PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Onglyza 2,5 mg filmom obložene tablete
Onglyza 5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Onglyza 2,5 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 2,5 mg saksagliptina (u obliku saksagliptinklorida).

Onglyza 5 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg saksagliptina (u obliku saksagliptinklorida).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 99 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Onglyza 2,5 mg filmom obložene tablete

Onglyza 2,5 mg tablete su blijedožute do svijetložute, bikonveksne, okrugle filmom obložene tablete, koje imaju plavom tintom otisnutu oznaku „2.5“ s jedne strane i „4214“ s druge strane.

Onglyza 5 mg filmom obložene tablete

Onglyza 5 mg tablete su ružičaste, bikonveksne, okrugle filmom obložene tablete, koje imaju plavom tintom otisnutu oznaku „5“ s jedne strane i „4215“ s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Onglyza je indicirana u odraslih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 kao dodatak dijeti i tjelovježbi za poboljšanje kontrole glikemije:

- kao monoterapija kada primjena metformina nije primjerena zbog nepodnošenja ili kontraindikacija.
- u kombinaciji s ostalim lijekovima za liječenje šećerne bolesti, uključujući inzulin, kada oni ne osiguravaju primjerenu kontrolu glikemije (za dostupne podatke o različitim kombinacijama, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Onglyza je 5 mg jedanput dnevno. Kada se Onglyza primjenjuje u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejom, možda će biti potrebna niža doza inzulina ili sulfonilureje kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Nisu ustanovljene sigurnost i djelotvornost saksagliptina u trojnoj peroralnoj terapiji u kombinaciji s metforminom i tiazolidindionom.

Posebne populacije
Starije osobe (≥ 65 godina)
Ne preporučuje se prilagođavati dozu samo na temelju dobi (vidjeti i dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije ili u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije koji imaju GFR ≥ 45 ml/min.

Dozu treba smanjiti na 2,5 mg jedanput dnevno u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije koji imaju GFR < 45 ml/min i u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Onglyza se ne preporučuje u bolesnika u završnom stadiju bolesti bubrega (engl. *end-stage renal disease,* ESRD) kojima je potrebna hemodijaliza (vidjeti dio 4.4).

Prije početka liječenja, preporučuje se procijeniti bubrežnu funkciju, budući da se doza mora ograničiti na 2,5 mg na temelju bubrežne funkcije, i nakon toga treba povremeno procijeniti bubrežnu funkciju, u skladu s rutinskom skrbi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2). Saksagliptin je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, a ne preporučuje se njegova primjena u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Djelotvornost lijeka Onglyza u djece u dobi od 10 do < 18 godina nije ustanovljena. Stoga se liječenje djece i adolescenata saksagliptinom ne preporučuje. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2. Onglyza se nije ispitivala u djece mlađe od 10 godina.

Način primjene

Tablete se mogu uzimati neovisno o obroku, u bilo koje doba dana. Tablete se ne smiju dijeliti niti rezati.

Propusti li bolesnik dozu lijeka, treba ju uzeti čim se sjeti. Ne smije se uzeti dvostruka doza u istom danu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, ili anamneza ozbiljne reakcije preosjetljivosti, koja uključuje anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok i angioedem na bilo koji inhibitor dipeptidil peptidaze-4 (DPP4) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Onglyza se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 niti za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Onglyza nije zamjena za inzulin u bolesnika kojima je potreban inzulin.

Akutni pankreatitis

Primjena DPP-4 inhibitora povezuje se s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Bolesnike treba informirati o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa: uporni jaki bolovi u abdomenu. Posumnja li se na pankreatitis, treba prestati uzimati lijek Onglyza; ako je akutni pankreatitis potvrđen, lijek Onglyza se ne smije ponovno početi uzimati. Potreban je oprez kod bolesnika s pankreatitisom u povijesti bolesti.

Nakon stavljanja saksagliptina u promet bile su spontano prijavljene nuspojave akutnog pankreatitisa.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika koji imaju GFR < 45 ml/min, preporučena doza je 2,5 mg jedanput dnevno. Primjena saksagliptina se ne preporučuje u bolesnika u završnom stadiju bolesti bubrega kojima je potrebna hemodijaliza. Preporučuje se ocijeniti bubrežnu funkciju prije početka liječenja lijekom Onglyza i nakon toga, u skladu s rutinskom skrbi, povremeno procjenjivati bubrežnu funkciju (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Saksagliptin je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, a ne preporučuje se njegova primjena u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Primjena s lijekovima koji izazivaju hipoglikemiju

Poznato je da sulfonilureje i inzulin izazivaju hipoglikemiju. Stoga će možda biti potrebna niža doza sulfonilureje ili inzulina kako bi se umanjio rizik od hipoglikemije kad se koriste u kombinaciji s lijekom Onglyza.

Reakcije preosjetljivosti

Onglyza se ne smije primjenjivati u bolesnika koji su imali ozbiljnu reakciju preosjetljivosti na neki inhibitor dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4) (vidjeti dio 4.3).

Nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući spontane prijave i klinička ispitivanja, prijavljene su sljedeće nuspojave saksagliptina: ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok i angioedem. Posumnja li se na ozbiljnu reakciju preosjetljivosti na saksagliptin, treba obustaviti primjenu lijeka Onglyza, ispitati druge moguće uzroke nuspojave te uvesti neki drugi lijek za liječenje šećerne bolesti (vidjeti dio 4.8).

Poremećaji kože

U nekliničkim toksikološkim istraživanjima prijavljene su ulcerozne i nekrotične kožne lezije na ekstremitetima majmuna (vidjeti dio 5.3). U kliničkim ispitivanjima nije opažena povećana incidencija kožnih lezija. Zabilježeni su slučajevi osipa nakon stavljanja u promet lijekova iz skupine inhibitora DPP-4. Osip je također zabilježen i kao nuspojava kod primjene lijeka Onglyza (vidjeti dio 4.8). Stoga se u sklopu redovite skrbi bolesnika sa šećernom bolešću preporučuje praćenje promjena na koži poput mjehurića, ulceracija ili osipa.

Bulozni pemfigoid

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet kod primjene inhibitora DPP-4, uključujući saksagliptin, prijavljeni su slučajevi buloznog pemfigoida koji je doveo do hospitalizacije. Kod prijavljenih slučajeva bolesnici su obično odgovorili na topikalno ili sistemsko imunosupresivno liječenje i prekid primjene inhibitora DPP-4. Ukoliko bolesnik tijekom primjene saksagliptina razvije mjehuriće ili erozije na koži te postoji sumnja na bulozni pemfigoid, primjena ovog lijeka mora se prekinuti te se

mora razmotriti upućivanje bolesnika dermatologu zbog postavljanja dijagnoze i prikladnog liječenja (vidjeti dio 4.8).

