

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onglyza 2,5 mg filmovertrukne tabletter

Onglyza 5 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Onglyza 2,5 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 2,5 mg saxagliptin (som hydrochlorid).

Onglyza 5 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 5 mg saxagliptin (som hydrochlorid).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 99 mg lactose (som monohydrat).

Onglyza indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dvs. den er i det væsentlige ”natriumfri”.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Onglyza 2,5 mg filmovertrukne tabletter

Onglyza 2,5 mg tabletter er gule til lysegule, bikonvekse, runde, filmovertrukne tabletter med ”2.5” trykt på den ene side og ”4214” trykt på den anden side, med blå tryk.

Onglyza 5 mg filmovertrukne tabletter

Onglyza 5 mg tabletter er lyserøde, bikonvekse, runde, filmovertrukne tabletter med ”5” trykt på den ene side og ”4215” trykt på den anden side, med blå tryk.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Onglyza er indiceret til forbedring af den glykæmiske kontrol hos voksne patienter med type 2-diabetes mellitus i tillæg til diæt og motion:

- som monoterapi når metformin er uhensigtsmæssig på grund af intolerans eller kontraindikationer
- i kombination med anden medicin til diabetesbehandling, herunder insulin, når den ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgængelig data over forskellige kombinationer).

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Den anbefalede dosis Onglyza er 5 mg én gang dagligt. Når Onglyza gives i kombination med insulin eller sulfonylurinstof, vil en lavere dosis af insulin eller sulfonylurinstof muligvis være påkrævet for at nedsætte risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Saxagliptins sikkerhed og virkning som oral triplbehandling med metformin og thiazolidindion er ikke fastslået.

#### Særlige patientgrupper

##### Ældre (>65 år)

Der er ingen anbefalinger om dosisjusteringer alene baseret på patientens alder (se også pkt. 5.1 og 5.2).

##### Patienter med nedsat nyrefunktion

Det er ingen anbefalinger om dosisjusteringer hos patienter med let nedsat nyrefunktion eller hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, som har GFR  $\geq$  45 ml/min..

Dosis skal reduceres til 2,5 mg én gang dagligt hos patienter med moderat nyrefunktion, som har GFR < 45 ml/min og hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Onglyza frarådes til patienter med nyresygdom i sidste stadie (ESRD) og behov for hæmodialyse (se pkt. 4.4).

Da dosen bør begrænses til 2,5 mg på baggrund af en vurdering af nyrefunktionen, anbefales det, at der udføres en vurdering af nyrefunktionen inden påbegyndelse af behandlingen og, i overensstemmelse med den rutinemæssige behandling, periodevist derefter (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### Patienter med nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion skal saxagliptin anvendes med forsigtighed, og det anbefales ikke til patienter, som har svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

##### Pædiatrisk population

Onglyzas sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 måneder til < 18 år er endnu ikke klarlagt: Der foreligger ingen data.

##### Administration

Tabletterne kan tages sammen med eller uden et måltid uafhængigt af tidspunktet på dagen. Tabletterne må ikke deles eller knuses.

Hvis en dosis glemmes, bør den tages, så snart patienten opdager det. En dobbelt dosis må ikke tages på samme dag.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller tidligere alvorlig overfølsomhedsreaktion, herunder anafylaktisk reaktion, anafylaktisk shock og angioødem, over for en dipeptidylpeptidase-4-(DPP-4) hæmmer (se pkt. 4.4 og 4.8).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Generelt

Onglyza må ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes mellitus eller til behandling af diabetisk ketoacidose. Saxagliptin i kombination med insulin er ikke blevet undersøgt.

Onglyza kan ikke erstatte insulin hos insulinkrævende patienter.

##### Akut pankreatitis

Brug af DPP-4-hæmmere er blevet forbundet med en risiko for udvikling af akut pankreatitis. Patienterne skal informeres om de karakteristiske symptomer på akut pankreatitis: vedvarende, svære abdominalsmerter. Onglyza skal seponeres, hvis der er mistanke om pancreatitis. Hvis akut

pancreatitis bliver bekræftet, må Onglyza -behandling ikke genoptages. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med pankreatitis i anamnesen.

Der er rapporteret spontane bivirkninger i form af akut pankreatitis efter markedsføringen af saxagliptin.

#### Nedsat nyrefunktion

Den anbefalede dosis til patienter med GFR <45 ml/min er 2,5 mg én gang daglig. Saxagliptin frarådes til patienter med nyresygdom i sidste stadie (ESRD) og behov for hæmodialyse. En vurdering af nyrefunktionen anbefales, inden påbegyndelse af Onglyza-behandlingen og, i overensstemmelse med den rutinemæssige behandling, periodevist derefter (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Nedsat leverfunktion

Saxagliptin skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion og anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

#### Anvendelse sammen med lægemidler kendt for at forårsage hypoglykæmi

Det er velkendt, at sulfonylurinstof og insulin kan forårsage hypoglykæmi. Derfor kan en lavere dosis af sulfonylurinstof eller insulin være nødvendig for at reducere risikoen for hypoglykæmi, når det anvendes i kombination med Onglyza.

#### Overfølsomhedsreaktioner

Onglyza må ikke anvendes til patienter, som har haft alvorlige overfølsomhedsreaktioner over for en dipeptidylpeptidase-4- (DPP-4-) hæmmer (se pkt. 4.3).

Efter markedsføring, inklusive i spontane rapporter og kliniske forsøg, er der indberettet følgende bivirkninger efter anvendelse af saxagliptin: alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktisk reaktion, anafylaktisk shock og angioødem. Ved mistanke om en alvorlig overfølsomhedsreaktion over for saxagliptin bør Onglyza seponeres, evaluer for andre mulige årsager til hændelsen og skift til anden antidiabetisk behandling (se pkt. 4.8).

#### Hudlidelser

I non-kliniske toksikologiske forsøg med aber er der blevet rapporteret tilfælde af ulcerative og nekrotiske hudlæsioner (se pkt. 5.3). Der er ikke observeret en øgning af hudlæsioner i kliniske forsøg. Efter markedsføring er der rapporteret om udslæt i forbindelse med klassen af DPP-4-hæmmere. Udslæt er også anført som en bivirkning ved Onglyza (se pkt. 4.8). Derfor anbefales det at monitorere hudlidelser f.eks. blærer, sårddannelser eller udslæt i henhold til den normale praksis for behandling af diabetespatienter.

#### Bulløs pemfigoid

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af bulløs pemfigoid, der krævede indlæggelse, ved brug af DPP4-hæmmer, inklusive saxagliptin. I de rapporterede tilfælde responderede patienterne typisk på topikal eller systemisk immunsuppressiv behandling og seponering af DPP4-hæmmeren. Hvis en patient udvikler blister eller erosioner, mens han/hun får saxagliptin, og der er mistanke om bulløs pemfigoid, skal dette lægemiddel seponeres, og det bør overvejes at henvise til en hudlæge med henblik på diagnose og passende behandling (se pkt. 4.8).

#### Hjertesvigt

Erfaring med patienter i NYHA (*New York Heart Association*) klasse III-IV er endnu begrænset. SAVOR-studiet viste en let øget forekomst af indlæggelser for hjertesvigt hos saxagliptin-behandlede patienter sammenlignet med placebo; en årsagssammenhæng er dog ikke fastslået (se pkt. 5.1). Yderligere analyse viste ikke nogen forskel på effekt mellem NYHA-klasser. Forsigtighed tilrådes, hvis Onglyza anvendes til patienter, som har kendte risikofaktorer for hospitalsindlæggelse for hjertesvigt, såsom hjertesvigt eller moderat til svært nedsat nyrefunktion, i anamnesen. Patienterne skal informeres om de karakteristiske symptomer på hjertesvigt og om straks at rapportere sådanne symptomer.

### Artralgi

Der er rapporteret om ledsmerter, som kan være svære, i postmarketingsrapporter for DPP4-hæmmere (se pkt. 4.8). Patienterne oplevede lindring af symptomerne efter seponering af lægemidlet, og nogle oplevede, at symptomerne vendte tilbage, når behandling med den samme eller en anden DPP4-hæmmer blev genoptaget. Symptomdebut efter start af behandling med lægemidlet kan opstå hurtigt eller efter længere behandlingsperioder. Hvis en patient oplever svære ledsmerter, skal det vurderes individuelt, om behandling med lægemidlet bør fortsatte.

### Immunkompromitterede patienter

Immunkompromitterede patienter, såsom patienter der har fået foretaget en organtransplantation eller patienter diagnosticerede med human immundefektsyndrom, er ikke blevet undersøgt i det kliniske program for Onglyza. Derfor er saxagliptins effekt- og sikkerhedsprofil hos disse patienter ikke fastslået.

### Brug sammen med potente CYP3A4-inducere

Ved brug af CYP3A4-inducere såsom carbamazepin, dexamethason, phenobarbital, phenytoin og rifampicin kan Onglyzas glykæmisk sænkende effekt blive reduceret (se pkt. 4.5).

### Lactose

Tabletterne indeholder lactosemonohydrat og bør ikke anvendes til patienter med sjælden arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

De kliniske data beskrevet nedenfor antyder, at risikoen for klinisk betydningsfulde interaktioner med samtidigt administrerede lægemidler er lav.

Saxagliptins metabolisme medieres primært af cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Samtidig administration af saxagliptin og CYP3A4/5-inducere, andre end rifampicin, (så som carbamazepin, dexamethason, phenobarbital og fenytoin) er ikke blevet undersøgt og kan muligvis resultere i nedsat plasmakoncentration af saxagliptin og øget koncentration af dets hovedmetabolit. Glykæmisk kontrol skal nøje vurderes, når saxagliptin anvendes samtidig med en potent CYP3A4-inducer.

Samtidig administration af saxagliptin og den moderate CYP3A4/5-hæmmer diltiazem øgede  $C_{\max}$  og AUC af saxagliptin med henholdsvis 63 % og 2,1 gange, og de tilsvarende værdier for den aktive metabolit blev nedsat med henholdsvis 44 % og 34 %.

Samtidig administration af saxagliptin og den potente CYP3A4/5-hæmmer ketoconazol, øgede  $C_{\max}$  og AUC af saxagliptin med henholdsvis 62 % og 2,5 gange, og de tilsvarende værdier for den aktive metabolit blev nedsat med henholdsvis 95 % og 88 %.

Samtidig administration af saxagliptin og den potente CYP3A4/5-inducer rifampicin, nedsatte  $C_{\max}$  og AUC af saxagliptin med henholdsvis 53 % og 76 %. Eksponeringen af den aktive metabolit og inhiberingen af plasma DPP4 aktiviteten over et dosisinterval blev ikke influeret af rifampicin (se pkt. 4.4).

