със захарен диабет тип 2 е подобна на тази, наблюдавана при възрастни със захарен диабет тип 2.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При явански макак саксаглиптин в ниски дози предизвиква обратими кожни лезии (крусти, улцерации и некрози) по акрите (опашката, пръстите, скротума и/или носа) в дози ≥ 3 mg/kg/ден. Нивото без ефект (no adverse effect level, NOEL) върху лезиите е 1 и 2 пъти експозицията при хора съответно на саксаглиптин и главния метаболит, при препоръчителната доза при хора (RHD) от 5 mg дневно.

Клиничната значимост на тези кожни лезии не е известна, но при изпитвания на саксаглиптин при хора не са наблюдавани кожни лезии, корелиращи с наблюдаваните при маймуни.

При всички видове, изследвани при експозиции, започващи от 7 пъти над RHD, има съобщения за свързани с имунната система случаи на минимална, непрогресивна лимфоидна хиперплазия на слезката, лимфните възли и костния мозък без нежелани последствия.

При кучета саксаглиптин проявява стомашно-чревна токсичност, включително поява на кръвенисти/служести изпражнения и развитие на ентеропатия при по-високи дози с дози, при които не се развиват промени, равни на 4 и 2 пъти експозицията при хора съответно за саксаглиптин и неговия главен метаболит при RHD.

При конвенционалните проучвания *in vitro* и *in vivo* саксаглиптин не показва генотоксичен потенциал. В 2-годишно проучване за карциногенен потенциал при мишки и плъхове не е установен такъв.

При мъжки и женски плъхове са наблюдавани нежелани ефекти върху фертилитета при високи дози, водещи до изявени белези на токсичност. При която и да е от дозите, оценени при плъхове и зайци, саксаглиптин не показва тератогенни ефекти. При високи дози при плъхове, саксаглиптин предизвиква забавена осификация (забавяне на развитието) на таза на фетуса и понижено телесно тегло (при наличие на токсичност при майката), като експозицията, при която не се развиват промени, NOEL е 303 и 30 пъти експозицията при хора съответно на саксаглиптин и главния метаболит, при RHD. При зайци ефектите на саксаглиптин са ограничени до незначителни скелетни вариации, наблюдавани само при токсични за майката дози (NOEL е 158 и 224 пъти експозицията при хора съответно на саксаглиптин и главния

метаболит, при RHD). В проучване за влияние върху пре- и постнаталното развитие саксаглиптин предизвиква понижено тегло на малките при токсични за майката дози, като NOEL е 488 и 45 пъти експозицията при хора съответно на саксаглиптин и главния метаболит при RHD. Ефектите върху телесното тегло на малките се забелязваха съответно до 92-ия и 120-ия постнатален ден при женски и мъжки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза (E460i)
Кроскармелоза натрий (E468)
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Onglyza 2,5 mg филмирани таблетки

Поли (винилов алкохол)
Макрогол 3350
Титанов диоксид (E171)
Талк (E553b)
Жълт железен оксид (E172)

Onglyza 5 mg филмирани таблетки

Поли (винилов алкохол)
Макрогол 3350
Титанов диоксид (E171)
Талк (E553b)
Червен железен оксид (E172)

Масило

Шеллак
Индиго-кармин алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (Alu/Alu).

Onglyza 2,5 mg филмирани таблетки

Опаковки от 14, 28 и 98 филмирани таблетки в неперфорирани календарни блистери.
Опаковки от 30x1 и 90x1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Onglyza 5 mg филмирани таблетки

Опаковки от 14, 28,56 и 98 филмирани таблетки в неперфорирани блистери.
Опаковки от 14, 28,56 и 98 филмирани таблетки в неперфорирани календарни блистери.
Опаковки от 30x1 и 90x1 филмирани таблетки в перфорирани блистер с единични дози.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Onglyza 2,5 mg филмирани таблетки

EU/1/09/545/011 14 филмирани таблетки (календарен блистер)
EU/1/09/545/012 28 филмирани таблетки (календарен блистер)
EU/1/09/545/013 98 филмирани таблетки (календарен блистер)
EU/1/09/545/014 30x1 (единични дози) филмирани таблетки
EU/1/09/545/015 90x1 (единични дози) филмирани таблетки