Zatajenje srca

Iskustvo u bolesnika sa zatajenjem srca NYHA stupnja III-IV i dalje je ograničeno. U ispitivanju SAVOR primijećeno je maleno povećanje stope hospitalizacije zbog zatajenja srca u bolesnika liječenih saksagliptinom u usporedbi s primjenom placeba, iako uzročna povezanost nije ustanovljena (vidjeti dio 5.1). Dodatna analiza nije ukazala na razlikovni učinak između NYHA stupnjeva. Potreban je oprez ako se Onglyza primjenjuje u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za hospitalizaciju zbog zatajenja srca, kao što je anamneza zatajenja srca ili umjereno do teško oštećenje funkcije bubrega. Bolesnike treba savjetovati o karakterističnim simptomima zatajenja srca te da odmah prijave takve simptome.

Artralgija

Nakon stavljanja lijeka u promet, za DPP4 inhibitore prijavljeni su bolovi u zglobovima, koji mogu biti jaki (vidjeti dio 4.8). U bolesnika je došlo do ublažavanja simptoma nakon prekida primjene lijeka, a u nekih je došlo do ponovne pojave simptoma nakon ponovnog uvođenja istog ili nekog drugog DPP4 inhibitora. Nastup simptoma nakon početka liječenja može biti brz ili se oni mogu pojaviti nakon dužih perioda liječenja. Ako u bolesnika dođe do jakih bolova u zglobovima, potrebno je procijeniti nastavak liječenja za pojedinog bolesnika.

Imunokompromitirani bolesnici

Imunokompromitirani bolesnici, kao što su bolesnici s presađenim organom ili dijagnozom sindroma humane imunodeficijencije, nisu bili ispitivani u sklopu kliničkog programa lijeka Onglyza. Stoga djelotvornost i sigurnosni profil saksagliptina u tih bolesnika nisu utvrđeni.

Primjena sa snažnim induktorima CYP3A4

Primjena induktora CYP3A4 poput karbamazepina, deksametazona, fenobarbitala, fenitoina i rifampicina može umanjiti učinak lijeka Onglyza na sniženje glikemije (vidjeti dio 4.5).

Laktoza

Tablete sadrže laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Klinički podaci opisani u nastavku upućuju na nizak rizik od klinički značajnih interakcija prilikom istodobne primijene s drugim lijekovima.

Metabolizam saksagliptina primarno se odvija putem citokroma P450 3A4/5 (CYP3A4/5)

Istodobna primjena saksagliptina s drugim induktorima CYP3A4/5 osim rifampicina (kao što su karbamazepin, deksametazon, fenobarbital i fenitoin) nije ispitivana, i mogla bi dovesti do smanjene koncentracije saksagliptina i povišene koncentracije njegovog glavnog metabolita u plazmi. Kad se saksagliptin primjenjuje istodobno sa potentnim induktorom CYP3A4/5, treba pažljivo procijeniti regulaciju glikemije.

Istodobna primjena saksagliptina s umjerenim inhibitorom CYP3A4/5, diltiazemom, povisila je C_{max} saksagliptina za 63%, a AUC za 2,1 puta, dok su se te vrijednosti za aktivni metabolit smanjile za 44% odnosno 34%.

Istodobna primjena saksagliptina sa potentnim inhibitorom CYP3A4/5, ketokonazolom, povisila je C_{max} saksagliptina za 62%, a AUC za 2,5 puta, dok su se te vrijednosti za aktivni metabolit smanjile za 95% odnosno 88%.

Istodobna primjena saksagliptina s potentnim induktorom CYP3A4/5 rifampicinom smanjila je C_{max} saksagliptina za 53%, a AUC za 76%. Rifampicin nije utjecao na izloženost aktivnom metabolitu ni inhibiciju aktivnostiDPP-4 u plazmi tijekom intervala doziranja (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanjima *in vitro*, saksagliptin i njegov glavni metabolit nisu inhibirali CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4, niti su inducirali CYP1A2, 2B6, 2C9 i 3A4. U ispitivanjima provedenim u zdravih ispitanika primjena metformina, glibenklamida, pioglitazona, digoksina, simvastatina, omeprazola, antacida ili famotidina nije značajno promijenila farmakokinetiku saksagliptina ni njegova glavnog metabolita. Osim toga, saksagliptin nije značajno promijenio farmakokinetiku metformina, glibenklamida, pioglitazona, digoksina, simvastatina, djelatnih sastojaka kombiniranog oralnog kontraceptiva (etinilestradiol i norgestimat), diltiazema ili ketokonazola.

Učinci pušenja, prehrane, biljnih preparata i alkohola na farmakokinetiku saksagliptina nisu posebno ispitivani.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nije ispitivana primjena saksagliptina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost kod primjene visokih doza (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalan rizik za ljude. Onglyza se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako to nije neophodno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se saksagliptin u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se saksagliptin i/ili njegov metabolit izlučuju u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja saksagliptinom uzimajući pritom u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Učinak saksagliptina na plodnost u ljudi nije ispitivan. Opaženi su učinci na plodnost u mužjaka i ženki štakora pri visokim dozama koje su uzrokovale vidljive znakove toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Onglyza zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Kod upravljanja vozilom ili rada na strojevima treba uzeti u obzir da je u ispitivanjima saksagliptina prijavljena omaglica. Osim toga, bolesnike treba upozoriti na rizik od hipoglikemije kada se Onglyza primjenjuje u kombinaciji s drugim antidijabeticima za koje se zna da izazivaju hipoglikemiju (npr. inzulin, sulfonilureje).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave prijavljene u placebom kontroliranim ispitivanjima kod ≥ 5% bolesnika liječenih lijekom Onglyza 5 mg, te češće nego kod bolesnika liječenih placebom su infekcije gornjeg dišnog sustava (7,7%), infekcije mokraćnog sustava (6,8%) i glavobolja (6,5%).

U šest dvostruko slijepih, kontroliranih kliničkih ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti, provedenih kako bi se ispitali učinci saksagliptina na kontrolu glikemije, randomizirano je 4148 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, uključujući 3021 bolesnika liječenog lijekom Onglyza. U randomiziranim, kontroliranim, dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima (uključujući razdoblje tijekom razvoja lijeka i nakon njegova stavljanja u promet) lijekom Onglyza je liječeno više od 17 000 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

U analizi objedinjenih podataka prikupljenih u 1681 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, uključujući 882 bolesnika liječena saksagliptinom u dozi od 5 mg, koji su bili randomizirani u pet dvostruko slijepih, placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti provedenih s ciljem ocjenjivanja učinaka saksagliptina na kontrolu glikemije, ukupna incidencija nuspojava u bolesnika liječenih saksagliptinom u dozi od 5 mg bila je slična onoj s placebom. Prekid liječenja zbog nuspojava bio je češći u bolesnika koji su primali saksagliptin u dozi od 5 mg nego u onih koji su primali placebo (3,3% u usporedbi s 1,8%).

