

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Onglyza 2,5 mg filmsko obložene tablete

Onglyza 5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Onglyza 2,5 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 2,5 mg saksagliptina (v obliki klorida).

Onglyza 5 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 5 mg saksagliptina (v obliki klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 99 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Zdravilo Onglyza vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Onglyza 2,5 mg filmsko obložene tablete

Onglyza 2,5 mg tablete so blede rumene do svetlo rumene, bikonveksne, okrogle, filmsko obložene tablete, ki imajo z modrim barvilom na eni strani natisnjeno oznako "2,5" in na drugi "4214".

Onglyza 5 mg filmsko obložene tablete

Onglyza 5 mg tablete so rožnate, bikonveksne, okrogle filmsko obložene tablete, ki imajo z modrim barvilom na eni strani natisnjeno oznako "5" in na drugi "4215".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Onglyza je indicirano pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 kot dodatek k dieti in telesni dejavnosti za izboljšanje urejenosti glikemije:

- kot monoterapija, ko metformin ni primeren zaradi neprenašanja ali kontraindikacij;
- v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, vključno z insulinom, če ta zdravila ne zagotavljajo ustrezne urejenosti glikemije (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1 za podatke, ki so na voljo o različnih kombinacijah).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Onglyza je 5 mg enkrat na dan. Če je zdravilo Onglyza uporabljeno v kombinaciji z insulinom ali sulfonilsečnino, je lahko za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo potreben manjši odmerek insulina ali sulfonilsečnine (glejte poglavje 4.4).

Varnost in učinkovitost saksagliptina v kombinirani tritirni peroralni terapiji z metforminom in tiazolidindionom nista ugotovljeni.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (> 65 let)

Odmerka ni treba prilagoditi samo zaradi starosti (glejte tudi poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago okvaro ledvic ali bolnikom z zmerno okvaro ledvic, ki imajo $GFR \geq 45$ ml/min, odmerka ni treba prilagoditi.

Bolnikom z zmerno okvaro ledvic, ki imajo $GFR < 45$ ml/min, in bolnikom s hudo okvaro ledvic je treba odmerek zmanjšati na 2,5 mg enkrat na dan.

Zdravilo Onglyza ni priporočljivo za bolnike s končno odpovedjo ledvic, ki potrebujejo hemodializo (glejte poglavje 4.4).

Ker je treba odmerek omejiti na 2,5 mg glede na delovanje ledvic, je pred uvedbo zdravljenja treba oceniti delovanje ledvic. Pozneje je treba ocenjevanje delovanja ledvic opravljati redno v okviru rednih pregledov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Saksagliptin naj se uporablja previdno pri bolnikih z zmerno okvaro jeter in ga ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost zdravila Onglyza pri otrocih od rojstva do starosti < 18 let še nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Tablete je mogoče vzeti s hrano ali brez nje in ob kateremkoli času dneva. Tablet se ne sme lomiti ali rezati.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga mora vzeti, čim se spomni. Na isti dan ne sme vzeti dveh odmerkov.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali resne alergijske reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, anafilaktičnim šokom in angioedemom, na katerega koli zaviralca dipeptidilpeptidaze 4 (DPP4) v anamnezi (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravila Onglyza ne smete uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali za zdravljenje diabetične ketoacidoze.

Zdravilo Onglyza ne more nadomestiti insulina pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje z insulinom.

Akutni pankreatitis

Uporaba zaviralcev DPP4 je bila povezana s tveganjem za pojav akutnega pankreatitisa. Bolniki morajo biti seznanjeni o značilnih simptomih akutnega pankreatitisa: dolgotrajna, huda bolečina v trebuhu. Če se pojavi sum na pankreatitis, je potrebno ukiniti zdravljenje z zdravilom Onglyza; če je akutni pankreatitis potrjen, se zdravila Onglyza ne sme ponovno začeti uporabljati. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki imajo v anamnezi pankreatitis.

V obdobju trženja saksagliptina so spontano poročali o neželenem učinku akutnem pankreatitisu.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z GFR < 45 ml/min je priporočeni odmerek 2,5 mg enkrat na dan. Saksagliptin ni priporočljiv za uporabo pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, ki potrebujejo hemodializo. Oceno delovanja ledvic je priporočljivo opraviti pred uvedbo zdravila Onglyza in jo pozneje redno opravljati v okviru rednih pregledov bolnika (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter

Saksagliptin naj se uporablja previdno pri bolnikih z zmerno okvaro jeter in ga ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

Uporaba z zdravili za katere je znano, da povzročajo hipoglikemijo

Znano je, da sulfonilsečnine in insulin povzročajo hipoglikemijo. Zato utegne biti med kombiniranim zdravljenjem z zdravilom Onglyza potreben manjši odmerek sulfonilsečnine ali insulina, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo.

Preobčutljivostne reakcije

Zdravila Onglyza ne smejo dobiti bolniki, ki so imeli kakšno resno preobčutljivostno reakcijo na zaviralec dipeptidilpeptidaze 4 (DPP4) (glejte poglavje 4.3).

Iz izkušenj iz obdobja trženja, vključno s spontanimi poročili in kliničnimi preskušnji, so glede uporabe saksagliptina poročali o naslednjih neželenih učinkih: resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaktično reakcijo, anafilaktičnim šokom, in angioedemom. Če se pojavi sum na resno preobčutljivostno reakcijo, je potrebno prekiniti zdravljenje z zdravilom Onglyza, preučiti morebitne druge vzroke za dogodek, in uvesti drugo zdravljenje za sladkorno bolezen (glejte poglavje 4.8).

Bolezni kože

V nekliničnih toksikoloških študijah so poročali o ulcervativnih in nekrotične kožnih spremembah na udih opic (glejte poglavje 5.3). V kliničnih preskušanjih niso opazili večje incidence kožnih sprememb. V skupini zaviralcev DPP4 je bil v obdobju trženja opisan izpuščaj. Izpuščaj je zabeležen tudi kot neželen učinek zdravila Onglyza (glejte poglavje 4.8). Zato je, skladno z rutinsko oskrbo sladkornega bolnika, priporočljivo spremljanje kožnih sprememb kot so mehurji, razjede in izpuščaj.

Bulozni pemfigoid

V obdobju trženja so med uporabo zaviralcev DPP4, tudi saksagliptina, poročali o primerih buloznega pemfigoida, ki so zahtevali sprejem v bolnišnico. V zabeleženih primerih so se bolniki praviloma odzvali na lokalno ali sistemsko imunosupresivno zdravljenje in prenehanje uporabe zaviralca DPP4. Če se bolniku med prejetjem saksagliptina pojavijo mehurji ali erozije in obstaja sum na bulozni pemfigoid, je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti; v poštev pride napotitev k dermatologu za postavitev diagnoze in ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Srčno popuščanje

Izkušenj pri bolnikih v razredih III-IV po NYHA je še vedno malo. V preskušanju SAVOR so opazili majhen porast deleža sprejemov v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja med bolniki, ki so prejeli saksagliptin, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, toda vzročna povezanost ni bila ugotovljena (glejte poglavje 5.1). Dodatna analiza ni pokazala različnega vpliva med razredi po NYHA. Previdnost je potrebna, če je zdravilo Onglyza uporabljeno pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja, npr. pri bolnikih z anamnezo srčnega popuščanja ali z zmerno do hudo okvaro ledvic. Bolnike je treba seznaniti z značilnimi simptomi srčnega popuščanja in jim naročiti, da morajo o takšnih simptomih takoj poročati.

Artralgija

Med uporabo zaviralcev DPP4 so v obdobju trženja poročali o bolečinah v sklepih, ki so lahko hude (glejte poglavje 4.8). Bolnikom so simptomi po prenehanju jemanja zdravila izginili, nekaterim bolnikom pa so se simptomi znova pojavili po ponovni uvedbi istega ali drugega zaviralca DPP4.

Simptomi se lahko pojavijo hitro po uvedbi zdravila, lahko pa se pojavijo po daljšem obdobju zdravljenja. Če ima bolnik hude bolečine v sklepih, je treba za vsakega bolnika posebej pretehtati, ali naj še naprej jemlje zdravilo.

Imunsko oslabeledi bolniki

Zdravilo Onglyza v kliničnem programu ni bilo raziskano pri imunsko oslabeledih bolnikih, npr. bolnikih po presaditvi organa ali bolnikih s sindromom človeške imunske pomanjkljivosti. Zato profil varnosti in učinkovitosti saksagliptina pri teh bolnikih ni ugotovljen.

Uporaba z močnimi induktorji CYP3A4

Uporaba induktorjev CYP3A4, npr. karbamazepina, deksametazona, fenobarbitala, fenitoina ali rifampicina, lahko zmanjša učinek zdravila Onglyza na zmanjšanje glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

Laktoza

Tablete vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Spodaj opisani klinični podatki kažejo, da je tveganje za klinično pomembno medsebojno delovanje med sočasno uporabo drugih zdravil majhno.

Presnova saksagliptina poteka predvsem s citokromom P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Sočasna uporaba saksagliptina in induktorjev CYP3A4/5, razen rifampicina (kot so karbamazepin, deksametazon, fenobarbital in fenitoin) ni raziskana; povzroči lahko zmanjšanje koncentracije saksagliptina in poveča koncentracijo njegovega glavnega presnovka v plazmi. Glikemično kontrolo je treba pazljivo oceniti, kadar se saksagliptin uporablja skupaj z močnimi induktorji CYP3A4.

Sočasna uporaba saksagliptina z zmernim zaviralcem CYP3A4/5 diltiazemom je povečala C_{max} saksagliptina za 63 % in njegovo AUC za 2,1-krat ter zmanjšala C_{max} aktivnega presnovka za 44 % in AUC za 34 %.

Sočasna uporaba saksagliptina z močnim zaviralcem CYP3A4/5 ketokonazolom je povečala C_{max} saksagliptina za 62 % in njegovo AUC za 2,5-krat ter zmanjšala C_{max} aktivnega presnovka za 95 % in AUC za 88 %.

Sočasna uporaba saksagliptina z močnim induktorjem CYP3A4/5 rifampicinom je zmanjšala C_{max} saksagliptina za 53 % in njegovo AUC za 76 %. Rifampicin ni vplival na izpostavljenost aktivnemu presnovku in zavrtju aktivnosti plazemske DPP4 v odmernem intervalu (glejte poglavje 4.4).

V študijah *in vitro* saksagliptin in njegov glavni presnovek nista ne zavrla CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A4, ne inducirala CYP1A2, 2B6, 2C9 ali 3A4. Metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, simvastatin, omeprazol, antacidi in famotidin v študijah zdravih prostovoljcev niso bistveno spremenili farmakokinetike saksagliptina niti njegovega glavnega presnovka. Poleg tega saksagliptin ni pomembno spremenil farmakokinetike metformina, glibenklamida, pioglitazona, digoksina, simvastatina, učinkovin v kombiniranih peroralnih kontraceptivih (etinilestradiol in norgestim), diltiazema ali ketokonazola.