Onglyza 5 mg филмирани таблетки

EU/1/09/545/001 14 филмирани таблетки
EU/1/09/545/002 28 филмирани таблетки
EU/1/09/545/003 56 филмирани таблетки
EU/1/09/545/004 98 филмирани таблетки
EU/1/09/545/005 14 филмирани таблетки (календарен блистер)
EU/1/09/545/006 28 филмирани таблетки (календарен блистер)
EU/1/09/545/007 56 филмирани таблетки (календарен блистер)
EU/1/09/545/008 98 филмирани таблетки (календарен блистер)
EU/1/09/545/009 30x1 (единични дози) филмирани таблетки
EU/1/09/545/010 90x1 (единични дози) филмирани таблетки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01 октомври 2009 г.
Дата на последно подновяване: 18 юли 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onglyza 2,5 mg филмирани таблетки
саксаглиптин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg саксаглиптин (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 x1 филмирани таблетки
90 x1 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/545/011 14 филмирани таблетки (календарен блистер)
EU/1/09/545/012 28 филмирани таблетки (календарен блистер)
EU/1/09/545/013 98 филмирани таблетки (календарен блистер)
EU/1/09/545/014 30x1 (единични дози) филмирани таблетки
EU/1/09/545/015 90x1 (единични дози) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

onglyza 2,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (ПЕРФОРИРАНИ/НЕПЕРФОРИРАНИ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onglyza 2,5 mg таблетки
саксаглиптин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
КАЛЕНДАРНИ БЛИСТЕРИ (НЕПЕРФОРИРАНИ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onglyza 2,5 mg таблетки
саксаглиптин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник Вторник Сряда Четвъртък Петък Събота Неделя

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onglyza 5 mg филмирани таблетки
саксаглиптин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg саксаглиптин (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 x1 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
90 x1 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/545/001 14 филмирани таблетки
EU/1/09/545/002 28 филмирани таблетки
EU/1/09/545/003 56 филмирани таблетки
EU/1/09/545/004 98 филмирани таблетки
EU/1/09/545/005 14 филмирани таблетки (календарен блистер)
EU/1/09/545/006 28 филмирани таблетки (календарен блистер)
EU/1/09/545/007 56 филмирани таблетки (календарен блистер)
EU/1/09/545/008 98 филмирани таблетки (календарен блистер)
EU/1/09/545/009 30x1 (единични дози) филмирани таблетки
EU/1/09/545/010 90x1 (единични дози) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

onglyza 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (ПЕРФОРИРАНИ/НЕПЕРФОРИРАНИ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onglyza 5 mg таблетки
саксаглиптин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
КАЛЕНДАРНИ БЛИСТЕРИ (НЕПЕРФОРИРАНИ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onglyza 5 mg таблетки
саксаглиптин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник Вторник Сряда Четвъртък Петък Събота Неделя

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Onglyza 2,5 mg филмирани таблетки саксаглиптин (saxagliptin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Onglyza и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Onglyza
3. Как да приемате Onglyza
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Onglyza
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Onglyza и за какво се използва

Onglyza съдържа активната съставка саксаглиптин, принадлежаща към група лекарства, наречени „перорални антидиабетни средства“. Те действат, като подпомагат контролирането на стойностите на кръвната захар.

Onglyza се използва при възрастни пациенти над 18 години за лечение на “захарен диабет тип 2”, ако болестта не може да се контролира адекватно чрез едно перорално антидиабетно лекарство, диета и физически упражнения. Onglyza се използва самостоятелно или заедно с инсулин или други антидиабетни средства.

Важно е да продължите да спазвате съветите относно диетата и физическите упражнения, които са Ви дадени от Вашия лекар или медицинска сестра.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Onglyza

Не приемайте Onglyza

- ако сте алергични към саксаглиптин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте имали сериозна алергична реакция към някои други подобни лекарства, които приемате, за да контролирате кръвната си захар. Вижте точка 4.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди да започнете да приемате Onglyza, говорете с Вашия лекар или фармацевт:

- ако приемате инсулин. Onglyza не трябва да се използва вместо инсулин.
- имате захарен диабет тип 1 (организмът Ви не произвежда инсулин) или диабетна кетоацидоза (усложнение на диабета, характеризиращо се с висока кръвна захар, бърза

загуба на тегло, гадене или повръщане). Onglyza не трябва да се използва за лечение на тези състояния.