Tablični prikaz nuspojava

U tablici 1 prikazane su nuspojave prijavljene u ≥ 5% bolesnika liječenih saksagliptinom u dozi od 5 mg i češće nego u bolesnika koji su primali placebo, ili one prijavljene u ≥ 2% bolesnika liječenih saksagliptinom u dozi od 5 mg i ≥ 1% češće nego u onih koji su primali placebo u analizi objedinjenih podataka iz pet ispitivanja regulacije glikemije i jednog dodatnog, aktivnim lijekom kontroliranog ispitivanja početne kombinacije s metforminom.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Prikaz učestalosti nuspojava: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) ili nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Tablica 1 Učestalost nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava iz kliničkih ispitivanja i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava **Nuspojava**	**Učestalost nuspojava prema režimu liječenja**				
	monoterapija saksagliptinom	**saksagliptin s metforminom[1]**	**saksagliptin sa sulfonilurejom (glibenklami-dom)**	**saksagliptin s tiazolidindio-nom**	**saksagliptin kao dodatak metforminu plus sulfonilureji**
Infekcije i infestacije					
infekcije gornjeg dijela dišnog sustava	često	često	često	često	
infekcije mokraćnih puteva	često	često	često	često	

gastroenteritis	često	često	često	često	
sinusitis	često	često	često	često	
nazofaringitis		često[2]			
Poremećaji imunološkog sustava					
reakcije preosjetljivo-sti[†‡]	manje često	manje često	manje često	manje često	
anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok[†‡]	rijetko	rijetko	rijetko	rijetko	
Poremećaji metabolizma i prehrane					
hipoglikemija			vrlo često[3]		
dislipidemija			manje često		
hipertrigliceri demija			manje često		
Poremećaji živčanog sustava					
omaglica	često				često
glavobolja	često	često	često	često	
Poremećaji probavnog sustava					
bol u abdomenu[†]	često	često	često	često	
proljev[4]	često	često	često	često	
dispepsija		često			
flatulencija					često
gastritis		često			
mučnina[†]	često	često	često	često	
povraćanje	često	često	često	često	
pankreatitis[†]	manje često	manje često	manje često	manje često	
konstipacija[†]	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					
osip[†]	često	često	često		
dermatitis[†]	manje često	manje često	manje često	manje često	
pruritus[†]	manje često	manje često	manje često	manje često	
urtikarija[†]	manje često	manje često	manje često	manje često	
angioedem[†‡]	rijetko	rijetko	rijetko	rijetko	
bulozni pemfigoid[†]	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva					
Artralgija*		manje često			
mialgija[5]		često			
Poremećaji reproduktiv-nog sustava i dojki					
erektilna disfunkcija		manje često			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene					
umor	često		manje često		često
periferni edem				često	

[1]Uključuje saksagliptin kao dodatak metforminu i početnu kombinaciju s metforminom.
[2]Samo u početnom kombiniranom liječenju.
[3]Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na placebo. Incidencija potvrđene hipoglikemije bila je manje česta za lijek Onglyza 5 mg (0,8%) i za placebo (0,7%).
[4]Učestalost proljeva je bila 4,1% (36/882) u skupini liječenoj saksagliptinom u dozi od 5 mg i 6,1% u u skupini koja je primala placebo.
[5]Kao inicijalna kombinacija s metforminom, mialgija je prijavljena kao manje česta.
†Nuspojave su prepoznate kroz praćenje nakon stavljanja lijeka u promet.
‡Vidjeti dijelove 4.3 i 4.4
* Prijavljena također i tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Rezultati ispitivanja SAVOR

U ispitivanju SAVOR sudjelovalo je 8240 bolesnika liječenih lijekom Onglyza u dozi od 5 mg ili 2,5 mg jedanput dnevno te 8173 bolesnika koja su primala placebo. Ukupna incidencija nuspojava u bolesnika liječenih lijekom Onglyza u tom ispitivanju bila je slična onoj primijećenoj u bolesnika koji su primali placebo (72,5% naspram 72,2%).

U populaciji koju se namjeravalo liječiti incidencija događaja prosuđenih kao pankreatitis iznosila je 0,3% i u bolesnika liječenih lijekom Onglyza i u onih koji su primali placebo.

Incidencija reakcija preosjetljivosti iznosila je 1,1% i u bolesnika liječenih lijekom Onglyza i u onih koji su primali placebo.

Ukupna incidencija prijavljene hipoglikemije (zabilježene u dnevnicima bolesnika) iznosila je 17,1% u ispitanika liječenih lijekom Onglyza te 14,8% u bolesnika koji su primali placebo. Postotak ispitanika s prijavljenim događajima teške hipoglikemije (definira se kao događaj koji zahtjeva pomoć druge osobe) tijekom liječenja bio je veći u skupini koja je primala saksagliptin nego u onoj koja je primala placebo (2,1% naspram 1,6%). Povećan rizik od ukupne hipoglikemije i teške hipoglikemije primijećen u skupini liječenoj saksagliptinom prvenstveno je zabilježen u ispitanika koji su na početku ispitivanja bili liječeni sulfonilurejom, ali ne i u bolesnika koji su na početku ispitivanja primali monoterapiju inzulinom ili metforminom. Povećan rizik od ukupne i teške hipoglikemije prvenstveno je primijećen u ispitanika koji su na početku ispitivanja imali A1C od < 7%.

Smanjen broj limfocita prijavljen je u 0,5% bolesnika liječenih lijekom Onglyza te u 0,4% bolesnika koji su primali placebo.

Stopa hospitalizacije zbog zatajenja srca bila je veća u skupini liječenoj saksagliptinom (3,5%) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (2,8%), s nominalnom statističkom značajnošću u korist placeba [HR = 1,27; (95% CI 1,07; 1,51); P = 0,007]. Vidjeti i dio 5.1.

Opis odabranih nuspojava

Hipoglikemija
Nuspojave hipoglikemije temeljile su se na svim prijavama hipoglikemije; nije bilo potrebno istodobno mjerenje glukoze.

Kad se davao kao dodatak kombiniranoj terapiji metforminom i sulfonilurejom, ukupna incidencija prijavljene hipoglikemije bila je 10,1% za Onglyza 5 mg i 6,3% za placebo.

Kad se davao kao dodatak inzulinu (sa ili bez metformina), ukupna incidencija prijavljene hipoglikemije bila je 18,4% za Onglyza 5 mg i 19,9% za placebo.