Vplivi kajenja, prehrane, zdravil rastlinskega izvora in alkohola na farmakokinetiko saksagliptina niso posebej raziskani.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba saksagliptina pri nosečnicah ni raziskana. Študije na živalih so pokazala toksične učinke na sposobnost razmnoževanja pri velikih odmerkih (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Onglyza ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali se saksagliptin pri človeku izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se saksagliptin in/ali njegov presnovek izloča v mleku. Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Vpliv saksagliptina na plodnost pri človeku ni raziskan. Pri podganjih samcih in samicah so učinke na plodnost opazili pri velikih odmerkih, ki so povzročili očitne znake toksičnosti (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Onglyza ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

V primeru vožnje ali upravljanja strojev treba upoštevati, da je bila v študijah saksagliptina opisana omotica. Poleg tega je treba bolnike opozoriti na tveganje za hipoglikemijo, če je zdravilo Onglyza uporabljeno v kombinaciji z drugimi antidiabetičnimi zdravili, za katere je znano, da povzročajo hipoglikemijo (npr. insulin, sulfonilsečnine).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Najpogosteje poročani neželeni učinki v s placebom kontroliranih preskušanjih, ki so bili poročani pri $\geq 5\%$ bolnikih, ki so dobivali zdravilo Onglyza 5 mg in so bolj pogosti kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo, so okužbe zgornjih dihal (7,7 %), okužbe sečil (6,8 %) in glavobol (6,5 %).

V šestih dvojno slepih kontroliranih kliničnih študijah varnosti in učinkovitosti, narejenih za ovrednotenje učinkov saksagliptina na urejenost glikemije, je bilo randomiziranih 4.148 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, vključno s 3.021 bolniki, ki so dobivali zdravilo Onglyza. V randomiziranih, kontroliranih, dvojno slepih kliničnih preskušanjih (vključno z izkušnjami med obdobjem razvoja in po začetku trženja zdravila) je zdravilo Onglyza prejelo več kot 17.000 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2.

Kumulativna analiza petih dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih študij varnosti in učinkovitosti, narejenih za ovrednotenje vpliva saksagliptina na urejenost glikemije, je zajela 1.681 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, vključno z 882 bolniki, ki so prejeli 5 mg zdravila Onglyza. Ta analiza je pokazala podobno celotno incidenco neželenih učinkov pri bolnikih, ki so prejeli 5 mg saksagliptina, in tistih, ki so prejeli placebo. Zaradi neželenih učinkov je zdravljenje prekinilo več bolnikov, ki so dobivali 5 mg saksagliptina, kot tistih, ki so dobivali placebo (3,3 % v primerjavi z 1,8 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželene učinke, ki so bili poročani pri $\geq 5\%$ bolnikih, ki so dobivali 5 mg saksagliptina in so bolj pogosti kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo, ali tiste, ki so bili poročani pri $\geq 2\%$ bolnikih, ki so dobivali 5 mg saksagliptina in so $\geq 1\%$ bolj pogosti v primerjavi s placebom, iz kumulativne analize petih študij urejenosti glikemije ter ene dodatne, z učinkovino kontrolirane študije začetne kombinacije z metforminom prikazuje preglednica 1.

Neželeni učinki so naštetni po organskem sistemu in absolutni pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznan (ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1 Pogostnost neželenih učinkov po organskih sistemih iz kliničnih preskušanj in iz obdobja trženja

Organski sistemi Neželeni učinki	Pogostnost neželenih učinkov glede na režim zdravljenja				
	Saksagliptin monoterapija	Saksagliptin z metforminom ¹	Saksagliptin s sulfonilsečnino (glibenklamid)	Saksagliptin s tiazolidindionom	Saksagliptin kot dodatek metforminu in sulfonilsečnini
Infekcijske in parazitske bolezni					
okužba zgornjih dihal	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	
okužba sečil	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	
gastroenteritis	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	
sinuzitis	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	
nazofaringitis		pogosti ²	pogosti	pogosti	
Bolezni imunskega sistema					
preobčutljivostne reakcije ^{†‡}	občasni	občasni	občasni	občasni	
anafilaktična reakcija vključno z anafilaktičnim šokom ^{†‡}	redki	redki	redki	redki	
Prehranske in presnovne motnje					
hipoglikemija			zelo pogosti ³		
dislipidemija			občasni		
hipertrigliceridemija			občasni		
Bolezni živčevja					
omotica	pogosti				pogosti
glavobol	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	
Bolezni prebavil					
bolečine v trebuhu [†]	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	
driska ⁴	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	
dispepsija		pogosti			
flatulenca		pogosti			
gastritis		pogosti			
navzea [†]	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	
bruhanje	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	
pankreatitis [†]	občasni	občasni	občasni	občasni	
zaprtost [†]	neznana	neznana	neznana	neznana	neznana
Bolezni kože in podkožja					
izpuščaj [†]	pogosti	pogosti	pogosti		
dermatitis [†]	občasni	občasni	občasni	občasni	
pruritus [†]	občasni	občasni	občasni	občasni	
urtikarija [†]	občasni	občasni	občasni	občasni	
angioedem ^{†‡}	redki	redki	redki	redki	
bulozni pemfigoid [†]	neznana	neznana	neznana	neznana	neznana
Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva					
artralgija [*]		občasni			

Organski sistemi Neželeni učinki	Pogostnost neželenih učinkov glede na režim zdravljenja				
	Saksagliptin monoterapija	Saksagliptin z metforminom ¹	Saksagliptin s sulfonilsečnino (glibenklamid)	Saksagliptin s tiazolidindionom	Saksagliptin kot dodatek metforminu in sulfonilsečnini
mialgija ⁵		pogosti			
Motnje reprodukcije in dojk					
erektalna disfunkcija		občasni			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije					
utrujenost periferni edem	pogosti		občasni	pogosti	pogosti

¹vključuje saksagliptin kot dodatek metforminu in začetno kombinirano zdravljenje z metforminom

²samo pri začetnem kombiniranem zdravljenju

³ni bilo statistično značilne razlike v primerjavi s placebom. Incidenca potrjene hipoglikemije je bila občasna za zdravilo Onglyza 5 mg (0,8 %) in placebo (0,7 %)

⁴incidenca driske je bila v skupini s saksagliptinom 5 mg 4,1 % (36/882) in v skupini s placebom 6,1 % (49/799)

⁵pri začetnem kombiniranem zdravljenju z metforminom so o mialgiji poročali občasno

[†]neželeni učinki so bili ugotovljeni med nadzorom v obdobju trženja

^{*}glejte poglavji 4.3 in 4.4

^{*}poročano tudi med nadzorom v obdobju trženja (glejte poglavje 4.4).

Rezultati preskušanja SAVOR

Preskušanje SAVOR je zajelo 8240 bolnikov, zdravljenih z 2,5 mg ali 5 mg zdravila Onglyza enkrat na dan, in 8173 bolnikov, ki so prejeli placebo. Celotna incidenca neželenih učinkov je bila pri bolnikih, ki so v tem preskušanju prejeli zdravilo Onglyza, podobna kot pri prejemnikih placeba (72,5 % v primerjavi z 72,2 %).

Incidenca presojenih pankreatičnih dogodkov je bila v populaciji z namenom zdravljenja 0,3 % tako med bolniki, ki so prejeli zdravilo Onglyza, kot med tistimi, ki so prejeli placebo.

Incidenca preobčutljivostnih reakcij je bila 1,1 % tako pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Onglyza, kot pri tistih, ki so prejeli placebo.

Celotna incidenca zabeleženih hipoglikemij (vpisanih v dnevne dnevnike bolnikov) je bila 17,1 % med prejemniki zdravila Onglyza in 14,8 % med prejemniki placeba. Odstotek preiskovancev, ki so med zdravljenjem poročali o hujši hipoglikemiji (ta je bila opredeljena kot dogodek, ki je zahteval pomoč druge osebe), je bil med prejemniki saksagliptina višji (2,1 %) kot med prejemniki placeba (1,6 %). Večje tveganje za vse hipoglikemije in hujše hipoglikemije, ugotovljeno med prejemniki saksagliptina, so imeli predvsem bolniki, ki so izhodiščno dobivali sulfonilsečnino, ne pa bolniki, ki so izhodiščno dobivali monoterapijo z insulinom ali metforminom. Večje tveganje za vse hipoglikemije in hujše hipoglikemije so ugotovili predvsem med preiskovanci, ki so imeli izhodiščno $A_{1c} < 7\%$.

Zmanjšanje števila limfocitov so zabeležili pri 0,5 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Onglyza, in pri 0,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Delež sprejemov v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja je bil v skupini s saksagliptinom večji (3,5 %) kot v skupini s placebom (2,8 %); nominalna statistična značilnost je bila v korist placeba [razmerje ogroženosti = 1,27, (95 % IZ 1,07, 1,51), $p = 0,007$]. Glejte tudi poglavje 5.1.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipoglikemija

Neželeni učinki hipoglikemije temeljijo na vseh poročilih o hipoglikemiji, sočasno merjenje glukoze v krvi ni bilo potrebno.

Če je bilo zdravilo uporabljeno kot dodatek kombiniranemu zdravljenju z metforminom in sulfonilsečnino, je bila celotna incidenca opisanih hipoglikemij 10,1 % z zdravilom Onglyza 5 mg in 6,3 % s placebom.

Kot dodatek insulinu (z ali brez metformina): celokupna incidenca poročanih primerov hipoglikemije je bila 18,4 % za zdravilo Onglyza in 19,9 % za placebo.

Preiskave

Incidenca laboratorijskih neželenih učinkov je bila v kliničnih študijah med uporabo 5 mg saksagliptina in med uporabo placeba podobna. Opazili so majhno zmanjšanje absolutnega števila limfocitov. V kumulativni analizi petih s placebom kontroliranih kliničnih študij je bilo povprečno izhodiščno število limfocitov približno 2.200 celic/ μ l in se je v primerjavi s placebom v povprečju zmanjšalo za približno 100 celic/ μ l. Med 102 tedna trajajočo vsakodnevno uporabo je povprečno absolutno število limfocitov ostalo stabilno. Zmanjšane števila limfocitov niso spremljali klinično pomembni neželeni učinki. Klinični pomen zmanjšanja števila limfocitov v primerjavi s placebom ni znan.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravilo Onglyza ni imelo klinično pomembnega vpliva na interval QTc ali srčno frekvenco v peroralnih odmerkih do 400 mg na dan 2 tedna (kar je 80-kratni priporočeni odmerek). V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje, kot ga narekuje bolnikovo klinično stanje. Saksagliptin in njegov glavni presnovek se lahko odstranita s hemodializo (23 % odmerka v 4 urah).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa. Zaviralci dipeptidilpeptidaze 4 (DPP4), Oznaka ATC: A10BH03

Mehanizem delovanja in farmakodinamski učinki

Saksagliptin je zelo močan (Ki: 1,3 nM), selektiven, reverzibilen in kompetitiven zaviralec DPP4. Bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 je uporaba saksagliptina za 24 ur zavrla delovanje encima DPP4. Po peroralni obremenitvi z glukozo je to zavrtje DPP4 povzročilo 2- do 3-kratni porast koncentracije aktivnih inkretinskih hormonov v obtoku vključno z glukagonu podobnim peptidom-1 (GLP-1) in od glukoze odvisnim insulinotropnim polipeptidom (GIP), zmanjšalo je koncentracijo glukagona in povečalo od glukoze odvisno odzivnost celic beta, zaradi česar sta se povečali koncentracija insulina in C-peptida. Večje izločanje insulina iz pankreatičnih celic beta in manjše izločanje glukagona iz pankreatičnih celic alfa sta bila povezana z nižjo koncentracijo glukoze na tešče in manjšim porastom glukoze po peroralni obremenitvi z glukozo ali po obroku. Saksagliptin bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 izboljša urejenost glikemije, ker se zmanjša koncentracija glukoze na tešče in postprandialno.