- ако имате или сте имали заболяване на панкреаса;
- ако приемате инсулин или антидиабетното лекарство, известно като „сулфонилуреино производно” Вашият лекар може да пожелае да намали дозата на инсулина или сулфонилуреиното производно, когато приемате който и да е от тях заедно с Onglyza, за да избегне ниската кръвната захар.
- ако имате състояние, което намалява защитата Ви срещу инфекции, като болест, например СПИН, или лекарства, които може да приемате след органична трансплантация;
- ако страдате от сърдечна недостатъчност или имате други рискови фактори за развитие на сърдечна недостатъчност, като например проблеми с бъбреците. Вашият лекар ще Ви опише признаците и симптомите на сърдечна недостатъчност. Ако получите някои от тези симптоми, трябва веднага да се обадите на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Симптомите може да включват, но не се ограничават до засилване на задуха, бързо повишаване на теглото и подуване на краката (оток на краката).
- ако имате намалена бъбречна функция, Вашият лекар ще реши дали е необходимо да приемате по-ниска доза Onglyza. Ако сте на хемодиализа, тогава Onglyza не се препоръчва за Вас;
- ако имате умерени или тежки проблеми с черния дроб. Ако имате тежки проблеми с черния дроб, не се препоръчва да приемате Onglyza.

Диабетните кожни рани са чести усложнения на диабета. При използването на Onglyza и на определени антидиабетни лекарства от класа на Onglyza е забелязана появата на обрив (вж. точка 4). Препоръчва се да спазвате препоръките за грижи за кожата и стъпалата, дадени Ви от Вашия лекар или медицинска сестра. Свържете се с Вашия лекар, ако откриете мехури по кожата, тъй като това може да бъде симптом на заболяване наречено булозен пемфигоид. Вашият лекар може да Ви каже да спрете приема на Onglyza.

Деца и юноши

Не се препоръчва прием на Onglyza от деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Onglyza

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или може да приемате други лекарства.

В частност трябва да уведомите лекаря си, ако използвате лекарства, съдържащи някоя от следните активни съставки:

- Карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин. Те могат да се използват за контрол на гърчове (припадъци) или хронична болка.
- Дексаметазон – кортикостероиден препарат. Може да се използва за лечение на възпаление в различни области или органи на тялото.
- Рифампицин. Това е антибиотик, използван за лечение на инфекции като туберкулоза.
- Кетоконазол. Може да се използва за лечение на инфекции, причинени от гъбички.
- Дилтиазем. Това е лекарство за понижаване на кръвното налягане.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или възнамерявате да забременеете, преди употребата на Onglyza се консултирайте с Вашия лекар. Ако сте бременна, не трябва да използвате Onglyza.

Ако искате да кърмите, докато приемате това лекарство, консултирайте се с лекаря си. Не е известно дали Onglyza преминава в човешката кърма. Не трябва да приемате това лекарство, ако кърмите или планирате да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Ако чувствате замайване, докато приемате Onglyza, не шофирайте и не работете с машини. Хипогликемията може да засегне способността Ви да шофирате и да работите с машини, както и стабилната Ви поза по време на работа, а при прием на този лекарствен продукт заедно с други лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват хипогликемия – като инсулин и сулфонилурейни производни, може да се развие такава.

Onglyza съдържа лактоза

Таблетките съдържат лактоза (млечна захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да започнете да приемате това лекарство.

Onglyza съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Onglyza

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза Onglyza е 5 mg еднократно дневно.

Ако имате намалена бъбречна функция, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза. Това е една таблетка от 2,5 mg веднъж дневно.

Вашият лекар може да Ви предпише Onglyza самостоятелно или заедно с инсулин или други антидиабетни лекарства. Ако е приложимо, не забравяйте да приемате и другите лекарства точно така, както са Ви предписани от Вашия лекар, за да постигнете най-добрите за здравето си резултати.

Как да приемате Onglyza

Таблетките не трябва да се делят или разрязват. Глътнете таблетката цяла с малко вода. Можете да я приемате със или без вода. Таблетката може да се приема по всяко време на деня, но все пак се стремете да я приемате по едно и също време всеки ден. Това ще Ви помогне да не забравяте да я вземете.