Pretrage
U kliničkim ispitivanjima, incidencija štetnih događaja prema laboratorijskim nalazima u bolesnika liječenih saksagliptinom u dozi od 5 mg bila je slična onoj u bolesnika koji su primali placebo. Opaženo je malo smanjenje apsolutnog broja limfocita. Analiza objedinjenih podataka iz placebom kontroliranih ispitivanja pokazala je prosječno smanjenje od približno 100 stanica/µl, u odnosu na placebo, od početne srednje vrijednosti apsolutnog broja limfocita od približno 2200 stanica/µl. Srednja vrijednost apsolutnog broja limfocita ostala je stabilna uz primjenu dnevne doze lijeka tijekom razdoblja do 102 tjedna. Smanjenje broja limfocita nije bilo povezano s klinički relevantnim nuspojavama. Klinički značaj ovog smanjenja broja limfocita u odnosu na placebo nije poznat.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Pokazalo se da Onglyza nije imala klinički značajnog učinka na QTc-interval ili brzinu otkucaja srca kad se primjenjuje peroralno u dozi do 400 mg dnevno tijekom 2 tjedna (80 puta više od preporučene doze). U slučaju predoziranja potrebno je uvesti odgovarajuće potporno liječenje u skladu s kliničkim statusom bolesnika. Saksagliptin i njegov glavni metabolit mogu se ukloniti hemodijalizom (23% doze tijekom 4 sata).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, inhibitori dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4), ATK oznaka: A10BH03.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Saksagliptin je potentni (Ki: 1,3 nm), selektivni, reverzibilni, kompetitivni inhibitor enzima DPP-4. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, primjena saksagliptina dovela je do inhibicije aktivnosti enzima DPP-4 tijekom razdoblja od 24 sata. Nakon oralnog opterećenja glukozom ova je inhibicija DPP-4

uzrokovala dvostruki do trostruki porast razina aktivnih hormona inkretina u cirkulaciji uključujući sličan glukagonu peptid-1 (engl. *glucagon-like peptide 1,* GLP-1) i inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozi (engl. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide,* GIP), sniženje koncentracija glukagona i pojačan odgovor o glukozi ovisnih beta-stanica, što je rezultiralo povišenjem koncentracije inzulina i C-peptida. Povećano lučenje inzulina iz beta-stanica gušterače i smanjeno lučenje glukagona iz alfa-stanica gušterače bilo je povezano s nižim koncentracijama glukoze natašte te smanjenim amplitudama glukoze nakon oralnog opterećenja glukozom ili obroka. Saksagliptin poboljšava regulaciju glikemije smanjenjem koncentracije glukoze natašte i nakon obroka u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U randomiziranim, kontroliranim, dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima (uključujući razdoblje tijekom razvoja lijeka i nakon njegova stavljanja u promet) saksagliptinom je liječeno više od 17 000 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Kontrola glikemije
Ukupno je 4148 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, uključujući 3021 bolesnika liječenih saksagliptinom, bilo randomizirano u šest dvostruko slijepih, kontroliranih kliničkih ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti primjene provedenih radi procjene učinka saksagliptina na kontrolu glikemije. Liječenje saksagliptinom u dozi od 5 mg jedanput dnevno dovelo je do klinički relevantnih i statistički značajnih poboljšanja vrijednosti hemoglobina A1c (HbA1c), glukoze u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose,* FPG) te glukoze nakon obroka (engl. *postprandial glucose,* PPG) u usporedbi s placebom, bilo da je primijenjen u monoterapiji, u kombinaciji s metforminom (početna terapija ili dodatak terapiji), u kombinaciji sa sulfonilurejom i u kombinaciji s tiazolidindionom (vidjeti tablicu 2). Nije bilo vidljive promjene u tjelesnoj težini povezane s primjenom saksagliptina. Smanjenje vrijednosti HbA1c opaženo je u svim podskupinama po spolu, dobi, rasi i početnom indeksu tjelesne mase (BMI). Viša početna vrijednost HbA1c bila je povezana s većom korigiranom srednjom vrijednošću promjene u odnosu na početne vrijednosti prilikom primjene saksagliptina.

Saksagliptin kao monoterapija
Provedena su dva dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u trajanju od 24-tjedna radi procjene djelotvornosti i sigurnosti saksagliptina kod primjene u monoterapiji u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. U oba ispitivanja, primjena saksagliptina jedanput dnevno dovela je do značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c (vidjeti tablicu 3). Rezultati tih ispitivanja potvrđeni su dvama naknadnim 24-tjednim regionalnim (azijskim) ispitivanjima monoterapije, u kojima se saksagliptin u dozi od 5 mg uspoređivao s placebom.

Saksagliptin kao dodatak terapiji metforminom
Placebom kontrolirano ispitivanje primjene saksagliptina kao dodatka terapiji metforminom u trajanju od 24-tjedna provedeno je radi procjene djelotvornosti i sigurnosti primjene saksagliptina u kombinaciji s metforminom u bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije (HbA1c 7% – 10%) koji su se liječili samo metforminom. Saksagliptin (n=186) je doveo do značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c, FPG-a i PPG-a u usporedbi s placebom (n=175). Poboljšane vrijednosti HbA1c, PPG-a i FPG-a nakon liječenja saksagliptinom u dozi od 5 mg i metforminom održale su se do 102. tjedna. Promjena vrijednosti HbA1c kod primjene saksagliptina u dozi od 5 mg i metformina (n=31) u usporedbi s primjenom placeba i metformina (n=15) iznosila je -0,8% u 102. tjednu.

Saksagliptin kao dodatak terapiji metforminom u usporedbi sa sulfonilurejom kao dodatkom terapiji metforminom
Ispitivanje u trajanju od 52 tjedna provedeno je radi procjene djelotvornosti i sigurnosti primjene saksagliptina u dozi od 5 mg u kombinaciji s metforminom (428 bolesnika) u usporedbi s primjenom sulfonilureje (glipizid, 5 mg titrirano prema potrebi do 20 mg, prosječna doza iznosila je 15 mg) u kombinaciji s metforminom (430 bolesnika) u 858 bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije (HbA1c 6,5% – 10%) koji su se liječili samo metforminom. Srednja vrijednost doze metformina u svakoj terapijskoj skupini bila je oko 1900 mg. U analizama podataka bolesnika koji su završili liječenje prema planu ispitivanja, nakon 52 tjedna, saksagliptin i glipizid skupine imale su slično

srednje smanjenje vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost (-0,7% nasuprot -0,8%; u obje je skupine srednja početna vrijednost HbA1c bila 7,5%). Analiza podataka bolesnika predviđenih za liječenje pokazala je konzistentne rezultate. Smanjenje FPG-a bilo je nešto manje u skupini liječenoj saksagliptinom, a bilo je i više prekida u terapiji (3,5% naspram 1,2%) zbog smanjene djelotvornosti temeljeno na FPG kriteriju za vrijeme prvih 24 tjedna ispitivanja. Primjena saksagliptina rezultirala je i značajno manjim udjelom bolesnika s hipoglikemijama, 3% (19 događaja u 13 bolesnika) nasuprot 36,3% (750 događaja u 56 bolesnika) kod glipizida. U bolesnika liječenih saksagliptinom zabilježeno je značajno smanjenje početne tjelesne težine u usporedbi s povećanjem tjelesne težine u bolesnika koji su primali glipizid (-1,1 kg naspram +1,1 kg).