Klinična učinkovitost in varnost

V randomiziranih, kontroliranih, dvojno slepih kliničnih preskušanjih (vključno z izkušnjami med obdobjem razvoja in po začetku trženja zdravila) je saksagliptin prejelo več kot 17000 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2.

Urejenost glikemije

V 6 dvojno slepih kontroliranih kliničnih študijah varnosti in učinkovitosti, narejenih za ovrednotenje učinkov saksagliptina na urejenost glikemije, je bilo v celoti randomiziranih 4.148 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, vključno s 3.021 bolniki, ki so dobivali saksagliptin. Zdravljenje s 5 mg saksagliptina enkrat na dan je klinično pomembno in statistično značilno izboljšalo hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), glukozo v plazmi na tešče in postprandialno glukozo v primerjavi s placebom v monoterapiji, v kombinaciji z metforminom (začetno ali dodatno zdravljenje), v kombinaciji s katero od sulfonilsečnin ali v kombinaciji s katerim od tiazolidindionov (glejte preglednico 2). Uporabe saksagliptina tudi ni spremljala opazna sprememba telesne mase. Zmanjšanje HbA_{1c} so ugotovili tudi po podskupinah, vključno po spolu, starosti, rasi in izhodiščnem indeksu telesne mase (ITM); večji izhodiščni HbA_{1c} je bil med uporabo saksagliptina povezan z večjo korigirano povprečno spremembo v primerjavi z izhodiščem.

Saksagliptin kot monoterapija

Za oceno učinkovitosti in varnosti monoterapije s saksagliptinom sta bili pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 narejeni dve dvojno slepi, s placebom kontrolirani 24-tedenski študiji. Saksagliptin enkrat na dan je v obeh značilno izboljšal HbA_{1c} (glejte preglednico 2). Ugotovitve teh študij so bile potrjene z dvema nadaljnjima 24-tedenskima regionalnima (Azija) študijama monoterapije, ki sta primerjali saksagliptin 5 mg s placebom.

Saksagliptin kot dodatek zdravljenju z metforminom

Narejena je bila 24-tedenska s placebom kontrolirana študija za oceno učinkovitosti in varnosti saksagliptina v kombinaciji z metforminom pri bolnikih, ki med monoterapijo z metforminom glikemije niso imeli ustrezno urejene (HbA_{1c} od 7 % do 10 %). Saksagliptin (n = 186) je izboljšal HbA_{1c}, glukozo v plazmi na tešče in postprandialno glukozo bistveno bolj kot placebo (n = 175). Izboljšanja HbA_{1c}, postprandialne glukoze in glukoze v plazmi na tešče so se ohranila do 102. tedna po zdravljenju s 5 mg saksagliptina v kombinaciji z metforminom. Sprememba HbA_{1c} je bila po 102 tednih v skupini s 5 mg saksagliptina in metforminom (n = 31) -0,8 % v primerjavi s skupino s placebom in metforminom (n = 15).

Dodatek saksagliptina metforminu v primerjavi z dodatkom sulfonilsečnine metforminu

Izvedena je bila 52-tedenska študija za oceno učinkovitosti in varnosti 5 mg saksagliptina v kombinaciji z metforminom (428 bolnikov) v primerjavi s sulfonilsečnino (glipizid, 5 mg s prilagajanjem po potrebi do 20 mg, povprečni odmerek 15 mg) v kombinaciji z metforminom (430 bolnikov) pri 858 bolnikih, ki so imeli med prejetjem samega metformina neustrezno urejeno glikemijo (HbA_{1c} od 6,5 % do 10 %). Povprečni odmerek metformina je bil v obeh terapevtskih skupinah približno 1900 mg. Po 52 tednih so v analizi skupin po protokolu s saksagliptinom in glipizidom ugotovili podobno povprečno zmanjšanje vrednosti HbA_{1c} v primerjavi z izhodiščem (-0,7 % v prvi skupini v primerjavi z -0,8 % v drugi skupini, povprečni izhodiščni HbA_{1c} je bil v obeh skupinah 7,5 %). Analiza z-namenom-zdravljenja je pokazala skladne rezultate. Znižanje glukoze v plazmi na tešče je bilo v skupini s saksagliptinom nekoliko manjše in v prvih 24 tednih študije so zabeležili več prekinitev zdravljenja (3,5 % v primerjavi z 1,2 %) zaradi neučinkovitosti, ocenjene na podlagi glukoze v plazmi na tešče. Saksagliptin je spremljal tudi značilno manjši delež hipoglikemij (3 %; 19 dogodkov pri 13 bolnikih) kot glipizid (36,3 %; 750 dogodkov pri 156 bolnikih). Pri bolnikih, zdravljenih s saksagliptinom, so v primerjavi z izhodiščem ugotovili značilno zmanjšanje telesne mase, pri zdravljenih z glipizidom pa povečanje telesne mase (-1,1 kg v primerjavi s +1,1 kg).

Dodatek saksagliptina metforminu v primerjavi z dodatkom sitagliptina metforminu

Izvedena je bila 18-tedenska študija za oceno učinkovitosti in varnosti 5 mg saksagliptina v kombinaciji z metforminom (403 bolniki) v primerjavi s 100 mg sitagliptina v kombinaciji z metforminom (398 bolnikov) pri 801 bolniku z neustrezno urejeno glikemijo med prejetjem

samega metformina. Po 18 tednih je bil saksagliptin neinferioren sitagliptinu, kar zadeva povprečno znižanje HbA_{1c} v primerjavi z izhodiščem, in sicer tako v analizi nabora po protokolu kot v analizi polnega nabora. V primarni analizi po protokolu se je HbA_{1c} v primerjavi z izhodiščem s saksagliptinom znižal za -0,5 % (povprečje in mediana) in s sitagliptinom za -0,6 % (povprečje in mediana). Potrditvena analiza polnega nabora je pokazala s saksagliptinom povprečno znižanje za 0,4 % in s sitagliptinom za -0,6 %; mediano znižanje je bilo v obeh skupinah -0,5 %.

Saksagliptin v kombinaciji z metforminom kot uvodno zdravljenje

Narejena je bila 24-tedenska študija za oceno učinkovitosti in varnosti 5 mg saksagliptina v kombinaciji z metforminom kot uvodnega kombiniranega zdravljenja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni in niso imeli ustrezno urejene glikemije (HbA_{1c} od 8 % do 12 %). Začetno zdravljenje s kombinacijo 5 mg saksagliptina in metformina (n = 306) je značilno izboljšalo HbA_{1c}, glukozo v plazmi na tešče in postprandialno glukozo bistveno bolj kot začetna monoterapija s saksagliptinom (n = 317) ali metforminom (n = 313). Zmanjšanje HbA_{1c} od izhodišča do 24. tedna so opazili v vseh ocenjenih podskupinah, določenih glede na izhodiščni HbA_{1c}; večja zmanjšanja so ugotovili pri bolnikih, ki so imeli izhodiščni HbA_{1c} ≥ 10 % (glejte preglednico 2). Izboljšanja HbA_{1c}, postprandialne glukoze in glukoze v plazmi na tešče so se po uvodnem zdravljenju s 5 mg saksagliptina v kombinaciji z metforminom ohranila do 76. tedna. Sprememba HbA_{1c} je bila 76. teden v skupini s 5 mg saksagliptina v kombinaciji z metforminom (n = 177) -0,5 % v primerjavi s skupino s placebom v kombinaciji z metforminom (n = 147).

Saksagliptin kot dodatek zdravljenju z glibenklamidom

Narejena je bila 24-tedenska s placebom kontrolirana študija za oceno učinkovitosti in varnosti saksagliptina v kombinaciji z glibenklamidom pri bolnikih, ki ob vključitvi z uporabo submaksimalnega odmerka samega glibenklamida niso imeli ustrezno urejene glikemije (HbA_{1c} od 7,5 % do 10 %). Saksagliptin v kombinaciji s stalnim, srednje velikim odmerkom sulfonilsečnine (7,5 mg glibenklamida) so primerjali s povečevanjem odmerka glibenklamida (približno 92 % bolnikom v skupini s placebom in glibenklamidom so odmerek povečevali do končnega celotnega dnevnega odmerka 15 mg). Saksagliptin (n = 250) je izboljšal HbA_{1c}, glukozo v plazmi na tešče in postprandialno glukozo bistveno bolj kot titiranje do večjega odmerka glibenklamida (n = 264). Izboljšanja HbA_{1c} in postprandialne glukoze sta se ohranila do 76. tedna po zdravljenju s 5 mg saksagliptina. Sprememba HbA_{1c} v skupini s 5 mg saksagliptina (n = 56) je bila 76. teden v primerjavi s povečanim odmerkom glibenklamida v kombinaciji s placebom (n = 27) -0,7 %.

Saksagliptin kot dodatek zdravljenju z insulinom (z ali brez metformina)

V 24-tedenski, randomizirani, dvojno-slepi, s placebom kontrolirani študiji je sodelovalo 455 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 z namenom oceniti učinkovitost in varnost saksagliptina v kombinaciji s stabilnim odmerkom insulina (povprečno izhodišče: 54,2 enot) pri bolnikih z neustrezno urejeno glikemijo (HbA_{1c} ≥ 7,5 % in ≤ 11 %) z zgolj insulinom (n = 141) ali z insulinom v kombinaciji s stabilnim odmerkom metformina (n = 314). Dodatek 5 mg saksagliptina insulinu, z ali brez metformina, je po 24 tednih povzročilo značilna izboljšanja HbA_{1c} in PPG v primerjavi s placebom kot dodatkom insulinu, z ali brez metformina. Podobna zmanjšanja HbA_{1c} v primerjavi s placebom so bila dosežena pri bolnikih, ki so prejeli 5 mg saksagliptina kot dodatek insulinu, ne glede na uporabo metformina (-0,4 % za obe podskupini). Izboljšanja so se glede na izhodiščni HbA_{1c} v skupini s saksagliptinom kot dodatkom insulinu, v primerjavi s skupino s placebom kot dodatkom insulinu, z ali brez metformina, ohranila do 52. tedna. Sprememba HbA_{1c} v skupini s saksagliptinom (n = 244) je bila v 52. tednu v primerjavi s placebom (n = 124) -0,4 %.