Ако сте приели повече от необходимата доза Onglyza

Ако сте приели повече таблетки, веднага се посъветвайте с лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Onglyza

- Ако сте пропуснали да приемете Onglyza, вземете дозата веднага, щом си спомните. Ако обаче наближава времето за следващата Ви доза, пропуснете пропуснатата.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Никога не вземайте две дози в един и същи ден.

Ако спрете приема на Onglyza

Продължавайте да приемате Onglyza докато Вашият лекар не Ви каже да спрете. Това ще Ви помогне да поддържате кръвната си захар под контрол.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този лекарствен продукт, моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои симптоми налагат незабавно внимание от страна на медицинско лице:

Трябва да спрете приема на Onglyza и незабавно да отидете при лекаря си, ако развиете някой от следните симптоми на ниска кръвна захар: треперене, потене, тревожност, замъглено зрение, изтръпване на устните, бледост, промяна на настроението, замайване или объркване (хипогликемия); наблюдавани много често (могат да засегнат повече от 1 на всеки 10 пациенти).

Симптоми на сериозна алергична реакция (наблюдавани рядко, могат да засегнат до 1 на всеки 1 000 пациенти) могат да включват:

- обрив;
- повдигнати червени участъци по кожата Ви (уртики);
- подуване на лицето, устните, езика и гърлото, което може да затрудни дишането или преглъщането.

Ако имате тези симптоми, спрете приема на Onglyza и незабавно се обадете на Вашия лекар или медицинска сестра. Вашият лекар може да предпише лекарство за лечение на алергичната реакция и различно лекарство за Вашия диабет.

Трябва да прекратите приема на Onglyza и незабавно да уведомите Вашия лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- силна и постоянна болка в корема (коремната област), която може да стига до гърба, както и гадене и повръщане, защото това може да са симптоми на възпален панкреас (панкреатит).

Трябва да се обадите на Вашия лекар, ако получите следната нежелана лекарствена реакция:

- силна ставна болка.

При прием на Onglyza и метформин някои пациенти са развивали следните нежелани реакции:

- Чести (могат да се развият при 1 до 10 на всеки 100 пациенти): инфекции на горната част на гърдите или дробовете, инфекции на пикочните пътища, възпаление на стомаха или червата, обикновено дължащо се на инфекция (гастроентерит), инфекция на синусите с усещане за болка и тежест зад бузите и очите (синусит), възпаление на носа или гърлото (назофарингит), (белезите могат да включват простуда или болки в гърлото), главоболие, болки в мускулите (миалгия), повръщане, възпаление на стомаха (гастрит), стомашна болка и нарушено храносмилане (диспепсия).
- Нечести (могат да се развият при 1 до 10 на всеки 1 000 пациенти): болки в ставите (артралгии), затруднено получаване или задържане на ерекция (еректилна дисфункция).

При прием на Onglyza и сулфонилурейно производно, някои пациенти са развивали следните нежелани реакции:

- Много чести: ниска кръвна захар (хипогликемия).
- Чести: инфекции на горната част на гърдите или дробовете, инфекции на пикочните пътища, възпаление на стомаха или червата, обикновено дължащо се на инфекция (гастроентерит), инфекция на синусите с усещане за болка и тежест зад бузите и очите (синусит), главоболие, стомашна болка и повръщане.
- Нечести: умора, отклонения в стойностите на липидите (мастните киселини) – дислипидемия, хипертриглицеридемия.

При прием на Onglyza и тиазолидиндион, някои пациенти са развивали следните нежелани реакции:

- Чести: инфекции на горната част на гърдите или дробовите, инфекции на пикочните пътища, възпаление на стомаха или червата, обикновено дължащо се на инфекция (гастроентерит), инфекция на синусите с усещане за болка и тежест зад бузите и очите (синусит), главоболие, повръщане, стомашна болка и подуване на ръцете, глезените и ходилата (периферни отоци).

При прием на Onglyza, метформин и сулфонилурейно производно, някои пациенти са развивали следните нежелани реакции:

- Чести: замаяване, умора, стомашна болка и повишено образуване на газове.

В допълнение при някои пациенти при прием единствено на Onglyza се е развила следната нежелана реакция:

- Чести: замаяване, диария и стомашна болка.

При някои пациенти са се развили следните нежелани реакции докато приемат Onglyza самостоятелно или в комбинация:

- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата): запек, мехури по кожата (булозен пемфигоид).