Saksagliptin kao dodatak terapiji metforminom u usporedbi sa sitagliptinom kao dodatkom terapiji metforminom
Ispitivanje u trajanju od 18 tjedana provedeno je radi procjene djelotvornosti i sigurnosti primjene saksagliptina u dozi od 5 mg u kombinaciji s metforminom (403 bolesnika) u usporedbi sa sitagliptinom u dozi od 100 mg u kombinaciji s metforminom (398 bolesnika) u 801 bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije koji su se liječili samo metforminom. U analizama podataka bolesnika koji su završili liječenje prema planu ispitivanja i u potpunom skupu podataka za analizu, saksagliptin nije bio inferioran u usporedbi sa sitagliptinom u srednjem smanjenju vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost nakon 18 tjedana liječenja. Smanjenja vrijednosti HbA1c u odnosu na početne vrijednosti za saksagliptin i sitagliptin u primarnim analizama podataka bolesnika koji su završili liječenje prema planu ispitivanja iznosile su -0,5% (srednja vrijednost i medijan) odnosno -0,6% (srednja vrijednost i medijan). Prema potvrdnom potpunom skupu podataka za analizu, srednja vrijednost smanjenja iznosila je -0,4% i -0,6% za saksagliptin odnosno sitagliptin sa medijanom smanjenja od -0,5% za obje skupine.

Saksagliptin u kombinaciji s metforminom kao početna terapija
Ispitivanje u trajanju od 24 tjedna provedeno je radi procjene djelotvornosti i sigurnosti primjene saksagliptina u dozi od 5 mg u kombinaciji s metforminom kao početne kombinirane terapije u bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije (HbA1c 8% – 12%) koji se prethodno nisu liječili. Početna terapija kombinacijom saksagliptina u dozi od 5 mg i metformina (n=306) dovela je do značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c, FPG-a i PPG-a u usporedbi s primjenom samo saksagliptina (n=317) ili metformina (n=313) kao inicijalnom terapijom. Smanjenja vrijednosti HbA1c do 24. tjedna u odnosu na početne vrijednosti opažena su u svim podskupinama koje su se formirale na temelju početnih vrijednosti HbA1c, pri čemu je smanjenje bilo veće u bolesnika s početnom vrijednošću HbA1c ≥ 10% (vidjeti tablicu 3). Poboljšane vrijednosti HbA1c, PPG-a i FPG-a nakon početnog liječenja saksagliptinom u dozi od 5 mg i metforminom održale su se do 76. tjedna. Promjena vrijednosti HbA1c kod primjene saksagliptina u dozi od 5 mg i metformina (n=177) u usporedbi s primjenom placeba i metformina (n=147) iznosila je -0,5% u 76. tjednu.

Saksagliptin kao dodatak terapiji glibenklamidom
Placebom kontrolirano ispitivanje saksagliptina u trajanju od 24 tjedna provedeno je radi procjene djelotvornosti i sigurnosti primjene saksagliptina u kombinaciji s glibenklamidom u bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije (HbA1c 7,5% – 10%) pri uključenju u ispitivanje uz primjenu submaksimalne doze samo glibenklamida. Saksagliptin u kombinaciji s fiksnom, srednje visokom dozom sulfonilureje (glibenklamid u dozi od 7,5 mg) uspoređivao se s glibenklamidom čija doza se titracijski povećavala (u približno 92% bolesnika u skupini koja je primala placebo i glibenklamid doza se titracijski povećavala do konačne ukupne dnevne doze od 15 mg). Saksagliptin (n=250) je doveo do značajnih poboljšanja vrijednosti HbA1c, FPG-a i PPG-a u usporedbi s glibenklamidom titriranim na višu dozu (n=264). Poboljšane vrijednosti HbA1c i PPG-a nakon liječenja saksagliptinom u dozi od 5 mg održale su se do 76. tjedna. Promjena vrijednosti HbA1c kod primjene saksagliptina u dozi od 5 mg (n=56) u usporedbi s primjenom glibenklamida titriranog na višu dozu i placeba (n=27) iznosila je -0,7% u 76. tjednu.

Saksagliptin kao dodatak kombiniranoj terapiji s inzulinom (s metforminom ili bez metformina)
Ukupno je 455 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 sudjelovalo u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna koje je provedeno radi procjene djelotvornosti i sigurnosti primjene saksagliptina u kombinaciji sa stabilnom dozom inzulina (srednja

vrijednost početne doze: 54,2 jedinice) u bolesnika koji su imali neadekvatnu kontrolu glikemije (HbA1c ≥ 7,5% i ≤ 11%) na terapiji samo inzulinom (n=141) ili inzulinom u kombinaciji sa stabilnom dozom metformina (n=314). Saksagliptin u dozi od 5 mg kao dodatak inzulinu s metforminom ili bez metformina doveo je do značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c i PPG-a nakon 24 tjedna u usporedbi s placebom kao dodatkom inzulinu s metforminom ili bez metformina. Slično smanjenje vrijednosti HbA1c u odnosu na placebo bilo je postignuto u bolesnika koji su primali saksagliptin u dozi od 5 mg kao dodatak inzulinu bez obzira na primjenu metformina (-0,4% za obje podskupine). Poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti HbA1c održalo se u skupini koja je primala saksagliptin kao dodatak inzulinu u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo kao dodatak inzulinu s metforminom ili bez metformina sve do 52. tjedna. Promjena vrijednosti HbA1c u skupini koja je uzimala saksagliptin (n=244) u odnosu na placebo (n=124) iznosila je -0,4% u 52. tjednu.

Saksagliptin kao dodatak terapiji tiazolidindionom
Placebom kontrolirano ispitivanje u trajanju od 24 tjedna provedeno je radi procjene djelotvornosti i sigurnosti primjene saksagliptina u kombinaciji s tiazolidindionom (TZD) u bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije (HbA1c 7% – 10,5%) koji su uzimali samo tiazolidindion. Saksagliptin (n=183) je doveo do značajnih poboljšanja vrijednosti HbA1c, FPG-a i PPG-a u usporedbi s placebom (n=180). Poboljšane vrijednosti HbA1c, PPG-a i FPG-a nakon terapije saksagliptinom u dozi od 5 mg održale su se do 76. tjedna. Promjena vrijednosti HbA1c kod primjene saksagliptina u dozi od 5 mg (n=82) u usporedbi s primjenom placeba i TZD-a (n=53) iznosila je -0,9% u 76. tjednu.