Saksagliptin kot dodatek zdravljenju s tiazolidindionom

Narejena je bila 24-tedenska s placebom kontrolirana študija za oceno učinkovitosti in varnosti saksagliptina v kombinaciji s tiazolidindionom pri bolnikih, ki med monoterapijo s tiazolidindionom niso imeli ustrezno urejene glikemije (HbA_{1c} od 7 % do 10,5 %). Saksagliptin (n = 183) je izboljšal HbA_{1c}, glukozo v plazmi na tešče in postprandialno glukozo bistveno bolj kot placebo (n = 180). Izboljšanja HbA_{1c}, postprandialne glukoze in glukoze v plazmi na tešče so se ohranila do 76. tedna po zdravljenju s 5 mg saksagliptina. Sprememba HbA_{1c} s 5 mg saksagliptina (n = 82) je bila 76. teden v primerjavi s TZD v kombinaciji s placebom (n = 53) -0,9 %.

Dodatek saksagliptina kombiniranemu zdravljenju z metforminom in sulfonilsečnino

Skupno 257 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 je sodelovalo v 24-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji za oceno učinkovitosti in varnosti saksagliptina (5 mg enkrat na dan) v kombinaciji z metforminom in sulfonilsečnino (SU - sulphonylurea) pri bolnikih z nezadostno urejeno glikemijo ($HbA_{1c} \geq 7\%$ in $\leq 10\%$). Saksagliptin ($n = 127$) je HbA_{1c} in postprandialno glukozo izboljšal značilno bolj kot placebo ($n = 128$). Sprememba HbA_{1c} s saksagliptinom v primerjavi s placebom je bila $-0,7\%$ 24. teden.

Dodatek saksagliptina zdravljenju s kombinacijo dapagliflozin + metformin

24-tedenska randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je primerjala 5 mg saksagliptina in placebo kot dodatek zdravljenju pri bolnikih, ki so imeli med zdravljenjem z dapagliflozinom (zaviralec SGLT2) in metforminom HbA_{1c} od 7 do 10,5 %. Bolniki, ki so dokončali začetno 24-tedensko obdobje študije, so lahko vstopili v kontrolirano 28-tedensko dolgoročno podaljšanje študije (52 tednov).

Bolniki, ki so dobili saksagliptin kot dodatek dapagliflozinu in metforminu ($n = 153$), so imeli po 24 tednih statistično značilno (vrednost $p < 0,0001$) nižji HbA_{1c} kot bolniki, ki so kot dodatek dapagliflozinu in metforminu dobili placebo ($n = 162$) (glejte preglednico 2). Učinek na HbA_{1c} , opažen po 24 tednih, se je ohranil tudi po 52 tednih. Profil varnosti saksagliptina, dodanega dapagliflozinu in metforminu med dolgoročnim obdobjem zdravljenja, je bil skladen z značilnostmi, opaženimi v 24-tedenskem obdobju te študije ter v preskušanju, v katerem so saksagliptin in dapagliflozin sočasno uporabili kot dodatek zdravljenju bolnikov, ki so prejeli metformin (opisano spodaj).

Delež bolnikov, ki so dosegli $HbA_{1c} < 7\%$

Delež bolnikov, ki so po 24 tednih dosegli $HbA_{1c} < 7,0\%$, je bil v skupini, ki je prejela kombinacijo 5 mg saksagliptina ter dapagliflozina in metformina, večji (35,3 %; 95 % IZ: 28,2, 42,4) kot v skupini, ki je prejela kombinacijo placeba ter dapagliflozina in metformina (23,1 %; 95 % IZ: 16,9, 29,3). Učinek na HbA_{1c} , opažen po 24 tednih, se je ohranil tudi po 52 tednih.

Preglednica 2 Ključni rezultati o učinkovitosti 5 mg zdravila Onglyza na dan v preskušanih monoterapije, kontroliranih s placebom, in preskušanih z dodatkom v kombiniranem zdravljenju

	Povprečni izhodiščni HbA _{1c} (%)	Povprečna sprememba ² HbA _{1c} od izhodišča (%) 24. teden	S placebom korigirana povprečna sprememba HbA _{1c} (%) 24. teden (95% CI)
PRESKUŠANJA MONOTERAPIJE			
• preskušanje CV181011 (n = 103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9, -0,4) ³
• preskušanje CV181038 (n = 69)	7,9	-0,7 (zjutraj)	-0,4 (-0,7, -0,1) ⁴
(n = 70)	7,9	-0,6 (zvečer)	-0,4 (-0,6, -0,1) ⁵
PRESKUŠANJA Z DODATKOM V KOMBINIRANEM ZDRAVLJENJU			
• preskušanje CV181014: dodatek metforminu (n = 186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ³
• preskušanje CV181040: dodatek SU ¹ (n = 250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9, -0,6) ³
• preskušanje D1680L00006: dodatek k metforminu v kombinaciji s SU (n = 257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9, -0,5) ³
• preskušanje CV181013: dodatek TZD (n = 183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8, -0,4) ³
• preskušanje CV181039: začetna kombinacija z metforminom ⁶			
celotna populacija (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁷
izhodišče HbA _{1c} ≥10% skupina (n = 107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) ⁸
• Študija CV181168: zaporedno dodajanje kombinaciji dapagliflozin + metformin (n = 315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5, -0,2) ⁹
• preskušanje CV181057: dodatek insulinu (+/-metformin) celotna populacija (n = 300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) ³

n = Randomizirani bolniki (primarna učinkovitost – analiza populacije z namenom zdravljenja) s podatki, ki so na voljo.

¹ skupina s placebom je povečevala odmerek glibenklamida od 7,5 do 15 mg celotnega dnevnega odmerka.

² korigirana povprečna sprememba od izhodišča korigirana z izhodiščno vrednostjo (ANCOVA).

³ p < 0,0001 v primerjavi s placebom.

⁴ p = 0,0059 v primerjavi s placebom.

⁵ p = 0,0157 v primerjavi s placebom.

⁶ povečevanje odmerka metformina od 500 do 2000 mg dnevno kot je bil toleriran.

⁷ povprečna sprememba HbA_{1c} je razlika med skupinama saksagliptin+metformin in samim metforminom (p < 0,0001)

⁸ povprečna sprememba HbA_{1c} je razlika med skupinama saksagliptin+metformin in samim metforminom

⁹ povprečna sprememba HbA_{1c} je razlika med skupinama saksagliptin+dapagliflozin+metformin in dapagliflozin+metformin (p < 0,0001)

Dodatek saksagliptina in dapagliflozina zdravljenju z metforminom

V tem 24-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, z učinkovino kontroliranim preskušanju je sodelovalo skupaj 534 odraslih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki glikemije niso imeli ustrezno urejene s samim metforminom (HbA_{1c} od 8 do 12 %). V preskušanju je bila primerjana kombinacija saksagliptina in dapagliflozina, ki je bila sočasno dodana metforminu, s saksagliptinom ali dapagliflozinom, ki je bil dodan metforminu. Bolnike so randomizirali v eno od treh dvojno slepih terapevtskih skupin, tako da so prejeli 5 mg saksagliptina in 10 mg dapagliflozina, dodanih metforminu, ali 5 mg saksagliptina in placebo, dodana metforminu, ali 10 mg dapagliflozina in placebo, dodana metforminu.

Po 24 tednih je skupina, ki je prejela saksagliptin in dapagliflozin, dosegla značilno večje zmanjšanje HbA_{1c} kot skupina zgolj s saksagliptinom ali skupina zgolj z dapagliflozinom (glejte preglednico 3).

Preglednica 3 HbA_{1c} po 24 tednih v študiji, kontrolirani z učinkovino, ki je primerjala kombinacijo saksagliptina in dapagliflozina, dodano metforminu, s saksagliptinom ali dapagliflozinom, dodanem metforminu.

Parameter učinkovitosti	5 mg saksagliptina + 10 mg dapagliflozina + metformin N = 179 ²	5 mg saksagliptina + metformin N = 176 ²	10 mg dapagliflozina + metformin N = 179 ²
HbA_{1c} (%) 24. teden¹			
Izhodišče (povprečje)	8,93	9,03	8,87
Sprememba od izhodišča (prilagojeno povprečje ³) (95 % interval zaupanja [IZ])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Razlika v primerjavi s kombinacijo saksagliptin + metformin (prilagojeno povprečje ³) (95 % IZ)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Razlika v primerjavi s kombinacijo dapagliflozin + metformin (prilagojeno povprečje ³) (95 % IZ)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹ LPM = longitudinalne ponovljene meritve (z uporabo vrednosti pred reševalnim ukrepanjem).

² Randomizirani in zdravljeni bolniki z izhodiščno in vsaj še eno poizhodiščno meritvijo učinkovitosti.

³ Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost.

⁴ Vrednost p < 0,0001.

⁵ Vrednost p = 0,0166.

Delež bolnikov, ki so dosegli HbA_{1c} < 7 %

V skupini s kombinacijo saksagliptina in dapagliflozina je HbA_{1c} manj kot 7 % doseglo 41,4 % (95 % IZ: 34,5, 48,2) bolnikov; v skupini s saksagliptinom je bilo takih bolnikov 18,3 % (95 % IZ: 13,0, 23,5) in v skupini z dapagliflozinom 22,2 % (95 % IZ: 16,1, 28,3).

Bolniki z okvaro ledvic

Izvedena je bila 12-tedenska multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija za oceno učinka zdravljenja s saksagliptinom 2,5 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom pri 170 bolnikih (85 bolnikov na saksagliptinu in 85 na placebo) s sladkorno boleznijo tipa 2 (HbA_{1c} 7,0-11 %) in okvaro ledvic (zmerno [n = 90], hudo [n = 41] ali končno odpovedjo ledvic [n = 39]). V tej študiji je 98,2 % bolnikov prejelo še druga antihiperglikemična zdravljenja (75,3 % insulin in 31,2 % peroralne antihiperglikemike; nekateri so prejeli oboje). Saksagliptin je v primerjavi s placebom značilno znižal HbA_{1c}: sprememba HbA_{1c} s saksagliptinom je bila 12. teden -0,9 % (s placebom -0,4 %). Izboljšanje HbA_{1c} se je ohranilo do 52. tedna po zdravljenju z 2,5 mg saksagliptina, toda število bolnikov, ki so dokončali 52 tednov brez prilagoditve drugih antihiperglikemičnih zdravljenj, je bilo majhno (26 bolnikov v skupini s saksagliptinom in 34 bolnikov v skupini s placebom). Incidenca potrjenih hipoglikemij je bila v skupini s saksagliptinom nekoliko večja (9,4 %) kot v skupini s placebom (4,7 %), čeprav se število bolnikov, ki se jim je pojavila kakšna hipoglikemija, med terapevtskima skupinama ni razlikovalo. Niso ugotovili neželenih učinkov na delovanje ledvic, ovrednoteno z oceno hitrosti glomerularne filtracije ali očistka kreatinina po 12 in 52 tednih.