I *in vitro* forsøg hæmmede saxagliptin og dets hovedmetabolit hverken CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4 og saxagliptin eller dets hovedmetabolit inducerede ikke CYP1A2, 2B6, 2C9 eller 3A4. I kliniske forsøg udført på raske forsøgspersoner blev hverken farmakokinetikken af saxagliptin eller dets hovedmetabolit betydeligt ændret af metformin, glibenclamid, pioglitazon, digoxin, simvastatin, omeprazol, antacida eller famotidin. Derudover ændrede saxagliptin ikke farmakokinetikken af metformin, glibenclamid, pioglitazon, digoxin, simvastatin, de aktive stoffer (ethinylestradiol og norgestimant) i orale kontraktiva af kombinationstypen, diltiazem eller ketoconazol.

Effekten af rygning, diæt, naturlægemidler og alkohol på saxagliptins farmakokinetik er ikke undersøgt specifikt.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Anvendelse af saxagliptin hos gravide kvinder er ikke blevet undersøgt. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Onglyza må kun anvendes på tvingende indikation til gravide.

##### Amning

Det er ukendt, om saxagliptin udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist at saxagliptin og/eller metabolitten udskilles i mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med saxagliptin seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

##### Fertilitet

Saxagliptins påvirkning af fertiliteten hos mennesker er ikke blevet undersøgt. Der blev observeret påvirkninger af fertiliteten hos han- og hunrotter ved høje doser, som frembragte åbenlyse tegn på toksicitet (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Onglyza påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Ved bilkørsel og betjening af maskiner bør der tages hensyn til, at svimmelhed er blevet rapporteret ved studier med saxagliptin. Derudover skal patienterne advares om risikoen for hypoglykæmi, når Onglyza anvendes i kombination med andre antidiabetika, der er kendt for at medføre hypoglykæmi (f.eks. insulin, sulfonylurinstoffer).

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger i placebokontrollerede forsøg, som er indrapporteret hos  $\geq 5\%$  af de patienter, der blev behandlet med Onglyza 5 mg, og hyppigere end hos de patienter, der blev behandlet med placebo, er øvre luftvejsinfektion (7,7%), urinvejsinfektion (6,8%) og hovedpine (6,5%).

I alt 4.148 patienter med type 2-diabetes, heraf 3.021 patienter som blev behandlet med Onglyza, var randomiserede i seks dobbeltblinde, kontrollerede kliniske sikkerheds- og effektstudier, som blev udført for at vurdere effekten af saxagliptin på den glykæmiske kontrol. I randomiserede, kontrollerede, dobbeltblinde kliniske studier (herunder udviklingsmæssig erfaring og erfaring efter markedsføring) er mere end 17.000 patienter med type 2-diabetes blevet behandlet med Onglyza.

Den samlede incidens af bivirkninger hos patienter behandlet med saxagliptin 5 mg var sammenlignelig med placebo i en poolede analyse af 1681 patienter med type 2-diabetes, herunder 882 patienter, der var behandlet med Onglyza 5 mg, som blev randomiseret i fem dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske sikkerheds- og virkningsstudier med henblik på at evaluere effekten af saxagliptin på den glykæmiske kontrol. Seponering af behandlingen på grund af bivirkninger skete oftere hos patienter, der fik saxagliptin 5 mg end hos patienter, der fik placebo (3,3% *versus* 1,8%).

##### Liste over bivirkninger opstillet i tabel

Rapporterede bivirkninger hos  $\geq 5\%$  af patienterne behandlet med saxagliptin 5 mg og hyppigere end hos patienter behandlet med placebo, eller som er rapporteret hos  $\geq 2\%$  af patienter behandlet med saxagliptin 5 mg og  $\geq 1\%$  hyppigere sammenlignet med placebo fra den poolede analyse af fem

studier af glykæmisk kontrol, samt yderligere et aktivt kontrolleret studie af initial kombination med metformin, ses i tabel 1.

Bivirkningerne er opstillet efter organklassificering og frekvens. Frekvenser defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1 Hyppighed af bivirkninger opstillet efter systemorganklasser fra en poollet analyse af kliniske studier af glykæmisk kontrol**

Systemorganklasse Bivirkning	Bivirkningshyppighed efter behandlingsregime				
	Saxagliptin monoterapi	Saxagliptin med metformin <sup>1</sup>	Saxagliptin med et sulfonyl- urinstof (gliben- clamid)	Saxagliptin med et thia- zolidinedion	Saxagliptin som tilføjelse til metformin plus et sulfonyl- urinstof
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>					
Øvre luftvejsinfektion	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig	
Urinvejsinfektion	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig	
Gastroenteritis	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig	
Sinuitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig	
Naso-pharyngitis		Almindelig <sup>2</sup>			
<b>Immunsystemet</b>					
Overfølsomhedsreaktioner <sup>††</sup>	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig	
Anafylaktiske reaktioner inklusive anafylaktisk shock <sup>††</sup>	Sjælden	Sjælden	Sjælden	Sjælden	
<b>Metabolisme og ernæring</b>					
Hypoglykæmi			Meget almindelig <sup>3</sup>		
Dyslipidæmi			Ikke almindelig		
Hypertriglyceridæmi			Ikke almindelig		
<b>Nervesystemet</b>					
Svimmelhed	Almindelig				Almindelig
Hovedpine	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig	
<b>Mave-tarm-kanalen</b>					
Mavesmerter	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig	
Diarré <sup>4</sup>	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig	
Dyspepsi		Almindelig			
Flatulens					Almindelig
Gastritis		Almindelig			

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkningshyppighed efter behandlingsregime</b>				
<b>Bivirkning</b>					
Kvalme <sup>†</sup>	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig	
Opkastning	Almindelig	Almindelig	Almindelig	Almindelig	
Pancreatitis <sup>†</sup>	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig	
Forstoppelse <sup>†</sup>	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
<b>Hud og subkutane væv</b>					
Udslæt <sup>†</sup>	Almindelig	Almindelig	Almindelig		
Dermatitis <sup>†</sup>	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig	
Pruritus <sup>†</sup>	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig	
Urticaria <sup>†</sup>	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig	
Angioødem <sup>†‡</sup>	Sjælden	Sjælden	Sjælden	Sjælden	
Bulløs pemfigoid <sup>†</sup>	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>					
Artralgi <sup>*</sup>		Ikke almindelig			
Myalgi <sup>5</sup>		Almindelig			
<b>Det reproduktive system og mammae</b>					
Erektile dysfunktion		Ikke almindelig			
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>					
Træthed	Almindelig		Ikke almindelig		Almindelig
Perifert ødem				Almindelig	

<sup>1</sup> Omfatter saxagliptin som tillæg til metformin og initial kombination med metformin.

<sup>2</sup> Kun ved initial kombinationsbehandling.

<sup>3</sup> Der var ingen statistisk signifikant forskel sammenlignet med placebo. Forekomsten af bekræftet hypoglykæmi var ikke almindelig med Onglyza 5 mg (0,8 %) og placebo (0,7 %).

<sup>4</sup> Incidensen af diarré var 4,1 % (36/882) i den gruppe, der fik saxagliptin 5 mg, og 6,1 % (49/799) i den gruppe, der fik placebo.

<sup>5</sup> Ved initial kombination med metformin er myalgi indrapporteret med hyppigheden ikke almindelig.

<sup>†</sup> Bivirkninger, der er identificeret i forbindelse med overvågningen efter markedsføring.

<sup>‡</sup> Se pkt. 4.3 og 4.4.

\* Også rapporteret under postmarketing-overvågning (se pkt. 4.4).

## **Resultater af SAVOR-studiet**

SAVOR-studiet omfattede 8.240 patienter, som blev behandlet med Onglyza 5 mg eller 2,5 mg én gang dagligt, og 8.173 patienter på placebo. Den samlede bivirkningsfrekvens hos patienter, der blev behandlet med Onglyza i dette studie var sammenlignelig med den for placebo (henholdsvis 72,5 % versus 72,2 %).

Forekomsten af vurderede pancreatishændelser var 0,3 % hos både Onglyza behandlede patienter og placebo-patienter i *intent-to-treat*-populationen.



Forekomsten af overfølsomhedsreaktioner var 1,1 % hos både Onglyza behandlede patienter og placebo-patienter.

Den samlede forekomst af rapporteret hypoglykæmi (registreret i daglige patientdagbøger) var 17,1 % hos forsøgspersoner, der blev behandlet med Onglyza, og 14,8 % hos patienter, der fik placebo. Procentdelen af forsøgspersoner med rapporterede episoder med svær hypoglykæmi (defineret som en episode, der krævede assistance fra en anden person) var højere i saxagliptin-gruppen end i placebo-gruppen (henholdsvis 2,1 % og 1,6 %). Den øgede risiko for total hypoglykæmi og svær hypoglykæmi observeret i saxagliptin-gruppen forekom primært hos forsøgspersoner, der blev behandlet med SU ved *baseline* og ikke hos forsøgspersoner på monoterapi med insulin eller metformin ved *baseline*. Den øgede risiko for total og svær hypoglykæmi blev primært observeret hos forsøgspersoner med A1C <7 % ved *baseline*.

Der blev rapporteret reducerede lymfocytter hos 0,5 % af de Onglyza behandlede patienter og hos 0,4 % af placebo-patienterne.

Indlæggelse for hjertesvigt opstod hos en større andel i saxagliptin-gruppen (3,5 %) sammenlignet med placebo-gruppen (2,8 %) med normal statistisk signifikans i placebos favør [HR = 1,27; 95 % CI 1,07; 1,51]; p = 0,007]. Se også pkt. 5.1.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Hypoglykæmi

Hypoglykæmi-bivirkninger blev baseret på alle rapporter om hypoglykæmi. Samtidig glucosemåling var ikke krævet.

Som tillægsbehandling til metformin sammen med sulfonylurinstof var den samlede forekomst af rapporteret hypoglykæmi 10,1 % for Onglyza 5 mg og 6,3 % for placebo.

Når Onglyza blev anvendt som tillæg til insulin (med eller uden metformin), var den samlede indberettede incidens af hypoglykæmi 18,4 % for Onglyza 5 mg og 19,9 % for placebo.