Saksagliptin kao dodatak kombiniranoj terapiji metforminom i sulfonilurejom
Ukupno je 257 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 sudjelovalo u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna, koje je provedeno radi procjene djelotvornosti i sigurnosti primjene saksagliptina (5 mg jedanput dnevno) u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom (SU) u bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije (HbA1c ≥ 7 % i ≤ 10%). Saksagliptin (n=127) je doveo do značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c i PPG-a u usporedbi s placebom (n=128). Promjena vrijednosti HbA1c kod primjene saksagliptina u usporedbi s primjenom placeba iznosila je -0,7% u 24. tjednu.

Saksagliptin kao dodatak terapiji dapagliflozinom plus metforminom
Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u trajanju od 24 tjedna provedeno u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 usporedilo je primjenu saksagliptina u dozi od 5 mg s primjenom placeba kao dodatka terapiji u osoba s vrijednošću HbA1c 7 – 10,5% liječenih dapagliflozinom (inhibitorom SGLT2) i metforminom. Bolesnici koji su završili inicijalni period ispitivanja od 24 tjedna, bili su prikladni za uključivanje u kontrolirani nastavak dugoročnog ispitivanja od 28 tjedana (52 tjedna).

Osobe liječene saksagliptinom kao dodatkom terapiji dapagliflozinom i metforminom (n=153) postigli su statistički značajno (p-vrijednost < 0,0001) veće sniženje vrijednosti HbA1c u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo kao dodatak terapiji dapagliflozinom i metforminom (n=162) u 24. tjednu (vidjeti tablicu 2). Učinak na vrijednost HbA1c zapažen u 24. tjednu održan je i u 52. tjednu. Sigurnosni profil saksagliptina kao dodatka dapagliflozinu plus metforminu u dugoročnom liječenju, u skladu je sa onim zapaženim u periodu liječenja od 24 tjedna u ovom ispitivanju i u ispitivanju u kojem su saksagliptin i dapagliflozin dani istodobno kao dodatak terapiji u bolesnika liječenih metforminom (opisano u nastavku).

Udio bolesnika koji su postigli vrijednost HbA1c < 7%
Udio bolesnika koji su postigli vrijednost HbA1c < 7% u 24. tjednu bio je viši u skupini koje je primala saksagliptin u dozi od 5 mg plus dapagliflozin plus metformin 35,3% (95% CI [28,2, 42,4]) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo plus dapagliflozin plus metformin 23,1% (95% CI [16,9, 29,3]). Učinak na vrijednost HbA1c zapažen u 24. tjednu održan je i u 52. tjednu.

Tablica 2 Ključni rezultati placebom kontroliranih ispitivanja djelotvornosti lijeka Onglyza u dozi od 5 mg dnevno kao monoterapija i kao dodatak kombiniranoj terapiji

	Srednja početna vrijednost HbA1c (%)	Srednja vrijednost promjene[2] od početne vrijednosti HbA1c (%) u 24. tjednu	Placebom korigirana srednja vrijednost promjene vrijednosti HbA1c (%) u 24. tjednu (95% CI)
ISPITIVANJA MONOTERAPIJE			
• Ispitivanje CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9; -0,4)[3]
• Ispitivanje CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (ujutro)	-0,4 (-0,7; -0,1)[4]
(n=70)	7,9	-0,6 (navečer)	-0,4 (-0,6; -0,1)[5]
ISPITIVANJA DODATKA TERAPIJI/ KOMBINIRANA TERAPIJA			
• Ispitivanje CV181014: dodatak metforminu (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6)[3]
• Ispitivanje CV181040: dodatak SU[1] (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9, -0,6)[3]
• Ispitivanje D1680L00006: dodatak metforminu i SU (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9, -0,5)[3]
• Ispitivanje CV181013: dodatak TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8; -0,4)[3]
• Ispitivanje CV181039: početna kombinacija s metforminom[6]			
Ukupna populacija (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4)[7]
Početna vrijednost HbA1c ≥ 10% stratum	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3)[8]
(n=107)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5, -0,2)[9]
• Ispitivanje CV181168: sekvencijski dodatak dapagliflozinu + metforminu (n=315)			
• Ispitivanje CV181057: dodatak inzulinu (+/-metformin)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2)[3]
Ukupna populacija (n=300)			

n= broj randomiziranih bolesnika (primarna analiza djelotvornosti prema namjeri liječenja) sa dostupnim podacima.
[1] U placebo skupini, doza glibenklamida od 7,5 mg titrirana je na višu dozu sve do ukupne dnevne doze od 15 mg.
[2] Prilagođena srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost prilagođena za početnu vrijednost (ANCOVA).
[3] p<0,0001 u usporedbi s placebom.
[4] p<0,0059 u usporedbi s placebom.
[5] p<0,0157 u usporedbi s placebom.
[6] Doza metformina titrirana je od 500 mg na dozu od 2000 mg dnevno, ovisno o podnošljivosti.
[7] Srednja vrijednost promjene vrijednosti HbA1c odnosi se na razliku između skupine koja je primala saksagliptin+metformin i skupine koja je primala samo metformin (p<0,0001).
[8] Srednja vrijednost promjene vrijednosti HbA1c odnosi se na razliku između skupine koja je primala saksagliptin+metformin i skupine koja je primala samo metformin.
[9] Srednja vrijednost promjene vrijednosti HbA1c odnosi se na razliku između skupine koja je primala saksagliptin+dapagliflozin+metformin i skupine koja je primala dapagliflozin+metformin (p<0,0001).

Saksagliptin i dapagliflozin kao dodatak terapiji metforminom

Ukupno je 534 odraslih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i neprimjerenom kontrolom glikemije, koji su primali samo metformin (HbA1c 8% – 12%) sudjelovalo u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju kontroliranom aktivnim komparatorom u trajanju od 24 tjedna kako bi se usporedila kombinacija saksagliptina i dapagliflozina istodobno pridodanih metforminu, sa saksagliptinom ili dapagliflozinom pridodanim metforminu. Bolesnici su randomizirani u jednu od tri dvostruko slijepe skupine u kojoj su primali saksagliptin u dozi od 5 mg i dapagliflozin u dozi od 10 mg pridodane metforminu, saksagliptin u dozi od 5 mg i placebo pridodane metforminu ili dapagliflozin u dozi od 10 mg i placebo pridodane metforminu.

Skupina koja je primala saksagliptin i dapagliflozin postigla je značajno veće sniženje vrijednosti HbA1c u usporedbi sa skupinom koja je primala saksagliptin ili sa skupinom koja je primala dapagliflozin u 24. tjednu (vidjeti tablicu 3.).