Preskušanje SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus - Thrombolysis in Myocardial Infarction - Ocena žilnih izidov, zabeleženih pri bolnikih s sladkorno boleznijo ob saksagliptinu) - tromboza in miokardni infarkt

Preskušanje SAVOR je bilo preskušanje kardiovaskularnih izidov pri 16.492 bolnikih s $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ in $< 12\%$ (12.959 z ugotovljeno kardiovaskularno boleznijo in 3.533 takšnih, ki so imeli le več dejavnikov tveganja), randomiziranih na saksagliptin ($n = 8.280$) ali placebo ($n = 8.212$), dodana regionalnemu standardnemu zdravljenju, glede HbA_{1c} in kardiovaskularnih dejavnikov tveganja. Populacija v preskušanju je zajela bolnike, stare ≥ 65 let ($n = 8.561$) in ≥ 75 let ($n = 2.330$), z normalnim delovanjem ledvic ali blago okvaro ledvic ($n = 13.916$) ter tudi zmerno ($n = 2.240$) ali hudo ($n = 336$) okvaro ledvic.

Primarni opazovani dogodek varnosti (neinferiornosti) in učinkovitosti (superiornosti) je bil sestavljen opazovani dogodek, ki je obsegal čas do prvega pojava katerega od naslednjih hudih neželenih kardiovaskularnih dogodkov: kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida.

Po povprečno 2-letnem spremljanju je preskušanje doseglo svoj primarni opazovani dogodek varnosti in je dokazalo, da saksagliptin, dodan trenutnemu osnovnemu zdravljenju, v primerjavi s placebom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ne poveča tveganja za pojav kardiovaskularnega dogodka.

Ugotovili niso nobene koristi ne glede MACE ne glede umrljivosti zaradi vseh vzrokov.

Preglednica 4: Primarni in sekundarni klinični opazovani dogodki po terapevtski skupini v preskušanju SAVOR*

Opazovani dogodek	Saksagliptin (N = 8280)		Placebo (N = 8212)		Razmerje ogroženosti (95 % IZ) [†]
	Preiskovanci z dogodki n (%)	Dogodki na 100 bolnik-let	Preiskovanci z dogodki n (%)	Dogodki na 100 bolnik-let	
Primarni sestavljeni opazovani dogodek: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) ^{‡,§, #}
Sekundarni sestavljeni opazovani dogodek: MACE plus	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) [¶]
Umrlijivost zaradi vseh vzrokov	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) [¶]

* Populacija z namenom zdravljenja

[†] Razmerje ogroženosti, prilagojeno za kategorijo delovanja ledvic izhodiščno in za izhodiščno tveganje za kardiovaskularno bolezen.

[‡] Vrednost p za neinferiornost $< 0,001$ (na podlagi razmerja ogroženosti $< 1,3$) v primerjavi s placebom.

[§] Vrednost p za superiornost = 0,99 (na podlagi razmerja ogroženosti $< 1,0$) v primerjavi s placebom.

[#] Dogodki so se skozi čas kopičili stalno in deleži dogodkov se z zdravilom Onglyza in placebom skozi čas niso občutno razhajali.

[¶] Značilnost ni testirana.

Delež enega elementa sekundarnega sestavljenega opazovanega dogodka, sprejemov v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja, je bil v skupini s saksagliptinom večji (3,5 %) kot v skupini s placebom (2,8 %); nominalna statistična značilnost je bila v korist placeba [razmerje ogroženosti = 1,27, (95 % IZ 1,07, 1,51), $p = 0,007$]. Klinično pomembnih napovednih dejavnikov večjega relativnega tveganja ob zdravljenju s saksagliptinom ni bilo mogoče dokončno ugotoviti. Bolnike z večjim tveganjem za sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja je bilo mogoče (ne glede na prejeto zdravljenje) prepoznati po znanih dejavniki tveganja za srčno popuščanje, npr. po izhodiščni anamnezi srčnega popuščanja ali okvarjenem delovanju ledvic. Vendar pa bolniki z izhodiščno anamnezo srčnega popuščanja ali okvaro delovanja ledvic, ki so prejeli saksagliptin, v primerjavi s placebom niso imeli večjega relativnega tveganja za primarni ali sekundarni sestavljeni opazovani dogodek ali za umrljivost zaradi vseh vzrokov.

Drug sekundarni opazovani dogodek, umrljivost zaradi vseh vzrokov, se je v skupini s saksagliptinom pojavil v 5,1 % in v skupini s placebom v 4,6 % (glejte preglednico 4). Srčno-žilne smrti so bile med terapevtskima skupinama uravnotežene. Obstajalo je številsko neravnovesje smrti zaradi drugih

vzrokov, kot so srčno-žilni, in sicer z več dogodki v skupini s saksagliptinom (1,8 %) kot v skupini s placebom (1,4 %) [razmerje ogroženosti 1,27, (95 % IZ: 1,00, 1,62), $p = 0,051$].

V eksplorativni analizi je bil A_{1c} s saksagliptinom nižji kot s placebom.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Onglyza za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Starejša populacija

V preskušanju SAVOR sta se učinkovitost in varnost v podskupinah starejših od 65 in starejših od 75 let skladali s tistima v celotni preiskovani populaciji.

Študija GENERATION je bila 52-tedenska študija urejenosti glikemije pri 720 starejših bolnikih, povprečno starih 72,6 let; 433 bolnikov (60,1 %) je bilo starih < 75 let, 281 bolnikov (39,9 %) pa je bilo starih ≥ 75 let. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so dosegli $HbA_{1c} < 7$ % brez potrjene ali hude hipoglikemije. Odstotek takšnih bolnikov se ni razlikoval: primarni opazovani dogodek je doseglo 37,9 % prejemnikov saksagliptina in 38,2 % prejemnikov glimepirida. Ciljni HbA_{1c} 7,0 % je dosegel manjši delež bolnikov v skupini s saksagliptinom (44,7 %) kot v skupini z glimepiridom (54,7 %). Potrjeno ali hudo hipoglikemijo je imel manjši delež bolnikov v skupini s saksagliptinom (1,1 %) kot v skupini z glimepiridom (15,3 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika saksagliptina in njegovega glavnega presnovka sta bili pri zdravih preiskovancih in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 podobni.

Absorpcija

Saksagliptin se je po peroralni uporabi na tešče hitro absorbiral; največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) je dosegel v 2 urah, njegov glavni presnovek pa v 4 urah (t_{max}). Vrednosti C_{max} in AUC saksagliptina in njegovega glavnega presnovka so naraščale sorazmerno s povečevanjem odmerka saksagliptina; to sorazmernost odmerku so opažali v odmerkih do 400 mg. Pri zdravih preiskovancih je bila po uporabi enega 5 mg odmerka saksagliptina povprečna AUC saksagliptina v plazmi 78 ng·h/ml, njegovega glavnega presnovka pa 214 ng·h/ml. Ustrezna plazemska C_{max} saksagliptina je bila 24 ng/ml in njegovega glavnega presnovka 47 ng/ml. Intraindividualna koeficienta variacije C_{max} in AUC saksagliptina sta bila manj kot 12 %.

Saksagliptin zavre plazemsko aktivnost DPP4 za vsaj 24 ur po peroralni uporabi zaradi svoje velike moči, velike afinitete in obsežne vezave na aktivno mesto.

Medsebojno delovanje s hrano

Pri zdravih prostovoljcih je hrana razmeroma zmerno vplivala na farmakokinetiko saksagliptina. V primerjavi z uporabo na prazen želodec uporaba s hrano (mastnim obrokom) ni spremenila C_{max} saksagliptina, AUC pa se je povečala za 27 %. Čas do C_{max} saksagliptina (t_{max}) se je s hrano podaljšal za približno 0,5 ure v primerjavi z uporabo na prazen želodec. Teh sprememb niso ocenili kot klinično pomembne.

Porazdelitev

Vezava saksagliptina in njegovega glavnega presnovka na beljakovine v humanem serumu in vitro je zanemarljiva. Zato ni pričakovati, da bi spremembe v koncentraciji beljakovin v krvi pri različnih bolezenskih stanjih (npr. okvari ledvic ali jeter) spremenile odstranjevanje saksagliptina.

Biotransformacija

Biotransformacija saksagliptina poteka predvsem prek citokroma P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Tudi glavni presnovek saksagliptina je selektiven, reverzibilen, kompetitiven zaviralec DPP4, pol tako močan kot saksagliptin.

Izločanje

Povprečni plazemski končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) saksagliptina je 2,5 ure in njegovega glavnega presnovka 3,1 ure, povprečni $t_{1/2}$ plazemskega zavrtja DPP4 pa je 26,9 ure. Saksagliptin se odstrani po ledvični in jetrni poti. Po enem 50 mg odmerku ^{14}C -saksagliptina se je v urinu izločilo 24 % radioaktivnosti v obliki saksagliptina, 36 % v obliki njegovega glavnega presnovka in 75 % celotne radioaktivnosti. Povprečni ledvični očistek saksagliptina (~230 ml/min) je bil večji kot povprečna ocenjena hitrost glomerularne filtracije (~120 ml/min), kar kaže na določeno mero aktivnega ledvičnega izločanja. Za glavni presnovek so bile vrednosti ledvičnega očistka primerljive ocenjeni hitrosti glomerularne filtracije. Vsega skupaj 22 % aplicirane radioaktivnosti se je pojavilo v blatu; to predstavlja z žolčem izločeni in/ali iz prebavil neabsorbirani del odmerka saksagliptina.

Linearnost

C_{\max} in AUC saksagliptina in njegovega glavnega presnovka so naraščale sorazmerno odmerku saksagliptina. Med večkratnim odmerjanjem enkrat na dan ni pri nobenem odmerku prišlo do upoštevanja vrednega kopičenja saksagliptina ali njegovega glavnega presnovka. Med 14-dnevno uporabo saksagliptina v odmerkih od 2,5 mg do 400 mg enkrat na dan niso ugotovili nobene odvisnosti očistka saksagliptina ali njegovega glavnega presnovka od odmerka ali od časa.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Za primerjalno oceno farmakokinetike 10 mg peroralnega odmerka saksagliptina pri preiskovancih z različno stopnjo kronične okvare ledvic in pri preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic je bila narejena odprta študija z enkratnim odmerkom. Študija je zajela bolnike, pri katerih so okvaro ledvic na podlagi očistka kreatinina razvrstili kot blago (GFR približno ≥ 45 do < 90 ml/min), zmerno (GFR približno ≥ 30 do < 45 ml/min) ali hudo (GFR približno < 30 ml/min), kot tudi bolnike s končno odpovedjo ledvic na hemodializi.