При някои пациенти се е развивало леко понижаване на броя на един от видовете бели кръвни клетки (лимфоцити), което се установява при изследване на кръв, когато Onglyza е приемана самостоятелно или в комбинация.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Onglyza

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка съответно след надписа „EXP” и „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или с белези на вмешателство.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Onglyza

- Активно вещество саксаглиптин. Всяка филмирана таблетка Onglyza 2,5 mg съдържа 2,5 mg саксаглиптин (като хидрохлорид).
- Други съставки:

- Ядро на таблетката: лактоза монохидрат; микрокристална целулоза (E460i); кроскармелоза натрий (E468); магнезиев стеарат.
- Филмово покритие: поливинилалкохол; макрогол 3350; титанов диоксид (E171); талк (E553b) и жълт железен оксид (E172).
- Мастило: шеллак; индиго-кармин алуминиев лак (E132).

Как изглежда Onglyza и какво съдържа опаковката

- Филмираните таблетки 2,5 mg са бледожълти до светложълти, двойноизпъкнали и кръгли. От едната си страна имат надпис “2,5”, а от другата - “4214”, отпечатани със синьо мастило.
- Таблетките са налични в алуминиеви блистери.
- Таблетките 2,5 mg се предлагат в опаковки от 14, 28 или 98 филмирани таблетки в неперфорирани календарни блистери или 30x1 или 90x1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

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 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

Onglyza 5 mg филмирани таблетки саксаглиптин (saxagliptin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Onglyza и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Onglyza
3. Как да приемате Onglyza
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Onglyza
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Onglyza и за какво се използва

Onglyza съдържа активната съставка саксаглиптин, принадлежаща към група лекарства, наречени „перорални антидиабетни средства“. Те действат, като подпомагат контролирането на стойностите на кръвната захар.

Onglyza се използва при възрастни пациенти над 18 години за лечение на “захарен диабет тип 2”, ако болестта не може да се контролира адекватно чрез едно перорално антидиабетно лекарство, диета и физически упражнения. Onglyza се използва самостоятелно или заедно с инсулин или други антидиабетни средства.

Важно е да продължите да спазвате съветите относно диетата и физическите упражнения, които са Ви дадени от Вашия лекар или медицинска сестра.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Onglyza

Не приемайте Onglyza

- ако сте алергични към саксаглиптин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте имали сериозна алергична реакция към някои други подобни лекарства, които приемате, за да контролирате кръвната си захар. Вижте точка 4.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди да започнете да приемате Onglyza, говорете с Вашия лекар или фармацевт:

- ако приемате инсулин. Onglyza не трябва да се използва вместо инсулин;
- ако имате захарен диабет тип 1 (организмът Ви не произвежда инсулин) или диабетна кетоацидоза (усложнение на диабета, характеризиращо се с висока кръвна захар, бързо

отслабване на тегло, гадене или повръщане). Onglyza не трябва да се използва за лечение на тези състояния.

- ако имате или сте имали заболяване на панкреаса;
- ако приемате инсулин или антидиабетното лекарство, известно като „сулфонилурейно производно”, Вашият лекар може да пожелае да намали дозата на инсулина или сулфонилурейно производно, когато приемате което и да е от тях заедно с Onglyza, за да избегне ниската кръвната захар.
- ако имате състояние, което намалява защитата Ви срещу инфекции, като болест, например СПИН, или лекарства, които може да приемате след органична трансплантация;
- ако страдате от сърдечна недостатъчност или имате други рискови фактори за развитие на сърдечна недостатъчност, като например проблеми с бъбреците. Вашият лекар ще Ви опише признаците и симптомите на сърдечна недостатъчност. Ако получите някои от тези симптоми, трябва веднага да се обадите на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Симптомите може да включват, но не се ограничават до засилване на задуха, бързо повишаване на теглото и подуване на краката (оток на краката).
- ако имате намалена бъбречна функция, Вашият лекар ще реши ако е необходимо да приемате по-ниска доза Onglyza. Ако сте на хемодиализа, тогава Onglyza не се препоръчва за Вас;
- ако имате умерени или тежки проблеми с черния дроб. Ако имате тежки проблеми с черния дроб, не се препоръчва да приемате Onglyza.