Tablica 3 HbA1c u 24. tjednu u ispitivanju kontroliranom aktivnim lijekom koje je uspoređivalo kombinaciju saksagliptina i dapagliflozina istodobno pridodanu metforminu, sa ili saksagliptinom ili dapagliflozinom pridodanim metforminu

Parametar djelotvornosti	**Saksagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179**[2]	**Saksagliptin 5 mg + metformin N=176**[2]	**Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179**[2]
HbA1c (%) u 24. tjednu[1]			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,93	9,03	8,87
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost[3]) (95% interval pouzdanosti [CI])	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Razlika u odnosu na saksagliptin + metformin (prilagođena srednja vrijednost[3]) (95% CI)	-0,59[4] (-0,81; -0,37)	-	-
Razlika u odnosu na dapagliflozin + metformin (prilagođena srednja vrijednost[3]) (95% CI)	-0,27[5] (-0,48; -0,05)	-	-

[1] LRM (engl. *Longitudinal repeated measures*): analiza longitudinalnih podataka ponovljenih mjerenja (koristeći vrijednosti prije potrebe za hitnom terapijom hiperglikemije)
[2] Randomizirani i liječeni bolesnici kod kojih je mjerena djelotvornost na početku ispitivanja te barem još jednom nakon početka ispitivanja.
[3] Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrijednost
[4] p-vrijednost < 0,0001
[5] p-vrijednost = 0,0166

Udio bolesnika koji su postigli vrijednost HbA1c < 7%
U skupini koja je primala kombinaciju saksagliptina i dapagliflozina, 41,4% (95% CI [34,5; 48,2]) bolesnika postiglo je HbA1c vrijednosti manje od 7% u usporedbi sa 18,3% (95% CI [13,0; 23,5]) bolesnika iz skupine koja je primala saksagliptin i 22,2% (95% CI [16,1; 28,3]) bolesnika iz skupine koja je primala dapagliflozin.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u trajanju od 12 tjedana provedeno je radi procjene terapijskog učinka primjene saksagliptina u dozi od 2,5 mg jedanput dnevno u odnosu na placebo u 170 bolesnika (85 bolesnika na saksagliptinu i 85 bolesnika na placebu) sa šećernom bolešću tipa 2 (HbA1c 7,0% – 11%) i oštećenom bubrežnom funkcijom (umjereno [n=90], teško [n=41] ili ESRD [n=39]). U ovom se ispitivanju 98,2% bolesnika liječilo drugim antihiperglikemicima (75,3% inzulinom i 31,2% oralnim antihiperglikemicima; neki bolesnici su primali oboje). Saksagliptin je značajno smanjio vrijednost HbA1c u usporedbi s placebom; promjena vrijednosti HbA1c kod primjene saksagliptina iznosila je -0,9% u 12. tjednu (promjena vrijednosti HbA1c od -0,4% za placebo). Poboljšane vrijednosti HbA1c nakon liječenja saksagliptinom u dozi od 2,5 mg održale su se do 52. tjedna, međutim, malen je broj bolesnika završio 52 tjedna ispitivanja bez prilagodbe drugih antihiperglikemijskih lijekova (26 ispitanika u skupini koja je primala saksagliptin nasuprot 34 ispitanika u placebo skupini). Incidencija potvrđenih hipoglikemijskih epizoda bila je nešto veća u skupini koja je primala saksagliptin (9,4%) nego u placebo skupini (4,7%), premda nije bilo razlike u broju ispitanika s bilo kojim hipoglikemijskim događajem između te dvije terapijske skupine. Nije bilo štetnog učinka na bubrežnu funkciju na temelju procijenjene brzine glomerularne filtracije ili klirensa kreatinina u 12. i 52. tjednu.

Ispitivanje ocjene vaskularnih ishoda uz primjenu saksagliptina u bolesnika sa šećernom bolešću – trombolize u infarktu miokarda (SAVOR)

SAVOR je bilo ispitivanje kardiovaskularnih ishoda provedeno u 16 492 bolesnika s vrijednostima HbA1c od ≥ 6,5% i < 12% (12 959 bolesnika s potvrđenom kardiovaskularnom bolešću; 3533 bolesnika koji su samo imali višestruke faktora rizika), koji su bili randomizirani na saksagliptin (N=8280) ili placebo (8212) kao dodatak regionalnom standardnom liječenju za HbA1c i kardiovaskularne faktore rizika. Ispitivana populacija uključivala je osobe u dobi od ≥ 65 godina (n=8561) i ≥ 75 godina (n=2330) s normalnom ili blago oštećenom bubrežnom funkcijom (n=13 916), kao i one s umjereno (n=2240) ili teško (n=336) oštećenom bubrežnom funkcijom.

Primarna mjera ishoda sigurnosti (neinferiornost) i djelotvornosti (superiornost) bila je kompozitna mjera ishoda koju je činilo vrijeme do prve pojave bilo kojeg od sljedećih velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (engl. *major adverse cardiac events*, MACE): kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili ishemijski moždani udar bez smrtnog ishoda.
Nakon srednjeg razdoblja praćenja od 2 godine, ispitivanje je postiglo primarnu mjeru ishoda sigurnosti, dokazujući da saksagliptin kao dodatak trenutnom osnovnom liječenju ne povećava kardiovaskularni rizik u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u usporedbi s placebom.

Nije primijećena korist s obzirom na pojavu MACE ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Tablica 4 Primarne i sekundarne kliničke mjere ishoda prema skupini bolesnika u ispitivanju SAVOR*

Mjera ishoda	saksagliptin (N=8280)		placebo (N=8212)		Omjer hazarda (95% CI)†
	Ispitanici s događajima n (%)	Stopa događaja na 100 bolesnik-godina	Ispitanici s događajima n (%)	Stopa događaja na 100 bolesnik-godina	
Primarna kompozitna mjera ishoda: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89; 1,12)‡,§,#
Sekundarna kompozitna mjera ishoda: MACE plus povezani događaji	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11)¶
Smrt zbog bilo kojeg uzroka	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27)¶

* Populacija koju se namjeravalo liječiti
† Omjer hazarda prilagođen za kategoriju bubrežne funkcije na početku ispitivanja i kategoriju rizika od kardiovaskularne bolesti na početku ispitivanja.
‡ p-vrijednost <0,001 za neinferiornost (na temelju HR <1,3) u usporedbi s placebom.
§ p- vrijednost = 0,99 za superiornost (na temelju HR <1,0) u usporedbi s placebom.
# Događaji su se postojano kumulirali tijekom vremena, a stope događaja za lijek Onglyza i placebo nisu značajno odstupale tijekom vremena.
¶ Značajnost nije ispitana.