#### Undersøgelser

På tværs af de kliniske studier var bivirkninger målt på laboratorieværdier hos patienter behandlet med saxagliptin 5 mg og patienter behandlet med placebo sammenlignelige. Et lille fald i det absolutte lymfocytter blev observeret. Fra *baseline*-gennemsnittet af et absolut lymfocytter på omkring 2.200 celler/ $\mu$ l, blev et gennemsnitligt fald på omkring 100 celler/ $\mu$ l i forhold til placebo observeret i den placebokontrollerede pooled analyse. Det gennemsnitlige absolutte lymfocytter forblev stabilt ved en daglig dosis i op til 102 ugers varighed. Faldet i lymfocytter var ikke associeret med klinisk relevante bivirkninger. Den kliniske signifikans af dette fald i lymfocytter relativt til placebo er ikke kendt.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

## **4.9 Overdosering**

Onglyza havde ingen klinisk betydende effekt på QTc interval eller hjertefrekvens ved orale doser på op til 400 mg dagligt i 2 uger (80 gange den anbefalede dosis). Ved overdosering skal passende understøttende behandling initieres ud fra patientens kliniske status. Saxagliptin og dets hovedmetabolit kan fjernes ved hæmodialyse (23 % af dosis over 4 timer).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

## 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika: Dipeptidylpeptidase-4- (DPP4-) hæmmere, ATC-kode: A10BH03

### Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Saxagliptin er en højpotent ( $K_i$ : 1.3 nM), selektiv, reversibel, kompetitiv, DPP4-hæmmer. Hos patienter med type 2-diabetes medførte administration af saxagliptin hæmning af DPP4 enzymaktiviteten i en 24-timers periode. Efter en oral glucose-belastning resulterede denne DPP4-hæmning i en 2 til 3-fold stigning i de cirkulerende niveauer af aktive inkretinhormoner, inklusive glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) og glucoseafhængigt insulinotrop polypeptid (GIP), et fald i glukagonkoncentrationer og øgning af den glucoseafhængige beta-cellereaktionsevne, hvilket resulterede i højere koncentrationer af insulin og C-peptid. Stigningen i insulin fra beta-celler i pankreas og reduktionen af glukagon fra alfa-celler i pankreas var associeret med lavere glucosekoncentrationer under faste og nedsat glucoseudsving efter en oral glucosebelastning eller et måltid. Saxagliptin forbedrer den glykæmiske kontrol ved at reducere faste- og postprandiale glucosekoncentrationer hos patienter med type 2-diabetes.

### Klinisk virkning og sikkerhed

I randomiserede, kontrollerede, dobbeltblinde kliniske studier (herunder erfaring under udvikling og efter markedsføring) er mere end 17.000 patienter med type 2-diabetes blevet behandlet med saxagliptin.

### Glykæmisk kontrol

I alt 4.148 patienter med type 2-diabetes, heraf 3.021 patienter som blev behandlet med saxagliptin, blev randomiserede i 6 dobbeltblinde, kontrollerede kliniske sikkerheds- og effektstudier, som blev udført for at vurdere effekten af saxagliptin på den glykæmiske kontrol. Behandling med saxagliptin 5 mg en gang dagligt medførte klinisk relevante og statistisk signifikante forbedringer i hæmoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), fasteplasmagluose (FPG) og postprandial glucose (PPG), sammenlignet med placebo i monoterapi, i kombination med metformin (initial eller tillægsbehandling), i kombination med et sulfonylurinstof og i kombination med et thiazolidindion (se tabel 2). Der var heller ikke nogen tydelige vægtændringer associeret med saxagliptin. Reduktioner i HbA<sub>1c</sub> blev set på tværs af undergrupper inklusiv køn, alder, race og *baseline* body mass index (BMI) og højere baseline HbA<sub>1c</sub> var associeret med en større justeret gennemsnitsændring fra *baseline* med saxagliptin.

### Saxagliptin som monoterapi

To dobbelt-blinde, placebo-kontrollerede studier af 24-ugers varighed blev udført for at vurdere effekt og sikkerhed af saxagliptin monoterapi hos patienter med type 2-diabetes. I begge studier medførte behandling med saxagliptin en gang daglig signifikante forbedringer i HbA<sub>1c</sub> (se tabel 3). Resultaterne af disse studier blev bekræftet af to efterfølgende 24-ugers regionale (asiatiske) monoterapistudier, der sammenlignede saxagliptin 5 mg med placebo.

### Saxagliptin-tillæg til behandling med metformin

En placebokontrolleret undersøgelse af tillæg til metformin af 24 ugers varighed blev udført for at vurdere effekt og sikkerhed af saxagliptin i kombination med metformin hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol (HbA<sub>1c</sub> 7-10 %) på metformin alene. Saxagliptin (n=186) medførte signifikante forbedringer i HbA<sub>1c</sub>, FPG og PPG sammenlignet med placebo (n=175). Forbedringerne i HbA<sub>1c</sub>, PPG og FPG efter behandling med saxagliptin 5 mg + metformin blev opretholdt frem til uge 102. Ændringen i HbA<sub>1c</sub> for saxagliptin 5 mg + metformin (n=31) sammenlignet med placebo + metformin (n=15) var -0.8 % i uge 102.

### Saxagliptin som tillægsbehandling til metformin sammenlignet med sulfonylurinstof som tillægsbehandling til metformin

Et studie af 52 ugers varighed blev gennemført for at evaluere effekt og sikkerhed ved saxagliptin 5 mg i kombination med metformin (428 patienter) sammenlignet med sulfonylurea (glipizid, 5 mg titreret efter behov op til 20 mg, gennemsnitsdosis på 15 mg) i kombination med metformin (430 patienter) hos 858 patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol (HbA<sub>1c</sub> 6,5 % til 10 %), der

fik metformin alene. Den gennemsnitlige metformindosis var ca. 1900 mg for hver behandlingsgruppe. Efter 52 uger viste per-protokolanalyserne lignende gennemsnitlige reduktioner i HbA1c fra *baseline* i saxagliptin- og glipizidgrupperne (hhv. -0,7 % over for -0,8 %, gennemsnitlig *baseline* HbA1c på 7,5 % for begge grupper). Intent-to-treat-analysen viste tilsvarende resultater. Reduktionen i FPG var en smule mindre i saxagliptin-gruppen, og der var flere afbrydelser (3,5 % vs. 1,2 %) som følge den manglende virkning baseret på FPG-kriterierne i løbet af de første 24 uger af forsøget. Saxagliptin medførte også en signifikant lavere andel af patienter med hypoglykæmi, 3 % (19 hændelser i 13 forsøgspersoner) vs. 36,3 % (750 hændelser i 156 patienter) for glipizid. Hos de patienter, der blev behandlet med saxagliptin, sås en signifikant reduktion af kropsvægt fra *baseline* sammenlignet med en vægtøgning hos patienter, der fik glipizid (-1,1 vs. +1,1 kg).

#### Saxagliptin som supplerende behandling til metformin sammenlignet med sitagliptin som supplerende behandling til metformin

Et studie af 18 ugers varighed blev gennemført for at evaluere effekt og sikkerhed af saxagliptin 5 mg i kombination med metformin (403 patienter) sammenlignet med sitagliptin 100 mg i kombination med metformin (398 patienter) i 801 patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin alene. Efter 18 uger var saxagliptin non-inferior i forhold til sitagliptin, hvad angik gennemsnitlig reduktion fra *baseline* i HbA1c ved per-protokol-analysen og fuld analyse. Reduktioner fra *baseline* i HbA1c var hhv. -0,5 % (gennemsnit og median) og -0,6 % (gennemsnit og median) for saxagliptin og sitagliptin i den primære per-protokol-analyse. I det bekræftende fulde analysesæt var de gennemsnitlige reduktioner hhv. -0,4 % og -0,6 % for saxagliptin og sitagliptin med gennemsnitlige reduktioner på -0,5 % for begge grupper.

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

Et placebokontrolleret studie af 24-ugers varighed blev gennemført for at evaluere effekt og sikkerhed af saxagliptin 5 mg i kombination med metformin som initial kombinationsterapi hos behandlings-naive patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol (HbA1c 8-12 %). Initial behandling med kombinationen af saxagliptin 5 mg + metformin (n=306) bevirkede signifikante forbedringer i HbA1c, FPG og PPG sammenlignet med enten saxagliptin (n=317) eller metformin alene (n=313) som initial behandling. Reduktioner i HbA1c fra *baseline* frem til uge 24 blev observeret hos alle evaluerede undergrupper, defineret ud fra *baseline* HbA1c, med større reduktioner set hos patienter med en *baseline* HbA1c  $\geq 10$  % (se tabel 3). Forbedringerne i HbA1c, PPG og FPG efter initial behandling med saxagliptin 5 mg + metformin blev opretholdt frem til uge 76. HbA1c-ændringen for saxagliptin 5 mg + metformin (n=177) sammenlignet med metformin + placebo (n=147) var -0,5 % i uge 76.

#### Saxagliptin-tillæg til behandling med glibenclamid

En placebokontrolleret undersøgelse af tillæg til metformin af 24-ugers varighed blev gennemført for at evaluere effekt og sikkerhed af saxagliptin i kombination med glibenclamid hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på indrulleringstidspunktet (HbA1c 7,5-10 %) på en submaksimal dosis af glibenclamid alene. Saxagliptin i kombination med en fastsat, midlertidig dosis af sulfonylurinstof (glibenclamid 7,5 mg) blev sammenlignet med titrering op til en højere dosis af glibenclamid (omkring 92 % af patienterne i placebo + glibenclamid gruppen blev optitreret til endelig daglig totaldosis på 15 mg). Saxagliptin (n=250) medførte signifikante forbedringer i HbA1c, FPG og PPG sammenlignet med titrering op til en højere dosis af glibenclamid (n=264). Forbedringerne i HbA1c og PPG efter behandling med saxagliptin 5 mg blev opretholdt frem til uge 76. HbA1c-ændringen for saxagliptin 5 mg (n=56) sammenlignet med optitreret glibenclamid + placebo (n=27) var -0,7 % i uge 76.

#### Saxagliptin tillæg til behandling med insulin (med eller uden metformin)

I alt 455 patienter med type 2-diabetes deltog i et 24-ugers randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie til evaluering af saxagliptins sikkerhed og virkning i kombination med en stabil dosis insulin (gennemsnitlig *baseline*-værdi: 54,2 enheder) hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol (HbA1c  $\geq 7,5$  % og  $\leq 11$  %) på insulin alene (n=141) eller på insulin i kombination med en stabil dosis metformin (n=314). Saxagliptin 5 mg som tillæg til insulin med eller uden metformin medførte signifikante forbedringer i HbA1c og PPG efter 24 uger sammenlignet med placebo som tillæg til insulin med eller uden metformin. Tilsvarende reduktion i HbA1c *versus*

placebo blev opnået hos patienter, der fik saxagliptin 5 mg som tillæg til insulin uanset brug af metformin (-0,4 % for begge subgrupper). Forbedringen i HbA1c fra *baseline* blev opretholdt i gruppen, der fik saxagliptin som tillæg til insulin, sammenlignet med gruppen, der fik placebo som tillæg til insulin med eller uden metformin frem til uge 52. Ændringen i HbA1c i saxagliptingruppen (n=244) sammenlignet med placebo (n=124) var -0,4 % i uge 52.