Stopnja okvare ledvic ni vplivala na C_{\max} saksagliptina ali njegovega glavnega presnovka. Pri preiskovancih z blago okvaro ledvic je bila povprečna AUC saksagliptina 1,2-krat, njegovega glavnega presnovka pa 1,7-krat večja kot povprečna AUC pri preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic. Ker povečanja takšnega velikostnega razreda niso klinično pomembna, bolnikom z blago okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Pri preiskovancih z zmerno ali hudo okvaro ledvic in pri preiskovancih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi pa je bila AUC saksagliptina 2,1-krat, njegovega glavnega presnovka pa 4,5-krat večja kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic.

Okvara jeter

Pri preiskovancih z blago (Child-Pugh razred A), zmerno (Child-Pugh razred B) ali hudo (Child-Pugh razred C) jetrno okvaro, je bila izpostavljenost saksagliptinu 1,1-, 1,4- in 1,8- krat večja in izpostavljenost BMS-510849 je bila 22 %, 7 % in 33 % manjša kot pri zdravih preiskovancih.

Starejši (≥ 65 let)

Starejši bolniki (65-80 let) so imeli AUC približno 60 % večjo kot mladi (18-40 let). To ni bilo ocenjeno kot klinično pomembno, zato odmerka zdravila Onglyza ni treba prilagoditi samo zaradi starosti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri opicah cynomolgus je saksagliptin v odmerkih ≥ 3 mg/kg/dan povzročil reverzibilne spremembe (kraste, razjede in nekrozo) na udih (rep, prsti, modnik in/ali nos). Raven brez učinka (NOEL – *The no effect level*) za te spremembe je 1-kratna človeška izpostavljenost saksagliptinu in 2-kratna človeška izpostavljenost njegovemu glavnemu presnovku, dosežena s priporočenim odmerkom za človeka (RHD – *recommended human dose*) 5 mg na dan.

Klinični pomen kožnih sprememb ni znan, vendar v kliničnih preskušanjih pri človeku niso opazili kliničnih korelatov kožnih sprememb pri opicah.

Pri vseh testiranih živalskih vrstah so ob izpostavljenosti, ki je bila vsaj 7-krat tolikšna kot izpostavljenost pri RHD, opazili imunske spremembe: minimalno, neprogresivno limfoidno hiperplazijo v vranici, bezgavkah in kostnem mozgu, brez neželenih posledic.

Saksagliptin je povzročil gastrointestinalne toksične učinke pri psih, vključno s krvavim ali mukoidnim blatom, in enteropatijo pri večjih odmerkih. NOEL je bila 4-kratnik človeške izpostavljenosti saksagliptinu in 2-kratnik človeške izpostavljenosti njegovemu glavnemu presnovku pri RHD.

Saksagliptin ni bil genotoksičen v konvencionalni skupini študij genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo*. V dveletnih preizkušanjih kancerogenosti pri miših in podganah niso odkrili kancerogenega potenciala.

Pri podganjih samcih in samicah so opazili učinke na plodnost pri velikih odmerkih, ki so povzročili očitne znake toksičnosti. Saksagliptin ni bil teratogen v nobenem odmerku, preizkušenem pri podganah ali kuncih. V večjih odmerkih pri podganah je saksagliptin zmanjšal osifikacijo (razvojna upočasnitev) medenice plodov, prav tako je zmanjšal telesno maso plodov (v prisotnosti maternalnih toksičnih učinkov); NOEL je bila 303-kratnik človeške izpostavljenosti saksagliptinu in 30-kratnik človeške izpostavljenosti njegovemu glavnemu presnovku pri RHD. Pri kuncih so bili učinki saksagliptina omejeni na manjše skeletne spremembe, opazne le pri maternalnih toksičnih odmerkih (NOEL 158-kratnik človeške izpostavljenosti saksagliptinu in 224-kratnik človeške izpostavljenosti njegovemu glavnemu presnovku pri RHD). V študiji pre- in postnatalnega razvoja pri podganah je saksagliptin ob maternalnih toksičnih odmerkih povzročil zmanjšanje mase mladičev; NOEL je bila 488-kratnik človeške izpostavljenosti saksagliptinu in 45-kratnik človeške izpostavljenosti njegovemu glavnemu presnovku pri RHD. Učinek na telesno maso mladičev je bil pri samicah opazen do 92. in pri samcih do 120. postnatalnega dneva.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460i)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat

Filmska obloga:

Onglyza 2,5 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol
makrogol 3350
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)

Onglyza 5 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol
makrogol 3350
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
rdeči železov oksid (E172)

Barvilo za napis:

šelak
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (aluminij/aluminij).

Onglyza 2,5 mg filmsko obložene tablete

Velikosti pakiranja: 14, 28 in 98 filmsko obloženih tablet v neperforiranih koledarskih pretisnih oмотih.

Velikost pakiranja: 30x1 in 90x1 filmsko obloženih tablet v perforiranih pretisnih oмотih za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Onglyza 5 mg filmsko obložene tablete

Velikosti pakiranja: 14, 28, 56 in 98 filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih oмотih.

Velikosti pakiranja: 14, 28, 56 in 98 filmsko obloženih tablet v neperforiranih koledarskih pretisnih oмотih.

Velikost pakiranja: 30x1 in 90x1 filmsko obloženih tablet v perforiranih pretisnih oмотih za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Onglyza 2,5 mg filmsko obložene tablete

EU/1/09/545/011 14 filmsko obloženih tablet (koledarski pretisni oмот)

EU/1/09/545/012 28 filmsko obloženih tablet (koledarski pretisni oмот)

EU/1/09/545/013 98 filmsko obloženih tablet (koledarski pretisni oмот)

EU/1/09/545/014 30x1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

EU/1/09/545/015 90x1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

Onglyza 5 mg filmsko obložene tablete

EU/1/09/545/001 14 filmsko obloženih tablet

EU/1/09/545/002 28 filmsko obloženih tablet

EU/1/09/545/003 56 filmsko obloženih tablet

EU/1/09/545/004 98 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/545/005 14 filmsko obloženih tablet (koledarski pretisni omot)
EU/1/09/545/006 28 filmsko obloženih tablet (koledarski pretisni omot)
EU/1/09/545/007 56 filmsko obloženih tablet (koledarski pretisni omot)
EU/1/09/545/008 98 filmsko obloženih tablet (koledarski pretisni omot)
EU/1/09/545/009 30x1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta
EU/1/09/545/010 90x1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01. oktober 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 18. julij 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedska

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Onglyza 2,5 mg filmsko obložene tablete
saksagliptin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg saksagliptina (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30x1 filmsko obloženih tablet
90x1 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET)

EU/1/09/545/011 14 filmsko obloženih tablet (koledarski pretisni omot)
EU/1/09/545/012 28 filmsko obloženih tablet (koledarski pretisni omot)
EU/1/09/545/013 98 filmsko obloženih tablet (koledarski pretisni omot)
EU/1/09/545/014 30x1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta
EU/1/09/545/015 90x1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

onglyza 2,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (PERFORIRANI/NEPERFORIRANI)

1. IME ZDRAVILA

Onglyza 2,5 mg tablete
saksagliptin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

KOLEDARSKI PRETISNI OMOTI (NEPERFORIRANI)

1. IME ZDRAVILA

Onglyza 2,5 mg tablete
saksagliptin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Ponedeljek Torek Sreda Četrtek Petek Sobota Nedelja

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Onglyza 5 mg filmsko obložene tablete
saksagliptin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg saksagliptina (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30x1 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
90x1 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET)

EU/1/09/545/001 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/545/002 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/545/003 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/545/004 98 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/545/005 14 filmsko obloženih tablet (koledarski pretisni omot)
EU/1/09/545/006 28 filmsko obloženih tablet (koledarski pretisni omot)
EU/1/09/545/007 56 filmsko obloženih tablet (koledarski pretisni omot)
EU/1/09/545/008 98 filmsko obloženih tablet (koledarski pretisni omot)
EU/1/09/545/009 30x1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta
EU/1/09/545/010 90x1 (enkratni odmerek) filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

onglyza 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (PERFORIRANI/NEPERFORIRANI)

1. IME ZDRAVILA

Onglyza 5 mg tablete
saksagliptin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

KOLEDARSKI PRETISNI OMOTI (NEPERFORIRANI)

1. IME ZDRAVILA

Onglyza 5 mg tablete
saksagliptin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Ponedeljek Torek Sreda Četrtek Petek Sobota Nedelja

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Onglyza 2,5 mg filmsko obložene tablete saksagliptin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Onglyza in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Onglyza
3. Kako jemati zdravilo Onglyza
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Onglyza
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Onglyza in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Onglyza vsebuje učinkovino saksagliptin, ki spada v skupino zdravil, imenovanih peroralni antidiabetiki. Ta zdravila delujejo tako, da pomagajo obvladovati raven sladkorja v krvi.

Zdravilo Onglyza se uporablja za zdravljenje "sladkorne bolezni tipa 2" pri odraslih bolnikih, starih 18 let in več, če je ni mogoče ustrezno obvladati z enim samim peroralnim antidiabetikom, dieto in telesno dejavnostjo. Zdravilo Onglyza se uporablja samostojno ali skupaj z insulinom ali drugimi zdravili proti sladkorni bolezni (antidiabetiki).

Pomembno je, da še naprej upoštevate navodila za dieto in telesno dejavnost, ki ste jih dobili od zdravnika ali medicinske sestre.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Onglyza

Ne jemljite zdravila Onglyza

- če ste alergični na saksagliptin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste kdaj imeli resno alergijsko reakcijo na katera druga podobna zdravila, ki jih jemljete za uravnavanje vašega sladkorja v krvi. Glejte poglavje 4.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Onglyza, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če jemljete insulin. Zdravila Onglyza se ne sme uporabljati namesto insulina,
- če imate sladkorno bolezen tipa 1 (vaše telo ne izdeluje nič insulina) ali diabetično ketoacidozo (to je zaplet sladkorne bolezni, ki ga spremljajo visok krvni sladkor, hitro izgubljanje telesne mase, slabost v želodcu ali bruhanje). Zdravila Onglyza se ne sme uporabljati za zdravljenje teh stanj,
- če imate ali ste kdaj imeli bolezen pankreasa (trebušne slinavke),
- če jemljete insulin ali katero od zdravil proti sladkorni bolezni, ki se imenujejo "sulfonilsečnine", vam bo zdravnik med hkratno uporabo z zdravilom Onglyza morda zmanjšal odmerek insulina ali sulfonilsečnine, da bo preprečil nizek krvni sladkor,

- če imate kakšno stanje, ki vam zmanjšuje obrambo pred okužbami, npr. bolezen, kakršna je AIDS, ali prejimate zdravila, kakršna se uporabljajo po presaditvi organa,
- če imate srčno popuščanje, ali imate kakšen drug dejavnik tveganja za pojav srčnega popuščanja, na primer težave z ledvicami. Zdravnik vas bo seznanil z znaki in simptomi srčnega popuščanja. Če se vam pojavi kateri od teh simptomov, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Med simptomi so lahko kratka sapa, hiter porast telesne mase in oteklost stopal, lahko pa se pojavijo še drugi simptomi,
- če imate zmanjšano delovanje ledvic, se bo zdravnik odločil ali potrebujete nižji odmerek zdravila Onglyza. Če imate hemodializo, zdravilo Onglyza za vas ni priporočljivo,
- če imate zmerne ali hude težave z jetri. Če imate hude težave z jetri, zdravilo Onglyza za vas ni priporočljivo.