Диабетните кожни рани са чести усложнения на диабета. При използването на Onglyza и на определени антидиабетни лекарства от класа на Onglyza е забелязана появата на обрив (вж. точка 4). Препоръчва се да спазвате препоръките за грижи за кожата и стъпалата, дадени Ви от Вашия лекар или медицинска сестра. Свържете се с Вашия лекар, ако откриете мехури по кожата, тъй като това може да бъде симптом на заболяване наречено булозен пемфигоид. Вашият лекар може да Ви каже да спрете приема на Onglyza.

Деца и юноши

Не се препоръчва прием на Onglyza от деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Onglyza

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или може да приемате други лекарства.

В частност трябва да уведомите лекаря си, ако използвате лекарства, съдържащи някоя от следните активни съставки:

- Карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин. Те могат да се използват за контрол на гърчове (припадъци) или хронична болка.
- Дексаметазон – кортикостероиден препарат. Може да се използва за лечение на възпаление в различни области или органи на тялото.
- Рифампицин. Това е антибиотик, използван за лечение на инфекции като туберкулоза.
- Кетоконазол. Може да се използва за лечение на инфекции, причинени от гъбички.
- Дилтиазем. Това е лекарство за понижаване на кръвното налягане.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или възнамерявате да забременеете, преди употребата на Onglyza се консултирайте с Вашия лекар. Ако сте бременна, не трябва да използвате Onglyza.

Ако искате да кърмите, докато приемате това лекарство, консултирайте се с лекаря си. Не е известно дали Onglyza преминава в човешката кърма. Не трябва да приемате това лекарство, ако кърмите или планирате да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Ако чувствате замаяване, докато приемате Onglyza, не шофирайте и не работете с машини. Хипогликемията може да засегне способността Ви да шофирате и да работите с машини, както

и стабилната Ви поза по време на работа, а при прием на този лекарствен продукт заедно с други лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват хипогликемия – като инсулин и сулфонилуреини производни, може да се развие такава.

Onglyza съдържа лактоза

Таблетките съдържат лактоза (млечна захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да започнете да приемате това лекарство.

Onglyza съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Onglyza

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка от 5 mg еднократно дневно.

Ако имате намалена бъбречна функция, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза. Това е една таблетка от 2,5 mg веднъж дневно. За тази доза има отделна таблетка с тази концентрация.

Вашият лекар може да Ви предпише Onglyza самостоятелно или заедно с инсулин или други антидиабетни лекарства. Ако е приложимо, не забравяйте да приемате и другите лекарства точно така, както са Ви предписани от Вашия лекар, за да постигнете най-добрите за здравето си резултати.

Как да приемате Onglyza

Таблетките не трябва да се делят или разрязват. Глътнете таблетката цяла с малко вода. Можете да я приемате със или без вода. Таблетката може да се приема по всяко време на деня, но все пак се стремете да я приемате по едно и също време всеки ден. Това ще Ви помогне да не забравяте да я вземете.

Ако сте приели повече от необходимата доза Onglyza

Ако сте приели повече от необходимата доза, веднага се посъветвайте с лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Onglyza

- Ако сте пропуснали да приемете Onglyza, вземете дозата веднага, щом си спомните. Ако обаче наближава времето за следващата Ви доза, пропуснете пропуснатата.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Никога не вземайте две дози в един и същи ден.

Ако спрете приема на Onglyza

Продължавайте да приемате Onglyza докато Вашият лекар не Ви каже да спрете. Това ще Ви помогне да поддържате кръвната си захар под контрол.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този лекарствен продукт, моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои симптоми налагат незабавно внимание от страна на медицинско лице:

Трябва да спрете приема на Onglyza и незабавно да отидете при лекаря си, ако развиете някой от следните симптоми на ниска кръвна захар: треперене, потене, тревожност, замъглено зрение, изтръпване на устните, бледост, промяна на настроението, замайване или объркване (хипогликемия); наблюдавани много често (могат да засегнат повече от 1 на всеки 10 пациенти).

Симптоми на сериозна алергична реакция (наблюдавани рядко, могат да се развият при до 1 на всеки 1 000 пациенти) могат да включват:

- обрив;
- повдигнати червени участъци по кожата Ви (уртики);
- подуване на лицето, устните, езика и гърлото, което може да затрудни дишането или преглъщането.

Ако имате тези симптоми, спрете приема на Onglyza и незабавно се обадете на Вашия лекар или медицинска сестра. Вашият лекар може да предпише лекарство за лечение на алергичната реакция и различно лекарство за Вашия диабет.