#### Saxagliptin-tillæg til behandling med thiazolidindion

Et placebokontrolleret studie af 24-ugers varighed blev gennemført for at evaluere effekt og sikkerhed af saxagliptin i kombination med et thiazolidindion (TZD) hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol (HbA1c 7-10,5 %) på TZD alene. Saxagliptin (n=183) medførte signifikante forbedringer i HbA1c, FPG og PPG sammenlignet med placebo (n=180). Forbedringerne i HbA1c, PPG og FPG efter behandling med saxagliptin 5 mg blev opretholdt frem til uge 76. HbA1c-ændringen for saxagliptin 5 mg (n=82) sammenlignet med TZD + placebo (n=53) var -0,9 % i uge 76.

#### Saxagliptin som tillæg til behandling med metformin og sulfonylurinstof

I alt 257 patienter med type 2-diabetes deltog i et 24-ugers randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie til evaluering af saxagliptins sikkerhed og virkning (5 mg én gang dagligt) i kombination med metformin og sulfonylurinstof (SU) hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol (HbA1c  $\geq 7$  % og  $\leq 10$  %). Saxagliptin (n=127) medførte signifikante forbedringer i HbA1c og PPG sammenlignet med placebo (n=128). Ændringen i HbA1c i saxagliptingruppen sammenlignet med placebo var -0,7 % i uge 24.

#### Saxagliptin som tillæg til behandling med dapagliflozin og metformin

Et 24-ugers randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie udført hos patienter med type 2-diabetes mellitus sammenlignede saxagliptin 5 mg med placebo som tillæg til behandling hos personer med HbA1c 7-10,5 % behandlet med dapagliflozin (en SGLT2-hæmmer) og metformin. Patienter, der gennemførte den indledende 24-ugers undersøgelsesperiode, var kvalificerede til at komme ind i et kontrolleret 28 ugers langtids-forlængelses-studie (52 uger).

Personer behandlet med saxagliptin i tillæg til behandling med dapagliflozin og metformin (n = 153) opnåede statistisk signifikant (p-værdi <0,0001) større reduktioner i HbA1c *versus* gruppen med placebo i tillæg til dapagliflozin og metformin (n = 162) efter 24 uger (se tabel 2). Virkningen på HbA1c observeret i uge 24 blev opretholdt i uge 52. Sikkerhedsprofilen af saxagliptin i tillæg til dapagliflozin og metformin i den langsigtede behandlingsperiode var i overensstemmelse med det, der blev observeret i 24 ugers behandlingsperioden i dette studie, og i studiet hvor saxagliptin og dapagliflozin blev givet til patienterne samtidig i tillæg til behandling med metformin (beskrevet nedenfor).

#### Andel af patienter, der opnåede HbA1c <7 %

Andelen af patienter, der opnåede HbA1c <7 % i uge 24, var højere i gruppen der blev behandlet med saxagliptin 5 mg plus dapagliflozin plus metformin 35,3 % (95 % CI [28,2,42,4]) sammenlignet med placebo plus dapagliflozin plus metformin gruppen 23,1 % (95 % CI [16,9, 29,3]). Effekten i HbA1c observeret i uge 24 blev opretholdt i uge 52.

**Tabel 2. Nøgleresultater af effekten af Onglyza 5 mg dagligt i placebo-kontrollerede monoterapi-forsøg og i forsøg med tillægs-kombinationsbehandling**

	Gennemsnitlige <i>baseline</i> HbA1c (%)	Gennemsnitlig ændring <sup>2</sup> fra <i>baseline</i> HbA1c(%) i uge 24	Placebo-justeret gennemsnitlig ændring i HbA1c (%) i uge 24 (95 % KI)
<b>MONOTERAPI STUDIER</b>			
• Studie CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9; -0,4) <sup>3</sup>
• Studie CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (morgen)	-0,4 (-0,7; -0,1) <sup>4</sup>
(n=70)	7,9	-0,6 (aften)	-0,4 (-0,6; -0,1) <sup>5</sup>

## TILLÆGS/KOMBINATIONS STUDIER

• Studie CV181014: tillæg til metformin (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) <sup>3</sup>
• Studie CV181040: tillæg til SU <sup>1</sup> (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9; -0,6) <sup>3</sup>
• Studie D1680L00006: tillæg til metformin sammen med SU	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9; -0,5) <sup>3</sup>
• Studie CV181013: tillæg til TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8; -0,4) <sup>3</sup>
• Studie CV181039: initial kombination med metformin <sup>6</sup>			
Hele populationen (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) <sup>7</sup>
Baseline HbA1c ≥10 % stratum (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) <sup>8</sup>
• Studie CV181168: sekventielt tillæg til dapagliflozin + metformin (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5; -0,2) <sup>9</sup>
• Studie CV181057: tillæg til insulin (+/-metformin)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) <sup>3</sup>
Hele populationen (n=300)			

n=Randomiserede patienter (primær efficacy-intention-to-treat analyse) med tilgængelige data.

<sup>1</sup>Placebogruppe fik optitreret glibenclamid fra 7,5 til 15 mg total daglig dosis.

<sup>2</sup>Justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline* justeret for baseline værdier (ANCOVA).

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

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

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

<sup>6</sup>Metformin blev optitreret fra 500 til 2000 mg pr. dag som tolereret.

<sup>7</sup>Den gennemsnitlige HbA1c-ændring er forskellen mellem saxagliptin+metformin og metformin grupperne (p<0,0001).

<sup>8</sup>Den gennemsnitlige HbA1c-ændring er forskellen mellem saxagliptin+metformin og metformin grupperne.

<sup>9</sup>Den gennemsnitlige HbA1c-ændring er forskellen mellem saxagliptin+dapagliflozin+metformin og dapagliflozin+metformin grupperne (p< 0.0001).

### Saxagliptin og dapagliflozin som tillæg til metforminbehandling

I alt 534 voksne patienter med type 2-diabetes mellitus og utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin alene (HbA1c 8 % - 12 %) deltog i det 24 ugers randomiserede, dobbeltblindede, aktiv komparator-kontrollerede studie for at sammenligne kombinationen af saxagliptin og dapagliflozin som tillæg til metformin *versus* saxagliptin eller dapagliflozin som tillæg til metformin. Patienterne blev randomiseret til en af tre dobbeltblindede behandlingsgrupper til at modtage saxagliptin 5 mg og dapagliflozin 10 mg i tillæg til metformin, saxagliptin 5 mg og placebo i tillæg til metformin eller dapagliflozin 10 mg og placebo i tillæg til metformin.

Saxagliptin- og dapagliflozin-gruppen opnåede signifikant større reduktion i HbA1c *versus* både saxagliptin-gruppen og dapagliflozin-gruppen efter 24 uger (se tabel 3).

**Tabel 3 HbA1c i uge 24 i aktiv kontrolleret studie med sammenligning af kombinationen af saxagliptin og dapagliflozin sammen med metformin med enten saxagliptin eller dapagliflozin i tillæg til metformin**

Effektparameter	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 <sup>2</sup>	Saxagliptin 5 mg + metformin N=176 <sup>2</sup>	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 <sup>2</sup>
<b>HbA1c (%) i uge 24<sup>1</sup></b>			
Baseline (gennemsnit)	8,93	9,03	8,87

Ændring fra baseline (justeret gennemsnit <sup>3</sup> ) (95 % konfidensinterval [CI])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1.20 (-1,35; -1,04)
Forskel fra saxagliptin + metformin (justeret gennemsnit <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81; -0,37)	-	-
Forskel fra dapagliflozin + metformin (justeret gennemsnit <sup>3</sup> ) (95 % CI)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48; -0,05)	-	-

<sup>1</sup> LRM = Longitudinal repeated measures (ved hjælp af værdier før behandling).

<sup>2</sup> Randomiserede og behandlede patienter med *baseline* efficacy måling og mindst én efficacy måling efter *baseline*.

<sup>3</sup> Mindste kvadraters metode justeret for *baseline*-værdier.

<sup>4</sup> p-værdi < 0,0001.

<sup>5</sup> p-værdi=0,0166.

#### Andel af patienter, der opnåede HbA1c < 7 %

I kombinationsgruppen med saxagliptin og dapagliflozin opnåede 41,4 % (95 % CI [34,5, 48,2]) af patienterne HbA1c-niveauer, der var lavere end 7 % sammenlignet med 18,3 % (95 % CI [13,0, 23,5]) af patienterne i saxagliptin-gruppen og 22,2 % (95 % CI [16,1, 28,3]) af patienterne i dapagliflozin-gruppen.

#### Patienter med nedsat nyrefunktion

Et 12-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenter-studie blev udført for at evaluere behandlingens virkning når 2,5 mg saxagliptin blev givet én gang dagligt sammenlignet med placebo hos 170 patienter (85 patienter fik saxagliptin og 85 fik placebo) med type 2-diabetes (HbA1c 7,0-11 %) og nedsat nyrefunktion (moderat [n=90]; alvorlige [n=41]; eller ESRD [n=39]). I denne undersøgelse fik 98,2 % af patienterne anden antihyperglykæmisk behandling (75,3 % fik insulin og 31,2 % fik orale antihyperglykæmiske lægemidler; nogle fik begge dele). Der sås en signifikant reduktion af HbA1c for saxagliptin sammenlignet med placebo. HbA1c-ændringen for saxagliptin var -0,9 % i uge 12 (ændringen i HbA1c var -0,4 % for placebo). Forbedringerne i HbA1c efter behandlingen med saxagliptin 2,5 mg var vedvarende frem til uge 52, men antallet af patienter, som gennemførte 52 ugers behandling uden justeringer af anden antihyperglykæmisk behandling, var lavt (26 forsøgspersoner i saxagliptin-gruppen over for 34 forsøgspersoner i placebogruppen). Forekomsten af bekræftede hypoglykæmiske hændelser var noget højere i saxagliptin-gruppen (9,4 %) i forhold til placebogruppen (4,7 %), dog afveg antallet af forsøgspersoner med enhver form for hypoglykæmisk hændelse ikke mellem behandlingsgrupperne. Der var ingen skadelig virkning på nyrefunktionen, som blev fastlagt ved en estimeret glomerulær filtrationshastighed eller CrCL i uge 12 og uge 52.