Diabetične kožne spremembe so pogost zaplet sladkorne bolezni. Med uporabo zdravila Onglyza in nekaterih zdravil proti sladkorni bolezni, ki spadajo v isto skupino kot zdravilo Onglyza, so opažali izpuščaj (glejte poglavje 4). Upoštevajte priporočila za nego kože in stopal, ki vam jih je dal zdravnik ali medicinska sestra. Posvetujte se z zdravnikom, če opazite nastanek mehurjev na koži: to je namreč lahko znak bolezni, ki jo imenujemo bulozni pemfigoid. Zdravnik vam bo morda naročil, da prenehate jemati zdravilo Qtern.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Onglyza ni priporočljivo za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let. Ni znano, ali je to zdravilo varno in učinkovito, če je uporabljeno pri otrocih oziroma mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Onglyza

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravniku povedati, če uporabljate zdravila, ki vsebujejo katero od naslednjih učinkovin:

- karbamazepin, fenobarbital ali fenitoin; uporabljajo se lahko za obvladovanje napadov krčev (konvulzij) ali kroničnih bolečin.
- deksametazon (steroidno zdravilo); uporablja se lahko za zdravljenje vnetja v različnih telesnih delih in organih.
- rifampicin; to je antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb, kakršna je tuberkuloza.
- ketokonazol; uporablja se lahko za zdravljenje glivičnih okužb.
- diltiazem; uporablja se za zniževanje krvnega pritiska.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali nameravate zanositi, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete zdravilo Onglyza. Zdravila Onglyza ne smete uporabljati, če ste noseči.

Če želite med jemanjem tega zdravila dojeti, se morate posvetovati z zdravnikom. Ni znano, ali zdravilo Onglyza pri človeku prehaja v materino mleko. Tega zdravila ne smete jemati, če dojite ali nameravate dojeti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če se med jemanjem zdravila Onglyza počutite omotični, ne upravljajte vozil ali strojev. Hipoglikemija lahko poslabša vašo sposobnost za upravljanje vozil in strojev ter za dela z varno oporo; tveganje za hipoglikemijo obstaja, če to zdravilo jemljete v kombinaciji z zdravili, za katera je znano, da povzročajo hipoglikemijo (npr. insulin in sulfonilsečnine).

Zdravilo Onglyza vsebuje laktozo

Tablete vsebujejo laktozo (mlečni sladkor). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Onglyza

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila Onglyza je 5 mg enkrat na dan.

Če imate zmanjšano delovanje ledvic, vam bo lahko zdravnik predpisal nižji odmerek, eno 2,5 mg tableto enkrat na dan.

Zdravnik vam bo zdravilo Onglyza lahko predpisal samostojno ali skupaj z insulinom ali drugim antidiabetičnim zdravilom. Tudi to drugo zdravilo morate jemati po zdravnikovih navodilih, da boste najbolj koristili svojemu zdravju.

Kako jemati zdravilo Onglyza

Tablet ne smete lomiti ali rezati. Tableto zaužijte celo z nekaj vode. Tableto lahko vzamete s hrano ali brez nje. Tableto lahko vzamete ob katerem koli času dneva, vendar jo po možnosti vzemite vsak dan ob istem času. Tako si boste lažje zapomnili, da jo vzamete.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Onglyza, kot bi smeli

Če vzamete več tablet, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Onglyza

- Če pozabite vzeti odmerek zdravila Onglyza, ga vzemite, čim se spomnite. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, izpustite pozabljeni odmerek.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Nikdar ne vzemite dveh odmerkov na isti dan.

Če ste prenehali jemati zdravilo Onglyza

Ne nehajte uporabljati zdravila Onglyza, dokler vam tega ne naroči zdravnik. To omogoča ohranjanje vaš krvni sladkor pod nadzorom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri simptomi zahtevajo takojšnjo zdravniško pomoč:

Nehajte jemati zdravilo Onglyza in nemudoma pojdite k zdravniku, če se vam pojavijo naslednji simptomi nizkega krvnega sladkorja: tresenje, znojenje, tesnoba, zamegljen vid, mravljinčenje v ustnicah, bledica, sprememba razpoloženja, nejasnost ali zmedenost (hipoglikemija); zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).

Simptomi resne alergijske reakcije lahko vključujejo:

- izpuščaj
- izbočene rdeče lise na koži (koprivnico)
- otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela, kar lahko povzroči težave pri dihanju ali požiranju.

Če se pri vas pojavijo omenjeni simptomi, prenehajte jemati zdravilo Onglyza in takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Zdravnik vam lahko predpiše zdravilo za zdravljenje alergijske reakcije in drugo zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni.

Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, morate nehati jemati zdravilo Onglyza in se nemudoma posvetovati z zdravnikom:

- huda in nenehna bolečina v trebuhu, ki se lahko širi v hrbet, pa tudi slabost in bruhanje, ker je to lahko znak vnetja trebušne slinavke (pankreatitisa).

Posvetujte se z zdravnikom, če se vam pojavijo naslednji neželeni učinki:

- hude bolečine v sklepih.

Nekateri bolniki so imeli med jemanjem zdravila Onglyza in metformina naslednje neželene učinke:

- Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): okužba zgornjega dela prsnega koša ali pljuč, okužba sečil, vnetje želodca ali črevesa, ki je po navadi posledica okužbe (gastroenteritis), okužba sinusov z bolečinami in občutkom polnosti v licih in za očmi (sinuzitis), vnetje nosu ali žrela (nazofaringitis), med njegovimi znaki so lahko nahod ali vnetje žrela, glavobol, bolečine v mišicah (mialgija), bruhanje, vnetje želodca (gastritis), bolečine v trebuhu in motnje prebavne funkcije (dispepsija).
- Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): bolečine v sklepih (artralgija) in težave pri nastanku in vzdrževanju erekcije (erektilna disfunkcija).

Nekateri bolniki so imeli med jemanjem zdravila Onglyza in sulfonilsečnine naslednje neželene učinke:

- Zelo pogosti: nizek krvni sladkor (hipoglikemija).
- Pogosti: okužba zgornjega dela prsnega koša ali pljuč, okužba sečil, vnetje želodca ali črevesa, ki je po navadi posledica okužbe (gastroenteritis), okužba sinusov z bolečinami in občutkom polnosti v licih in za očmi (sinuzitis), glavobol, bolečine v trebuhu in bruhanje.
- Občasni: utrujenost, nenormalen nivo lipidov (dislipidemija, hipertrigliceridemija).

Nekateri bolniki so imeli med jemanjem zdravila Onglyza in tiazolidindionov naslednje neželene učinke:

- Pogosti: okužba zgornjega dela prsnega koša ali pljuč, okužba sečil, vnetje želodca ali črevesa, ki je po navadi posledica okužbe (gastroenteritis), okužba sinusov z bolečinami in občutkom polnosti v licih in za očmi (sinuzitis), glavobol, bruhanje, bolečine v trebuhu in oteklost dlani, gležnjev ali stopal (periferni edemi).

Nekateri bolniki so imeli med jemanjem zdravila Onglyza, metformina in sulfonilsečnine naslednje neželene učinke:

- Pogosti: omotica, utrujenost, bolečine v trebuhu in flatulenca.

Nekateri bolniki so imeli med jemanjem samega zdravila Onglyza dodatne neželene učinke:

- Pogosti: omotica, driska in bolečine v trebuhu.

Nekaterim bolnikom so imeli med jemanjem zdravila Onglyza samega ali v kombinaciji naslednje neželene učinke:

- Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti): zaprtost in mehurji na koži (bulozni pemfigoid).

Nekaterim bolnikom se med uporabo zdravila Onglyza samega ali v kombinaciji nekoliko zmanjša število ene vrste belih krvnih celic (limfocitov), kar se pokaže na preiskavi krvi.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Onglyza

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in na škatli poleg oznake Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če je pakiranje poškodovano ali kaže znake, da ga je že kdo odpiral.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Onglyza

- Učinkovina je saksagliptin. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg saksagliptina (v obliki klorida).
- Druge sestavine zdravila so:
 - Jedro tablete: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza (E460i), premreženi natrijev karmelozat (E468), magnezijev stearat.
 - Filmska obloga: polivinilalkohol, makrogol 3350, titanov dioksid (E171), smukec (E553b) in rumeni železov oksid (E172).
 - Barvilo za tisk: šelak, indigotin (E132).

Izgled zdravila Onglyza in vsebina pakiranja

- 2,5 mg filmsko obložene tablete so blede rumene do svetlo rumene, na obeh straneh izbočene, okrogle. Z modrim barvilom imajo na eni strani natisnjeno "2,5" in na drugi strani "4214".
- Tablete so na voljo v pretisnih omotih iz aluminijске folije.
- 2,5 mg tablete so na voljo v pakiranjih po 14, 28 ali 98 filmsko obloženih tablet v neperforiranih koledarskih pretisnih omotih ter 30x1 ali 90x1 filmsko obloženih tablet v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvajalec

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedska

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park

Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Velika Britanija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S

Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Italia

Suomi/Finland

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Onglyza 5 mg filmsko obložene tablete saksagliptin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Onglyza in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Onglyza
3. Kako jemati zdravilo Onglyza
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Onglyza
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Onglyza in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Onglyza vsebuje učinkovino saksagliptin, ki spada v skupino zdravil, imenovanih peroralni antidiabetiki. Ta zdravila delujejo tako, da pomagajo obvladovati raven sladkorja v krvi.

Zdravilo Onglyza se uporablja za zdravljenje "sladkorne bolezni tipa 2" pri odraslih bolnikih, starih 18 let in več, če je ni mogoče ustrezno obvladati z enim samim peroralnim antidiabetikom, dieto in telesno dejavnostjo. Zdravilo Onglyza se uporablja samostojno ali skupaj z insulinom ali drugimi zdravili proti sladkorni bolezni (antidiabetiki).