Трябва да прекратите приема на Onglyza и незабавно да уведомите Вашия лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- силна и постоянна болка в корема (коремната област), която може да стига до гърба, както и гадене и повръщане, защото това може да са симптоми на възпален панкреас (панкреатит).

Трябва да се обадите на Вашия лекар, ако получите следната нежелана лекарствена реакция:

- силна ставна болка.

При прием на Onglyza и метформин някои пациенти са развивали следните нежелани реакции:

- Чести (могат да се развият при 1 до 10 на всеки 100 пациенти): инфекции на горната част на гърдите или дробовете, инфекции на пикочните пътища, възпаление на стомаха или червата, обикновено дължащо се на инфекция (гастроентерит), инфекция на синусите с усещане за болка и тежест зад бузите и очите (синусит), възпаление на носа или гърлото (назофарингит), (белезите могат да включват простуда или болки в гърлото), главоболие, болки в мускулите (миалгия), повръщане, възпаление на стомаха (гастрит), стомашна болка и нарушено храносмилане (диспепсия).
- Нечести (могат да се развият при 1 до 10 на всеки 1 000 пациенти): болки в ставите (артралгии), затруднено получаване или задържане на ерекция (еректилна дисфункция).

При прием на Onglyza и сулфонилурейно производно, някои пациенти са развивали следните нежелани реакции:

- Много чести: ниска кръвна захар (хипогликемия).
- Чести: инфекции на горната част на гърдите или дробовете, инфекции на пикочните пътища, възпаление на стомаха или червата, обикновено дължащо се на инфекция (гастроентерит), инфекция на синусите с усещане за болка и тежест зад бузите и очите (синусит), главоболие, стомашна болка и повръщане.
- Нечести: умора, отклонения в стойностите на липидите (мастните киселини) – дислипидемия, хипертриглицеридемия.

При прием на Onglyza и тиазолидиндион, някои пациенти са развивали следните нежелани реакции:

- Чести: инфекции на горната част на гърдите или дробовете, инфекции на пикочните пътища, възпаление на стомаха или червата, обикновено дължащо се на инфекция (гастроентерит), инфекция на синусите с усещане за болка и тежест зад бузите и очите (синусит), главоболие, повръщане, стомашна болка и подуване на ръцете, глезените и ходилата (периферни отоци).

При прием на Onglyza, метформин и сулфонилурейно производно, някои пациенти са развивали следните нежелани реакции:

- Чести: замайване, умора, стомашна болка и повишено образуване на газове.

В допълнение при някои пациенти при прием единствено на Onglyza се е развила следната нежелана реакция:

- Чести: замайване, диария и стомашна болка.

При някои пациенти са се развили следните нежелани реакции докато приемат Onglyza самостоятелно или в комбинация.

- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата): запек, мехури по кожата (булозен пемфигOID).

При някои пациенти се е развивало леко понижаване на броя на един от видовете бели кръвни клетки (лимфоцити), което се установява при изследване на кръв, когато Onglyza е приемана самостоятелно или в комбинация.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Onglyza

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка съответно след надписа „EXP” и „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или с белези на вмешателство.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Onglyza

- Активно вещество саксаглиптин. Всяка филмирана таблетка Onglyza 5 mg съдържа 5 mg саксаглиптин (като хидрохлорид).
- Други съставки:
- Ядро на таблетката: лактоза монохидрат; микрокристална целулоза (E460i); кроскармелоза натрий (E468); магнезиев стеарат.
- Филмово покритие: поливинилалкохол, макрогол 3350; титанов диоксид (E171) и талк (E553b). Таблетките Onglyza 5 mg съдържат и червен железен оксид (E172).
- Масто: шеллак, индиго-кармин алуминиев лак (E132).

Как изглежда Onglyza и какво съдържа опаковката

- Филмираните таблетки 5 mg са розови, двойноизпъкнали и обли. От едната си страна имат надпис “5”, а от другата - “4215”, отпечатани със синьо мастило.
- Таблетките са налични в алуминиеви блистери.
- Филмираните таблетки 5 mg се предлагат в опаковки от 14, 28, 56 или 98 филмирани таблетки в неперфорирани блистери, 14, 28, 56 или 98 филмирани таблетки в неперфорирани календарни блистери, или 30 x 1 или 90 x 1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.