#### SAVOR-studiet: Saxagliptin vurdering af vaskulære resultater registreret hos patienter med diabetes mellitus – trombolyse ved myokardieinfarkt

SAVOR var et studie af kardiovaskulære resultater hos 16.492 patienter med HbA1c  $\geq 6,5$  % og <12 % (12.959 med diagnosticeret kardiovaskulær sygdom og 3.533 kun med multiple risikofaktorer), som blev randomiseret til saxagliptin (n=8.280) eller placebo (n=8.212) som tillæg til regional standardbehandling af HbA1c og kardiovaskulære risikofaktorer. Studiepopulationen omfattede patienter  $\geq 65$  år (n=8.561) og  $\geq 75$  år (n=2.330) med normal eller let nedsat nyrefunktion (n=13.916), moderat (n=2.240) eller svært (n=336) nedsat nyrefunktion.

De primære endepunkter for sikkerhed (non inferioritet) og virkning (superioritet) var et sammensat endepunkt bestående af tiden til første forekomst af en af følgende svære kardiovaskulære bivirkninger (MACE): kardiovaskulær død, ikke dødeligt myokardieinfarkt eller ikke dødelig iskæmisk apopleksi.

Efter en gennemsnitlig opfølgning på 2 år opfyldte studiet sit primære endepunkt for sikkerhed, idet det påviste, at saxagliptin ikke øger den kardiovaskulære risiko hos patienter med type 2-diabetes sammenlignet med placebo, når det føjes til eksisterende baggrundsbehandling.

Der blev ikke observeret nogen fordel for MACE eller total mortalitet.

**Tabel 4 Primære og sekundære endepunkter og sekundære kliniske endepunkter efterbehandlingsgruppe i SAVOR-studiet\***

Endepunkt	Saxagliptin (N=8.280)		Placebo (N=8.212)		Hazard ratio (95 % CI) <sup>†</sup>
	Forsøgspersoner med episoder n (%)	Hyppigheden af episoder pr. 100 patientår	Forsøgspersoner med episoder n (%)	Hyppigheden af episoder pr. 100 patientår	
Primært sammensat endepunkt: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89-1,12) <sup>‡,§,#</sup>
Sekundært sammensat endepunkt: MACE plus	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94-1,11) <sup>¶</sup>
Total mortalitet	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96-1,27) <sup>¶</sup>

\* Intent-to-treat population

† Hazard ratio justeret for baseline nyrefunktionskategori og baseline risikokategori for kardiovaskulær død.

‡ p <0,001 for noninferioritet (baseret på HR <1,3) sammenlignet med placebo.

§ p = 0,99 for superioritet (baseret på HR <1,0) sammenlignet med placebo.

# Episoder akkumuleret konsekvent over tid og hyppigheden af episoder for saxagliptin og placebo adskilte sig ikke bemærkelsesværdigt over tid.

¶ Signifikans ikke undersøgt.

En komponent i det sekundære sammensatte endepunkt, hospitalsindlæggelse for hjertesvigt, forekom hyppigere i saxagliptingruppen (3,5 %) sammenlignet med placebogruppen (2,8 %), med nominal statistisk signifikans (dvs. uden justering for undersøgelser af multiple endepunkter) til fordel for placebo [HR = 1,27; (95 % CI 1,07, 1,51); p = 0,007]. Klinisk relevante faktorer, der er prædiktive for øget relativ risiko med saxagliptinbehandling kunne ikke med sikkerhed identificeres. Forsøgspersoner med højere risiko for hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt, uanset tildeling af behandling, kunne identificeres ved kendte risikofaktorer for hjertesvigt såsom baseline anamnese med hjertesvigt eller nedsat nyrefunktion. Forsøgspersoner på saxagliptin, som havde hjertesvigt eller nedsat nyrefunktion i anamnesen ved *baseline*, havde imidlertid ikke en øget risiko i forhold til placebo for de primære eller sekundære sammensatte endepunkter eller total mortalitet.

Et andet sekundært endepunkt, total mortalitet, forekom i en frekvens på 5,1 % i saxagliptingruppen og 4,6 % i placebogruppen (se tabel 4). Kardiovaskulær død var ligeligt fordelt i behandlingsgrupperne. Der var en numerisk forskel i ikke-kardiovaskulær død med flere hændelser på saxagliptin (1,8 %) end på placebo (1,4 %) [HR = 1,27; (95 % CI 1,00, 1,62); P = 0,051].

A1C var lavere for saxagliptin sammenlignet med placebo i en eksplorativ analyse.

#### Pædiatrisk population

Det Europiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Onglyza i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

#### Ældre

I SAVOR-studiets undergrupper af patienter over 65 og over 75 år var virkning og sikkerhed i overensstemmelse med den samlede studiepopulation.

GENERATION var et 52 ugers studie af glykæmisk kontrol hos 720 ældre patienter, hvor den gennemsnitlige alder var 72,6 år; 433 forsøgspersoner (60,1 %) var < 75 år, og 287 forsøgspersoner (39,9 %) var ≥ 75 år. Det primære endepunkt var andelen af patienter, der opnåede HbA1c < 7 % uden bekræftet eller alvorlig hypoglykæmi. Der forekom ikke at være nogen forskel i procentdelen af respondenter: 37,9 % (saxagliptin) og 38,2 % (glimepirid) nåede det primære endepunkt. En lavere andel af patienter i saxagliptin-gruppen (44,7 %) sammenlignet med glimepirid-gruppen (54,7 %) nåede et HbA1c-mål på 7,0 %. En lavere andel af patienter i saxagliptin-gruppen (1,1 %) sammenlignet med glimepirid-gruppen (15,3 %) havde en bekræftet eller alvorlig hypoglykæmisk episode.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for saxagliptin og hovedmetabolitten var sammenlignelige hos raske personer og patienter med type 2-diabetes.

### Absorption

Saxagliptin absorberedes hurtigt efter oral administration i fastende tilstand og maksimale plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) af saxagliptin og hovedmetabolitten opnåedes inden for henholdsvis 2 og 4 timer ( $T_{max}$ ).  $C_{max}$  og AUC værdier for saxagliptin og hovedmetabolitten øgedes proportionalt med øgningerne i saxagliptin-dosis, og denne dosis-proportionalitet blev observeret i doser på op til 400 mg. Efter en 5 mg oral enkeltdosis saxagliptin hos raske forsøgspersoner, var de gennemsnitlige plasma AUC-værdier for saxagliptin og hovedmetabolitten henholdsvis 78 ng·h/ml og 214 ng·h/ml. De tilsvarende plasma- $C_{max}$ -værdier var henholdsvis 24 ng/ml og 47 ng/ml. Den intraindividuelle variationskoefficient på saxagliptin  $C_{max}$  og AUC var mindre end 12 %.

Saxagliptins hæmning af plasma DPP4-aktivitet i mindst 24 timer efter oral administration skyldes høj potens, høj affinitet og forlænget binding til det aktive bindingssted.

### Interaktion med føde

Føde har relativ beskeden effekt på saxagliptins farmakokinetik hos raske forsøgspersoner. Administration sammen med føde (et fedtrigt måltid) resulterede ikke i nogen ændring af  $C_{max}$  og en 27 % stigning i AUC for saxagliptin sammenlignet med fastende tilstand. Tiden for opnåelse af  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) for saxagliptin blev øget med omtrent 0,5 time ved fødeindtagelse sammenlignet med fastende tilstand. Disse ændringer blev ikke anset for at være klinisk betydningsfulde.

### Fordeling

*In vitro* proteinbinding af saxagliptin og hovedmetabolitten i humant serum er negligerbar. Derfor forventes ændringer i blodproteinniveauer ved forskellige sygdomstilstande (f.eks. nedsat nyre- eller leverfunktion) ikke at ændre fordelingen af saxagliptin.

### Biotransformation

Biotransformationen af saxagliptin medieres primært af cytochrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Hovedmetabolitten af saxagliptin er også en selektiv, reversibel, kompetitiv DPP4-hæmmer, halvt så potent som saxagliptin.

### Elimination

De gennemsnitlige terminale plasmahalveringstider ( $t_{1/2}$ ) for saxagliptin og hovedmetabolitten er 2,5 timer henholdsvis 3,1 timer og den gennemsnitlige  $t_{1/2}$  for inhibering af plasma-DPP4 var 26,9 timer. Saxagliptin elimineres både via nyrer og lever. Efter en enkeltdosis på 50 mg  $^{14}C$ -saxagliptin, blev henholdsvis 24 %, 36 % og 75 % af dosis udskilt i urinen som saxagliptin, som hovedmetabolitten og som total radioaktivitet. Den gennemsnitlige renale clearance af saxagliptin (~230 ml/min) var større end den gennemsnitlige estimerede glomerulære filtrationshastighed (~120 ml/min), hvilket tyder på en vis aktiv nyreudskillelse. For hovedmetabolitten var værdierne for den renale clearance sammenlignelige med den estimerede glomerulære filtrationshastighed. I alt 22 % af den administrerede radioaktivitet blev genfundet i fæces og udgjorde den fraktion af saxagliptindosis som udskilles i galden og/eller uabsorberet lægemiddel fra den gastrointestinale tragt.



### Linearitet/non-linearitet

$C_{max}$  og AUC for saxagliptin og hovedmetabolitten stiger proportionalt med dosis af saxagliptin. Der er ikke observeret nogen betydelig akkumulering af hverken saxagliptin eller hovedmetabolitten ved gentagne daglige engangsdoseringer på noget dosisniveau. Der er ikke observeret nogen dosis- eller tidsafhængighed i clearance af saxagliptin eller hovedmetabolitten i løbet af 14 dages daglig engangsdosering med saxagliptin i doser fra 2,5 mg til 400 mg.

### Særlige patientgrupper

#### Nedsat nyrefunktion

Et åbent, enkelt-dosis studie blev gennemført for at evaluere farmakokinetikken af en 10 mg oral dosis saxagliptin hos forsøgspersoner med forskellig grad af kronisk nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Undersøgelsen omfattede patienter med nedsat nyrefunktion, der blev klassificeret på baggrund af kreatinin-clearance som let (ca.  $GFR \geq 45$  til  $<90$  ml/min), moderat (ca.  $GFR \geq 30$  til  $<45$  ml/min) eller svært nedsat (ca.  $GFR < 30$  ml/min) samt patienter med ESRD i hæmodialyse.