Pomembno je, da še naprej upoštevate navodila za dieto in telesno dejavnost, ki ste jih dobili od zdravnika ali medicinske sestre.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Onglyza

Ne jemljite zdravila Onglyza

- če ste alergični na saksagliptin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste kdaj imeli resno alergijsko reakcijo na katera druga podobna zdravila, ki jih jemljete za uravnavanje vašega sladkorja v krvi. Glejte poglavje 4.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Onglyza, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če jemljete insulin. Zdravila Onglyza se ne sme uporabljati namesto insulina,
- če imate sladkorno bolezen tipa 1 (vaše telo ne izdeluje nič insulina) ali diabetično ketoacidozo (to je zaplet sladkorne bolezni, ki ga spremljajo visok krvni sladkor, hitro izgubljanje telesne mase, slabost v želodcu ali bruhanje). Zdravila Onglyza se ne sme uporabljati za zdravljenje teh stanj,
- če imate ali ste kdaj imeli bolezen pankreasa (trebušne slinavke),
- če jemljete insulin ali katero od zdravil proti sladkorni bolezni, ki se imenujejo "sulfonilsečnine", vam bo zdravnik med hkratno uporabo z zdravilom Onglyza morda zmanjšal odmerek insulina ali sulfonilsečnine, da bo preprečil nizek krvni sladkor,

- če imate kakšno stanje, ki vam zmanjšuje obrambo pred okužbami, npr. bolezen, kakršna je AIDS, ali prejimate zdravila, kakršna se uporabljajo po presaditvi organa,
- če imate srčno popuščanje, ali imate kakšen drug dejavnik tveganja za pojav srčnega popuščanja, na primer težave z ledvicami. Zdravnik vas bo seznanil z znaki in simptomi srčnega popuščanja. Če se vam pojavi kateri od teh simptomov, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Med simptomi so lahko kratka sapa, hiter porast telesne mase in oteklost stopal, lahko pa se pojavijo še drugi simptomi,
- če imate zmanjšano delovanje ledvic, se bo zdravnik odločil ali potrebujete nižji odmerek zdravila Onglyza. Če imate hemodializo, zdravilo Onglyza za vas ni priporočljivo,
- če imate zmerne ali hude težave z jetri. Če imate hude težave z jetri, zdravilo Onglyza za vas ni priporočljivo.

Diabetične kožne spremembe so pogost zaplet sladkorne bolezni. Med uporabo zdravila Onglyza in nekaterih zdravil proti sladkorni bolezni, ki spadajo v isto skupino kot zdravilo Onglyza, so opazili izpuščaj (glejte poglavje 4). Upoštevajte priporočila za nego kože in stopal, ki vam jih je dal zdravnik ali medicinska sestra. Posvetujte se z zdravnikom, če opazite nastanek mehurjev na koži: to je namreč lahko znak bolezni, ki jo imenujemo bulozni pemfigoid. Zdravnik vam bo morda naročil, da prenehate jemati zdravilo Qtern.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Onglyza ni priporočljivo za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let. Ni znano, ali je to zdravilo varno in učinkovito, če je uporabljeno pri otrocih oziroma mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Onglyza

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravniku povedati, če uporabljate zdravila, ki vsebujejo katero od naslednjih učinkovin:

- karbamazepin, fenobarbital ali fenitoin; uporabljajo se lahko za obvladovanje napadov krčev (konvulzij) ali kroničnih bolečin.
- deksametazon (steroidno zdravilo); uporablja se lahko za zdravljenje vnetja v različnih telesnih delih in organih.
- rifampicin; to je antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb, kakršna je tuberkuloza.
- ketokonazol; uporablja se lahko za zdravljenje glivičnih okužb.
- diltiazem; uporablja se za zniževanje krvnega pritiska.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali nameravate zanositi, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete zdravilo Onglyza. Zdravila Onglyza ne smete uporabljati, če ste noseči.

Če želite med jemanjem tega zdravila dojeti, se morate posvetovati z zdravnikom. Ni znano, ali zdravilo Onglyza pri človeku prehaja v materino mleko. Tega zdravila ne smete jemati, če dojite ali nameravate dojeti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če se med jemanjem zdravila Onglyza počutite omotični, ne upravljajte vozil ali strojev. Hipoglikemija lahko poslabša vašo sposobnost za upravljanje vozil in strojev ter za dela z varno oporo; tveganje za hipoglikemijo obstaja, če to zdravilo jemljete v kombinaciji z zdravili, za katera je znano, da povzročajo hipoglikemijo (npr. insulin in sulfonilsečnine).

Zdravilo Onglyza vsebuje laktozo

Tablete vsebujejo laktozo (mlečni sladkor). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Onglyza

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila Onglyza je ena 5 mg tableta enkrat na dan.

Če imate zmanjšano delovanje ledvic, vam bo lahko zdravnik predpisal nižji odmerek, eno 2,5 mg tableto enkrat na dan. Za ta odmerek so na voljo tablete različnih jakosti.

Zdravnik vam bo zdravilo Onglyza lahko predpisal samostojno ali skupaj z insulinom ali drugim antidiabetičnim zdravilom. Tudi to drugo zdravilo morate jemati po zdravnikovih navodilih, da boste najbolj koristili svojemu zdravju.

Kako jemati zdravilo Onglyza

Tablet ne smete lomiti ali rezati. Tableto zaužijte celo z nekaj vode. Tableto lahko vzamete s hrano ali brez nje. Tableto lahko vzamete ob katerem koli času dneva, vendar jo po možnosti vzemite vsak dan ob istem času. Tako si boste lažje zapomnili, da jo vzamete.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Onglyza, kot bi smeli

Če vzamete več tablet, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Onglyza

- Če pozabite vzeti odmerek zdravila Onglyza, ga vzemite, čim se spomnite. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, izpustite pozabljeni odmerek.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Nikdar ne vzemite dveh odmerkov na isti dan.

Če ste prenehali jemati zdravilo Onglyza

Ne nehajte uporabljati zdravila Onglyza, dokler vam tega ne naroči zdravnik. To omogoča ohranjanje vaš krvni sladkor pod nadzorom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri simptomi zahtevajo takojšnjo zdravniško pomoč:

Nehajte jemati zdravilo Onglyza in nemudoma pojdite k zdravniku, če se vam pojavijo naslednji simptomi nizkega krvnega sladkorja: tresenje, znojenje, tesnoba, zamegljen vid, mravljinčenje v ustnicah, bledica, sprememba razpoloženja, nejasnost ali zmedenost (hipoglikemija); zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).

Simptomi resne alergijske reakcije lahko vključujejo:

- izpuščaj
- izbočene rdeče lise na koži (koprivnico)
- otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela, kar lahko povzroči težave pri dihanju ali požiranju.

Če se pri vas pojavijo omenjeni simptomi, prenehajte jemati zdravilo Onglyza in takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Zdravnik vam lahko predpiše zdravilo za zdravljenje alergijske reakcije in drugo zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni.

Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, morate nehati jemati zdravilo Onglyza in se nemudoma posvetovati z zdravnikom:

- huda in nenehna bolečina v trebuhu, ki se lahko širi v hrbet, pa tudi slabost in bruhanje, ker je to lahko znak vnetja trebušne slinavke (pankreatitisa).

Posvetujte se z zdravnikom, če se vam pojavijo naslednji neželeni učinki:

- hude bolečine v sklepih.

Nekateri bolniki so imeli med jemanjem zdravila Onglyza in metformina naslednje neželene učinke:

- Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): okužba zgornjega dela prsnega koša ali pljuč, okužba sečil, vnetje želodca ali črevesa, ki je po navadi posledica okužbe (gastroenteritis), okužba sinusov z bolečinami in občutkom polnosti v licih in za očmi (sinuzitis), vnetje nosu ali žrela (nazofaringitis), med njegovimi znaki so lahko nahod ali vnetje žrela, glavobol, bolečine v mišicah (mialgija), bruhanje, vnetje želodca (gastritis), bolečine v trebuhu in motnje prebavne funkcije (dispepsija).
- Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): bolečine v sklepih (artralgija) in težave pri nastanku in vzdrževanju erekcije (erektilna disfunkcija).

Nekateri bolniki so imeli med jemanjem zdravila Onglyza in sulfonilsečnine naslednje neželene učinke:

- Zelo pogosti: nizek krvni sladkor (hipoglikemija).
- Pogosti: okužba zgornjega dela prsnega koša ali pljuč, okužba sečil, vnetje želodca ali črevesa, ki je po navadi posledica okužbe (gastroenteritis), okužba sinusov z bolečinami in občutkom polnosti v licih in za očmi (sinuzitis), glavobol, bolečine v trebuhu in bruhanje.
- Občasni: utrujenost, nenormalen nivo lipidov (dislipidemija, hipertrigliceridemija).

Nekateri bolniki so imeli med jemanjem zdravila Onglyza in tiazolidindionov naslednje neželene učinke:

- Pogosti: okužba zgornjega dela prsnega koša ali pljuč, okužba sečil, vnetje želodca ali črevesa, ki je po navadi posledica okužbe (gastroenteritis), okužba sinusov z bolečinami in občutkom polnosti v licih in za očmi (sinuzitis), glavobol, bruhanje, bolečine v trebuhu in oteklost dlani, gležnjev ali stopal (periferni edemi).

Nekateri bolniki so imeli med jemanjem zdravila Onglyza, metformina in sulfonilsečnine naslednje neželene učinke:

- Pogosti: omotica, utrujenost, bolečine v trebuhu in flatulenca.

Nekateri bolniki so imeli med jemanjem samega zdravila Onglyza dodatne neželene učinke:

- Pogosti: omotica, driska in bolečine v trebuhu.

Nekaterim bolnikom so imeli med jemanjem zdravila Onglyza samega ali v kombinaciji naslednje neželene učinke:

- Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti): zaprtost in mehurji na koži (bulozni pemfigoid).

Nekaterim bolnikom se med uporabo zdravila Onglyza samega ali v kombinaciji nekoliko zmanjša število ene vrste belih krvnih celic (limfocitov), kar se pokaže na preiskavi krvi.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Onglyza

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in na škatli poleg oznake Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če je pakiranje poškodovano ali kaže znake, da ga je že kdo odpiral.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Onglyza

- Učinkovina je saksagliptin. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg saksagliptina (v obliki klorida).
- Druge sestavine zdravila so:
 - Jedro tablete: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza (E460i), premreženi natrijev karmelozat (E468), magnezijev stearat.
 - Filmska obloga: polivinilalkohol, makrogol 3350, titanov dioksid (E171), smukec (E553b) in rdeči železov oksid (E172).
 - Barvilo za tisk: šelak, indigotin (E132).

Izgled zdravila Onglyza in vsebina pakiranja

- 5 mg filmsko obložene tablete so rožnate, na obeh straneh izbočene, okrogle. Z modrim barvilom imajo na eni strani natisnjeno "5" in na drugi strani "4215".
- Tablete so na voljo v pretisnih omotih iz aluminijске folije.
- 5 mg tablete so na voljo v pakiranjih po 14, 28, 56 ali 98 filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih omotih, 14, 28, 56 ali 98 filmsko obloženih tablet v neperforiranih koledarskih pretisnih omotih ter 30x1 ali 90x1 filmsko obloženih tablet v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvajalec

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedska

AstraZeneca UK Limited

Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Velika Britanija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.