Graden af nedsat nyrefunktion havde ingen indvirkning på  $C_{max}$  for saxagliptin eller dets hovedmetabolit. Hos forsøgspersoner med let nedsat nyrefunktion var AUC-værdierne for saxagliptin og dets hovedmetabolit hhv. 1,2 og 1,7 gange højere end AUC-middelværdierne hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Da stigninger af denne størrelse ikke er klinisk relevante, anbefales dosisjustering ikke til patienter med let nedsat nyrefunktion. Hos forsøgspersoner med moderat eller alvorligt nedsat nyrefunktion eller forsøgspersoner med ESRD i hæmodialyse var AUC-værdierne for saxagliptin og dets hovedmetabolit op til hhv. 2,1 og 4,5 gange højere end AUC-værdierne hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

#### Nedsat leverfunktion

Hos patienter med mild (Child-Pugh Class A), moderat (Child-Pugh Class B) eller svært (Child-Pugh Class C) nedsat leverfunktion var eksponeringen af saxagliptin henholdsvis 1,1-, 1,4- og 1,8-fold højere og eksponeringen af BMS-510849 var henholdsvis 22 %, 7 % og 33 % lavere end hos de observerede raske personer.

#### Ældre ( $\geq 65$ år)

Ældre patienter (65-80 år) har omkring 60 % højere saxagliptin AUC end yngre patienter (18-40 år). Dette anses ikke som klinisk relevant, og derfor rekommanderes ingen dosisjustering af Onglyza alene på baggrund af alderen.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Hos cynomolgusaber medførte saxagliptin reversible hudlæsioner (sårskorper, sår dannelse og nekrose) i ekstremiteterne (hale, tæer/fingre, skrotum og/eller næse) ved doser  $\geq 3$  mg/kg/dag. Nuleffekts-dosis (NOEL) for læsioner er 1 og 2 gange den humane eksponering af saxagliptin henholdsvis hovedmetabolitten ved den anbefalede humane dosis på 5 mg/dag (RHD).

Den kliniske relevans af hudlæsionerne kendes ikke, men kliniske korrelationer til hudlæsioner hos aber er ikke observeret hos mennesker i kliniske undersøgelser af saxagliptin.

Immunrelaterede fund af minimal, ikke-progressiv, lymfoid hyperplasi i milt, lymfeknuder og knoglemarv uden følgetilstande er rapporteret hos alle arter testet ved eksponeringer begyndende ved 7 gange RHD.

Saxagliptin medførte gastrointestinel toksicitet hos hunde, inklusiv blodig/slimet afføring og enteropati ved højere doser med en NOEL 4 og 2 gange den humane eksponering af henholdsvis saxagliptin og hovedmetabolitten ved RHD.

Saxagliptin var ikke genotoksisk i en konventionel række af in vitro og in vivo genotoksiske studier. Der blev ikke observeret karcinogent potentiale i to-års karcinogenicitets assays i mus og rotter.

Der blev observeret påvirkninger af fertiliteten hos han- og hunrotter ved høje doser, som frembragte åbenlyse tegn på toksicitet. Saxagliptin var ikke teratogent i nogen af de doser, som blev undersøgt hos rotter eller kaniner. Ved høje doser hos rotter bevirkede saxagliptin en nedsat ossifikation (en udviklingsforsinkelse) af det føtale pelvis og nedsat føtal kropsvægt (ved maternel toksicitet), med en NOEL 303 og 30 gange den humane eksponering af saxagliptin henholdsvis hovedmetabolitten ved RHD. Hos kaniner var effekten af saxagliptin begrænset til mindre skeletale ændringer, som udelukkende blev observeret ved maternelle toksiske doser (NOEL 158 og 224 gange den humane eksponering af saxagliptin henholdsvis hovedmetabolitten ved RHD). I præ- og postnatale udviklingsstudier hos rotter medførte saxagliptin nedsat fødselsvægt ved maternelle toksiske doser, med NOEL 488 og 45 gange den humane eksponering af saxagliptin henholdsvis hovedmetabolitten ved RHD. Effekten på afkommets kropsvægt blev observeret indtil dag 92 og dag 120 hos henholdsvis hun- og hanrotter.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460i)

Croscarmellosenatrium (E468)

Magnesiumstearat

#### Filmovertræk

##### Onglyza 2,5 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylalkohol

Macrogol 3350

Titandioxid (E171)

Talcum (E553b)

Gul jernoxid (E172)

##### Onglyza 5 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylalkohol

Macrogol 3350

Titandioxid (E171)

Talcum (E553b)

Rød jernoxid (E172)

#### Tryk

Shellac

Indigotin (E132)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/Aluminium blister.

#### Onglyza 2,5 mg filmovertrukne tabletter

Pakningsstørrelser på 14, 28 og 98 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede kalenderblistre.

Pakningsstørrelser på 30x1 og 90x1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkelt dosisblistre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### Onglyza 5 mg filmovertrukne tabletter

Pakningsstørrelser på 14, 28, 56 og 98 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede blistre.

Pakningsstørrelser på 14, 28, 56 og 98 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede kalenderblistre.

Pakningsstørrelser på 30x1 og 90x1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkelt dosisblistre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

#### Onglyza 2,5 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/09/545/011 14 filmovertrukne tabletter (kalenderblistre)

EU/1/09/545/012 28 filmovertrukne tabletter (kalenderblistre)

EU/1/09/545/013 98 filmovertrukne tabletter (kalenderblistre)

EU/1/09/545/014 30x1 (enkelt dosisblistre) filmovertrukne tabletter

EU/1/09/545/015 90x1 (enkelt dosisblistre) filmovertrukne tabletter

#### Onglyza 5 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/09/545/001 14 filmovertrukne tabletter

EU/1/09/545/002 28 filmovertrukne tabletter

EU/1/09/545/003 56 filmovertrukne tabletter

EU/1/09/545/004 98 filmovertrukne tabletter

EU/1/09/545/005 14 filmovertrukne tabletter (kalenderblistre)

EU/1/09/545/006 28 filmovertrukne tabletter (kalenderblistre)

EU/1/09/545/007 56 filmovertrukne tabletter (kalenderblistre)

EU/1/09/545/008 98 filmovertrukne tabletter (kalenderblistre)

EU/1/09/545/009 30x1 (enkelt dosisblistre) filmovertrukne tabletter

EU/1/09/545/010 90x1 (enkelt dosisblistre) filmovertrukne tabletter

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 1. oktober 2009

Dato for seneste fornyelse: 18. juli 2014

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om Onglyza findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Onglyza 2,5 mg fillovertrukne tabletter  
saxagliptin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver fillovertrukken tablet indeholder 2,5 mg saxagliptin (hydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægsseddel for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 fillovertrukne tabletter  
28 fillovertrukne tabletter  
30x1 fillovertrukne tabletter  
90x1 fillovertrukne tabletter  
98 fillovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/545/011 14 filmovertrukne tabletter (kalenderblistre)  
EU/1/09/545/012 28 filmovertrukne tabletter (kalenderblistre)  
EU/1/09/545/013 98 filmovertrukne tabletter (kalenderblistre)  
EU/1/09/545/014 30x1 (enkeldosisblistre) filmovertrukne tabletter  
EU/1/09/545/015 90x1 (enkeldosisblistre) filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

onglyza 2,5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTRE (PERFOREREDE/IKKE-PERFOREREDE)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Onglyza 2,5 mg tabletter  
saxagliptin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**KALENDER BLISTRE (IKKE-PERFOREREDE)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Onglyza 2,5 mg tabletter  
saxagliptin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Onglyza 5 mg filmovertrukne tabletter  
saxagliptin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 5 mg saxagliptin (hydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægsseddel for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/545/001 14 filmovertrukne tabletter  
EU/1/09/545/002 28 filmovertrukne tabletter  
EU/1/09/545/003 56 filmovertrukne tabletter  
EU/1/09/545/004 98 filmovertrukne tabletter  
EU/1/09/545/005 14 filmovertrukne tabletter (kalenderblistre)  
EU/1/09/545/006 28 filmovertrukne tabletter (kalenderblistre)  
EU/1/09/545/007 56 filmovertrukne tabletter (kalenderblistre)  
EU/1/09/545/008 98 filmovertrukne tabletter (kalenderblistre)  
EU/1/09/545/009 30x1 (enkeldosisblistre) filmovertrukne tabletter  
EU/1/09/545/010 90x1 (enkeldosisblistre) filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

onglyza 5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTRE (PERFOREREDE/IKKE-PERFOREREDE)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Onglyza 5 mg tabletter  
saxagliptin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**KALENDER BLISTRE (IKKE-PERFOREREDE)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Onglyza 5 mg tabletter  
saxagliptin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Onglyza 2,5 mg filmovertrukne tabletter Saxagliptin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Onglyza
3. Sådan skal du tage Onglyza
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Onglyza indeholder det aktive stof saxagliptin, som tilhører en gruppe medicin kaldet 'orale antidiabetika'. De hjælper med at kontrollere sukkerindholdet i blodet.

Onglyza anvendes til voksne patienter på 18 år eller derover med type 2-diabetes, når sygdommen ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med et oralt antidiabetisk lægemiddel, diæt og motion. Onglyza bruges alene eller sammen med insulin eller anden antidiabetisk medicin.

Det er vigtigt, at du fortsætter med at følge de råd om diæt og motion, som din læge eller sygeplejerske har givet dig.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Onglyza

##### Tag ikke Onglyza

- hvis du er allergisk over for saxagliptin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Onglyza (angivet i punkt 6).
- hvis du har haft en alvorlig allergisk reaktion over for lignende medicin, som du tager for at kontrollere blodsukkeret. Se punkt 4.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Onglyza:

- hvis du tager insulin. Onglyza må ikke bruges i stedet for insulin.
- hvis du har type 1-diabetes (din krop producerer ikke noget insulin) eller diabetisk ketoacidose (en følgesygdom til diabetes som medfører højt blodsukker, hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning). Onglyza må ikke bruges til behandling af disse tilstande.
- hvis du har eller har haft en sygdom i bugspytkirtlen.
- hvis du tager insulin eller et anti-diabetisk lægemiddel kendt som 'sulfonylurinstof'. Din læge vil måske nedsætte din dosis af insulin eller sulfonylurinstof, når du tager et af dem sammen med Onglyza for at undgå lavt blodsukker.

- hvis du har en sygdom, såsom aids eller tager medicin efter en organtransplantation, som nedsætter din modstandsdygtighed over for infektioner.
- hvis du har hjertesvigt, eller hvis du har risikofaktorer for at udvikle hjertesvigt, såsom problemer med nyrerne. Lægen vil fortælle dig om tegn og symptomer på hjertesvigt. Kontakt straks lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du oplever nogen af disse symptomer. Symptomerne kan omfatte, men er ikke begrænset til, tiltagende kortåndethed, hurtig vægtstigning og hævede fødder (ødem).
- hvis du har nedsat nyrefunktion, vil din læge bestemme, om du skal tage en lavere dosis Onglyza. Hvis du er i hæmodialyse, så er Onglyza frarådet til dig.
- hvis du har moderate til svære leverproblemer. Hvis du har svære leverproblemer frarådes du at anvende Onglyza.

Hudlæsioner er en almindelig komplikation ved diabetes. Udslæt er set ved brug af Onglyza (se punkt 4) og visse anti-diabetiske lægemidler i samme klasse som Onglyza. Du rådes til at følge de anbefalinger for hud- og fodpleje, som din læge eller sygeplejerske har givet dig. Kontakt din læge, hvis du får blærer på huden, da det kan være et tegn på en tilstand, der kaldes pemfigoid. Din læge kan bede dig om at stoppe behandlingen med Onglyza.

### **Børn og unge**

Onglyza frarådes til børn og teenagere under 18 år. Det vides ikke, om denne medicin er sikker og effektiv hos børn og teenagere under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Onglyza**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Du skal især fortælle det til lægen, hvis du bruger medicin, som indeholder et af de følgende aktive stoffer:

- Carbamazepin, phenobarbital eller phenytoin. Disse kan anvendes til at kontrollere krampeanfald eller kroniske smerter.
- Dexamethason – et steroid. Dette kan anvendes til at behandle inflammation i forskellige kropsdele og organer.
- Rifampicin. Dette er et antibiotikum til behandling af infektioner som tuberkulose.
- Ketoconazol. Dette kan bruges til at behandle svampeinfektioner.
- Diltiazem. Dette er blodtrykssænkende medicin.

### **Graviditet og amning**

Tal med din læge, før du tager Onglyza, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Du må ikke bruge Onglyza, hvis du er gravid.

Tal med din læge, hvis du vil amme, mens du tager denne medicin. Det vides ikke, om Onglyza går over i modermælken. Du bør ikke tage dette lægemiddel, hvis du ammer eller planlægger at amme.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du føler dig svimmel, når du tager Onglyza. Lavt blodsukker (hypoglykæmi) kan påvirke evnen til at færdes sikkert i trafikken og betjene maskiner eller arbejde med sikkert fodfæste, og der er risiko, at du får for lavt blodsukker, hvis du tager denne medicin sammen med medicin, der er kendt for at medføre lavt blodsukker, som for eksempel insulin og sulfonylurinstoffer.

### **Onglyza indeholder lactose**

Tabletterne indeholder lactose (mælkesukker). Kontakt lægen før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerstoffer.

### **Onglyza indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

### 3. Sådan skal du tage Onglyza

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er 5 mg én gang dagligt.

Hvis du har nedsat nyrefunktion, kan din læge ordinere en lavere dosis. Det er en 2,5 mg tablet én gang om dagen.

Din læge kan ordinere Onglyza alene eller sammen med insulin eller anden anti-diabetisk medicin. Hvis du får anden medicin, skal du huske at tage den anden medicin på den måde, din læge har instrueret dig i, for at opnå det bedste resultat for dit helbred.

#### Sådan tager du Onglyza

Tabletterne må ikke deles eller knuses. Synk tabletten hel og drik samtidig et glas vand. Du kan tage tabletten med eller uden mad. Tabletten kan indtages når som helst på dagen, men forsøg at tage tabletten på samme tidspunkt hver dag. Dette vil hjælpe dig til at huske at tage den.

#### Hvis du har taget for meget Onglyza

Hvis du har taget for mange tabletter, skal du straks tale med lægen.

#### Hvis du har glemt at tage Onglyza

- Hvis du glemmer at tage en dosis af Onglyza, skal du tage den, så snart du husker det. Hvis det næsten er tid til næste dosis, springer du den glemte dosis over.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet. Tag aldrig to doser på samme dag.

#### Hvis du holder op med at tage Onglyza

Bliv ved med at tage Onglyza, indtil lægen siger, du skal stoppe. Det hjælper dig med at holde dit blodsukker under kontrol.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### Nogle symptomer kræver øjeblikkelig lægehjælp:

Du skal stoppe med at tage Onglyza og straks tage til lægen, hvis du får følgende symptomer på for lavt blodsukker (hypoglykæmi); rysten, svedeture, angst, synsforstyrrelser, prikkende fornemmelse i læberne, bleghed, humørsvingninger, svaghed eller forvirring. Disse bivirkninger er meget almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede).

Symptomer på en alvorlig allergisk reaktion (meget sjælden bivirkning: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 behandlede) kan omfatte:

- Udslæt
- Hævede røde pletter på huden (nældefeber)
- Hævelse af ansigt, læber, tunge og svælg, som kan forårsage vejrtræknings- eller synke besvær.

Hvis du får disse symptomer, skal du stoppe med at tage Onglyza og omgående kontakte lægen eller sundhedspersonalet. Din læge kan ordinere medicin til behandling af din allergiske reaktion og et andet lægemiddel til behandling af din sukkersyge.

Du skal stoppe med at tage Onglyza og omgående kontakte din læge, hvis du oplever nogle af de følgende alvorlige bivirkninger:

- kraftige og vedvarende mavesmerter, der eventuelt stråler ud til ryggen, samt kvalme og opkastning, da det kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis).

Kontakt lægen, hvis du får følgende bivirkning:

- Svære ledsmerter.

Nogle patienter har haft følgende bivirkninger, mens de har taget Onglyza og metformin:

- Almindelig (kan forekomme hos 1 til 10 ud af 100 behandlede): Infektion i øvre bryst eller lunger, urinvejsinfektion, betændelse i mave eller tarm sædvanligvis forårsaget af en infektion (mave-tarm-katar), infektion af bihulerne med en følelse af smerte og hævelse bag kinder og øjne (sinusitis), betændelse i næse eller svælg (nasofaryngit) (symptomerne på dette kan inkludere forkølelse eller ondt i halsen), hovedpine, muskelsmerter (myalgi), opkastning, inflammation i maven (gastrit), mavepine og fordøjelsesbesvær (dyspepsi).
- Ikke almindelig (kan forekomme hos 1 til 10 ud af 1.000 behandlede): Ledsmerter (artralgi) og problemer med at opnå og fastholde en erektion (erektile dysfunktion).

Nogle patienter har haft følgende bivirkninger, mens de har taget Onglyza og et sulfonylurinstof:

- Meget almindelig: Lavt blodsukker (hypoglykæmi).
- Almindelig: Infektion af øvre bryst eller lunger, urinvejsinfektion, betændelse i mave eller tarm sædvanligvis forårsaget af en infektion (mave-tarm-katar), infektion af bihulerne med en følelse af smerte og hævelse bag kinder og øjne (sinusitis), hovedpine, mavepine og opkastning.
- Ikke almindelig: Træthed, unormale lipid (fedtsyre)-niveauer (dyslipidæmi, hypertriglyceridæmi).

Nogle patienter har haft følgende bivirkninger mens de har taget Onglyza og et thiazolidindion:

- Almindelig: Infektion af øvre bryst eller lunger, urinvejsinfektion, betændelse i mave eller tarm sædvanligvis forårsaget af en infektion (mave-tarm-katar), infektion af bihulerne med en følelse af smerte og hævelse bag kinder og øjne (sinusitis), hovedpine, mavepine og opkastning, hævelse af hænder, ankler eller fødder (perifere ødemer).

Nogle patienter har haft følgende bivirkninger, når de har taget Onglyza og metformin og et sulfonylurinstof:

- Almindelig: Svimmelhed, træthed, mavepine og luft i tarmene.

Nogle patienter har desuden haft følgende bivirkning, når de har taget Onglyza alene:

- Almindelig: Svimmelhed, diarré og mavepine.

Nogle patienter har haft følgende bivirkninger, når de har taget Onglyza alene eller i kombination:

- Ikke kendt (kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data): obstipation, blærer i huden (bulløs pemfigoid).

Nogle patienter har haft en lille reduktion i antallet af en bestemt type hvide blodlegemer (lymfocytter) ved anvendelse af Onglyza alene eller sammen med andre lægemidler.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet, hvis pakningen er beskadiget eller viser tegn på at være forsøgt åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Onglyza indeholder:

- Aktivt stof: Saxagliptin. Hver fillovertrukken tablet indeholder 2,5 mg saxagliptin (som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Tabletterne: Lactosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose (E460i), croscarmellose natrium (E468), magnesiumstearat.
  - Fillovertræk: Polyvinylalkohol, macrogol 3350, titandioxid (E171), talcum (E553b) og gul jernoxid (E172).
  - Tryk: Shellac, indigo carmine aluminium lake (E132).

### Udseende og pakningsstørrelser

- 2,5 mg fillovertrukne tabletter er bleggule til lysegule, dobbelthvælvede og runde. Der er trykt "2.5" på den ene side og "4214" på den anden side med blå tryk.
- Tabletterne fås i aluminium-folie-blister.
- 2,5 mg tabletter leveres i pakningsstørrelser med 14, 28 eller 98 fillovertrukne tabletter i ikke-perforerede kalenderblistre og 30x1 eller 90x1 fillovertrukne tabletter i perforerede enkelt-dosis-blistre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### Fremstiller

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 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**

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**  
SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om Onglyza på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.



## Indlægsseddel: Information til patienten

### Onglyza 5 mg filmovertrukne tabletter Saxagliptin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Onglyza
3. Sådan skal du tage Onglyza
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Onglyza indeholder det aktive stof saxagliptin, som tilhører en gruppe medicin kaldet 'orale antidiabetika'. De hjælper med at kontrollere sukkerindholdet i blodet.

Onglyza anvendes til voksne patienter på 18 år eller derover med type 2-diabetes, når sygdommen ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med et oralt antidiabetisk lægemiddel, diæt og motion. Onglyza bruges alene eller sammen med insulin eller anden antidiabetisk medicin.

Det er vigtigt, at du fortsætter med at følge de råd om diæt og motion, som din læge eller sygeplejerske har givet dig.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Onglyza

##### Tag ikke Onglyza

- hvis du er allergisk over for saxagliptin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Onglyza (angivet i punkt 6).
- hvis du har haft en alvorlig allergisk reaktion over for lignende medicin, som du tager for at kontrollere blodsukkeret. Se punkt 4.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Onglyza:

- hvis du tager insulin. Onglyza må ikke bruges i stedet for insulin.
- hvis du har type 1-diabetes (din krop producerer ikke noget insulin) eller diabetisk ketoacidose (en følgesygdom til diabetes som medfører højt blodsukker, hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning). Onglyza må ikke bruges til behandling af disse tilstande.
- hvis du har eller har haft en sygdom i bugspytkirtlen.
- hvis du tager insulin eller et anti-diabetisk lægemiddel kendt som 'sulfonylurinstof'. Din læge vil måske nedsætte din dosis af insulin eller sulfonylurinstof, når du tager et af dem sammen med Onglyza for at undgå lavt blodsukker.

- hvis du har en sygdom, såsom aids eller tager medicin efter en organtransplantation, som nedsætter din modstandsdygtighed over for infektioner.
- hvis du har hjertesvigt, eller hvis du har risikofaktorer for at udvikle hjertesvigt, såsom problemer med nyrerne. Lægen vil fortælle dig om tegn og symptomer på hjertesvigt. Kontakt straks lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du oplever nogen af disse symptomer. Symptomerne kan omfatte, men er ikke begrænset til, tiltagende kortåndethed, hurtig vægtstigning og hævede fødder (ødem).
- hvis du har nedsat nyrefunktion, vil din læge, tage stilling til om du skal tage en lavere dosis Onglyza. Hvis du er i hæmodialyse, så er Onglyza frarådet til dig.
- hvis du har moderate til svære leverproblemer. Hvis du har svære leverproblemer, frarådes du at tage Onglyza.

Hudlæsioner er en almindelig komplikation ved diabetes. Udslæt er set ved brug af Onglyza (se punkt 4) og visse anti-diabetiske lægemidler i samme klasse som Onglyza. Du rådes til at følge de anbefalinger for hud- og fodpleje, som din læge eller sygeplejerske har givet dig. Kontakt din læge, hvis du får blærer på huden, da det kan være et tegn på en tilstand, der kaldes pemfigoid. Din læge kan bede dig om at stoppe behandlingen med Onglyza.

### **Børn og unge**

Onglyza frarådes til børn og teenagere under 18 år. Det vides ikke, om denne medicin er sikker og effektiv hos børn og teenagere under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Onglyza**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Du skal især fortælle det til lægen, hvis du bruger medicin, som indeholder et af de følgende aktive stoffer:

- Carbamazepin, phenobarbital eller phenytoin. Disse kan anvendes til at kontrollere krampeanfald eller kroniske smerter.
- Dexamethason – et steroid. Dette kan anvendes til at behandle inflammation i forskellige kropsdele og organer.
- Rifampicin. Dette er et antibiotikum til behandling af infektioner som tuberkulose.
- Ketoconazol. Dette kan bruges til at behandle svampeinfektioner.
- Diltiazem. Dette er blodtrykssænkende medicin.

### **Graviditet og amning**

Tal med din læge, før du tager Onglyza, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Du må ikke bruge Onglyza, hvis du er gravid.

Tal med din læge, hvis du vil amme, mens du tager denne medicin. Det vides ikke, om Onglyza går over i modermælken. Du bør ikke tage dette lægemiddel, hvis du ammer eller planlægger at amme.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du føler dig svimmel, når du tager Onglyza. Lavt blodsukker (hypoglykæmi) kan påvirke evnen til at færdes sikkert i trafikken og betjene maskiner eller arbejde med sikkert fodfæste, og der er risiko, at du får for lavt blodsukker, hvis du tager denne medicin sammen med medicin, der er kendt for at medføre lavt blodsukker, som for eksempel insulin og sulfonylurinstoffer.

### **Onglyza indeholder lactose**

Tabletterne indeholder lactose (mælkesukker). Kontakt lægen før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerstoffer.

### **Onglyza indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

### 3. Sådan skal du tage Onglyza

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én 5 mg tablet én gang dagligt.

Hvis du har nedsat nyrefunktion, kan din læge ordinere en lavere dosis. Det er en 2,5 mg tablet én gang om dagen. Der findes tabletter med en anden styrke til denne dosis.

Din læge kan ordinere Onglyza alene eller sammen med insulin eller anden anti-diabetisk medicin. Hvis du får anden medicin, skal du huske at tage den anden medicin på den måde, din læge har instrueret dig i, for at opnå det bedste resultat for dit helbred.

#### Sådan tager du Onglyza

Tabletterne må ikke deles eller knuses. Synk tabletten hel og drik samtidig et glas vand. Du kan tage tabletten med eller uden mad. Tabletten kan indtages når som helst på dagen, men forsøg at tage tabletten på samme tidspunkt hver dag. Dette vil hjælpe dig til at huske at tage den.

#### Hvis du har taget for meget Onglyza

Hvis du har taget for mange tabletter, skal du straks tale med lægen.

#### Hvis du har glemt at tage Onglyza

- Hvis du glemmer at tage en dosis af Onglyza, skal du tage den, så snart du husker det. Hvis det næsten er tid til næste dosis, springer du den glemte dosis over.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet. Tag aldrig to doser på samme dag.

#### Hvis du holder op med at tage Onglyza

Bliv ved med at tage Onglyza, indtil lægen siger, du skal stoppe. Det hjælper dig med at holde dit blodsukker under kontrol.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### Nogle symptomer kræver øjeblikkelig lægehjælp:

Du skal stoppe med at tage Onglyza og straks tage til lægen, hvis du får følgende symptomer på for lavt blodsukker (hypoglykæmi): rysten, svedeture, angst, synsforstyrrelser, prikkende fornemmelse i læberne, bleghed, humørsvingninger, svaghed eller forvirring. Disse bivirkninger er meget almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede).

Symptomer på en alvorlig allergisk reaktion (meget sjælden bivirkning: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 behandlede) kan omfatte:

- Udslæt
- Hævede røde pletter på huden (nældefeber)
- Hævelse af ansigt, læber, tunge og svælg, som kan forårsage vejrtræknings- eller synke besvær.

Hvis du får disse symptomer, skal du stoppe med at tage Onglyza og omgående kontakte lægen eller sundhedspersonalet. Din læge kan ordinere medicin til behandling af din allergiske reaktion og et andet lægemiddel til behandling af din sukkersyge.

Du skal stoppe med at tage Onglyza og omgående kontakte din læge, hvis du oplever nogle af de følgende alvorlige bivirkninger:

- kraftige og vedvarende mavesmerter, der eventuelt stråler ud til ryggen, samt kvalme og opkastning, da det kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis).

Kontakt lægen, hvis du får følgende bivirkning:

- Svære ledsmerter.

Nogle patienter har haft følgende bivirkninger, mens de har taget Onglyza og metformin:

- Almindelig (kan forekomme hos 1 til 10 ud af 100 behandlede): Infektion i øvre bryst eller lunger, urinvejsinfektion, betændelse i mave eller tarm sædvanligvis forårsaget af en infektion (mave-tarm-katar), infektion af bihulerne med en følelse af smerte og hævelse bag kinder og øjne (sinusitis), betændelse i næse eller svælg (nasofaryngit) (symptomerne på dette kan inkludere forkølelse eller ondt i halsen), hovedpine, muskelsmerter (myalgi), opkastning, inflammation i maven (gastrit), mavepine og fordøjelsesbesvær (dyspepsi).
- Ikke almindelig (kan forekomme hos 1 til 10 ud af 1.000 behandlede): Ledsmerter (artralgi) og problemer med at opnå og fastholde en erektion (erektile dysfunktion).

Nogle patienter har haft følgende bivirkninger, mens de har taget Onglyza og et sulfonylurinstof:

- Meget almindelig: Lavt blodsukker (hypoglykæmi).
- Almindelig: Infektion af øvre bryst eller lunger, urinvejsinfektion, betændelse i mave eller tarm sædvanligvis forårsaget af en infektion (mave-tarm-katar), infektion af bihulerne med en følelse af smerte og hævelse bag kinder og øjne (sinusitis), hovedpine, mavepine og opkastning.
- Ikke almindelig: Træthed, unormale lipid (fedtsyre)-niveauer (dyslipidæmi, hypertriglyceridæmi).

Nogle patienter har haft følgende bivirkninger mens de har taget Onglyza og et thiazolidindion:

- Almindelig: Infektion af øvre bryst eller lunger, urinvejsinfektion, betændelse i mave eller tarm sædvanligvis forårsaget af en infektion (mave-tarm-katar), infektion af bihulerne med en følelse af smerte og hævelse bag kinder og øjne (sinusitis), hovedpine, mavepine og opkastning, hævelse af hænder, ankler eller fødder (perifere ødemer).

Nogle patienter har haft følgende bivirkninger, når de har taget Onglyza og metformin og et sulfonylurinstof:

- Almindelig: Svimmelhed, træthed, mavepine og luft i tarmene.

Nogle patienter har desuden haft følgende bivirkning, når de har taget Onglyza alene:

- Almindelig: Svimmelhed, diarré og mavepine.

Nogle patienter har haft følgende bivirkninger, når de har taget Onglyza alene eller i kombination:

- Ikke kendt (kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data): obstipation, blærer i huden (bulløs pemfigoid).

Nogle patienter har haft en lille reduktion i antallet af en bestemt type hvide blodlegemer (lymfocytter) ved anvendelse af Onglyza alene eller sammen med andre lægemidler.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet, hvis pakningen er beskadiget eller viser tegn på at være forsøgt åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Onglyza indeholder:

- Aktivt stof: Saxagliptin. Hver filmovertrukken tablet indeholder 5 mg saxagliptin (som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Tabletterne: Lactosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose (E460i), croscarmellose natrium (E468), magnesiumstearat.
  - Filmovertræk: Polyvinylalkohol, macrogol 3350, titandioxid (E171), talcum (E553b) og rød jernoxid (E172).
  - Tryk: Shellac, indigo carmine aluminium lake (E132).

### Udseende og pakningsstørrelser

- 5 mg filmovertrukne tabletter er lyserøde, dobbelthvævede og runde. Der er trykt "5" på den ene side og "4215" på den anden side med blå tryk.
- Tabletterne fås i aluminium-folie-blister.
- Pakningsstørrelserne er 14, 28, 56 eller 98 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede blistre, 14, 28, 56 eller 98 tabletter i ikke-perforerede kalender-blistre og 30x1 eller 90x1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltdosis-blistre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### Fremstiller

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 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**

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**  
SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om Onglyza på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.