Stopa jedne komponente sekundarne kompozitne mjere ishoda – hospitalizacije zbog zatajenja srca – bila je veća u skupini liječenoj saksagliptinom (3,5%) nego u onoj koja je primala placebo (2,8%), s nominalnom statističkom značajnošću u korist placeba [HR = 1,27; (95% CI 1,07; 1,51); p = 0,007]. Nisu se mogli definitivno odrediti klinički značajni faktori prediktivni za povećan relativan rizik uz liječenje saksagliptinom. Ispitanike u kojih postoji povećan rizik od hospitalizacije zbog zatajenja srca, neovisno o dodijeljenome liječenju, moguće je odrediti prema poznatim faktorima rizika za zatajenje srca, poput zatajenja srca u anamnezi ili oštećenja bubrežne funkcije na početku ispitivanja. Međutim, u bolesnika sa zatajenjem srca u anamnezi ili oštećenjem bubrežne funkcije na početku ispitivanja koji

su primali saksagliptin nije postojao povećan rizik u odnosu na placebo s obzirom na primarnu ili sekundarnu kompozitnu mjeru ishoda ili smrt zbog bilo kojeg uzroka.

Stopa drugog sekundarnog ishoda, smrti zbog bilo kojeg uzroka, bila je 5,1% u skupini liječenoj saksagliptinom i 4,6% u skupini liječenoj placebom (vidjeti tablicu 4). Kardiovaskularna smrt bila je podjednaka u obje skupine. Postojala je brojčana nejednakost u nekardiovaskularnim smrtnim ishodima, s više događaja u skupini liječenoj saksagliptinom (1,8%) nego u skupini liječenoj placebom (1,4%) [HR = 1,27; (95% CI 1,00; 1,62); p = 0,051].

U eksploracijskoj je analizi A1C bio niži uz primjenu saksagliptina nego uz primjenu placeba.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju provedenom u pedijatrijskih bolesnika, bolesnici u dobi od 10 do < 18 godina s neodgovarajućom kontrolom šećerne bolesti tipa 2 randomizirani su za primanje saksagliptina (88 bolesnika) ili placeba (76 bolesnika) kao dodatka metforminu, inzulinu ili kombinaciji metformina i inzulina. U tom 26-tjednom, placebom kontroliranom, dvostruko slijepom, randomiziranom kliničkom ispitivanju s 26-tjednim produžetkom radi praćenja sigurnosti primjene, bolesnici su nakon uvodnog razdoblja primali saksagliptin u dozi od 2,5 mg (uz mogućnost povećanja doze na 5 mg) ili placebo jedanput dnevno. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je promjena vrijednosti HbA1c od početka ispitivanja do 26. tjedna liječenja. Razlika između liječenja i placeba nije bila statistički značajna [-0,44% (95% CI: -0,93; 0,05)]. Sigurnosni profil bio je sličan onomu opaženom u odrasloj populaciji liječenoj saksagliptinom.

Starija populacija

U ispitivanju SAVOR su djelotvornost i sigurnost u podskupinama bolesnika starijih od 65 godina i starijih od 75 godina bile u skladu s onima zabilježenima u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji.

GENERATION je bilo 52-tjedno ispitivanje kontrole glikemije provedeno u 720 starijih bolesnika, čija je srednja vrijednost dobi iznosila 72,6 godina; 433 ispitanika (60,1%) bila su u dobi od < 75 godina, a njih 287 (39,9%) u dobi od ≥ 75 godina. Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji su postigli vrijednost HbA1c od < 7% bez potvrđene ili teške hipoglikemije. Naizgled nije bilo razlike u postotku bolesnika koji su odgovorili na liječenje: primarnu mjeru ishoda postiglo je 37,9% bolesnika koji su primali saksagliptin te 38,2% bolesnika koji su primali glimepirid. Ciljnu vrijednost HbA1c od 7,0% postigao je manji udio bolesnika u skupini liječenoj saksagliptinom (44,7%) nego u skupini koja je primala glimepirid (54,7%). Potvrđene ili teške događaje hipoglikemije imao je manji udio bolesnika u skupini liječenoj saksagliptinom (1,1%) u usporedbi sa skupinom koja je primala glimepirid (15,3%).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika saksagliptina i njegova glavnog metabolita u zdravih ispitanika bila je slična onoj u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Apsorpcija

Saksagliptin se brzo apsorbirao nakon peroralne primjene natašte, pri čemu su vršne koncentracije saksagliptina u plazmi (C_{max}) postignute za 2 sata, a njegova glavnog metabolita za 4 sata (T_{max}). Vrijednosti C_{max} i AUC-a saksagliptina i njegova glavnog metabolita povisile su se proporcionalno povišenju doze saksagliptina, a ta proporcionalnost dozi bila je primijećena za doze do 400 mg. Nakon jednokratne peroralno primijenjene doze saksagliptina od 5 mg u zdravih ispitanika, prosječan AUC saksagliptina u plazmi iznosio je 78 ng·h/ml, a njegovog glavnog metabolita 214 ng·h/ml. Odgovarajuće plazmatske vrijednosti C_{max} iznosile su 24 ng/ml za saksagliptin i 47 ng/ml za njegov glavni metabolit. Intraindividualni koeficijenti varijacije za C_{max} i AUC saksagliptina bili su manji od 12%.

Inhibicija plazmatske DPP-4 aktivnosti saksagliptinom tijekom najmanje 24 sata nakon peroralne primjene posljedica je visoke potentnosti, visokog afiniteta i produženog vezivanja saksagliptina za aktivno mjesto.

Interakcija s hranom

Hrana ima relativno skroman učinak na farmakokinetiku saksagliptina u zdravih ispitanika. Primjena s hranom (punomasnim obrokom) nije promijenila C_{max} saksagliptina, dok se njegov AUC povećao za 27% u usporedbi sa stanjem natašte. Vrijeme potrebno da saksagliptin postigne C_{max} (T_{max}) produljilo se za približno 0,5 sati kod primjene s hranom u usporedbi sa stanjem natašte. Ove se promjene nisu smatrale klinički značajnima.

Distribucija

In vitro vezanje saksagliptina i njegovog glavnog metabolita za proteine u ljudskom serumu je zanemarivo. Stoga se ne očekuje da bi promjene razine proteina u krvi u raznim bolestima (primjerice oštećenja funkcije bubrega ili jetre) mogle promijeniti distribuciju saksagliptina.

Biotransformacija

Biotransformacija saksagliptina primarno se odvija putem citokroma P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Glavni metabolit saksagliptina također je selektivan, reverzibilan, kompetitivan inhibitor DPP-4, dvostruko manje potentan od saksagliptina.

Eliminacija

Prosječan krajnji poluvijek ($t_{½}$) saksagliptina u plazmi iznosi 2,5 sati, a njegova glavnog metabolita 3,1 sat, dok je srednja vrijednost $t_{½}$ za inhibiciju DPP-4 u plazmi iznosila 26,9 sati. Saksagliptin se eliminira i putem bubrega i putem jetre. Nakon jednokratne doze od 50 mg ^{14}C-saksagliptina, 24% se izlučilo urinom u obliku saksagliptina, 36% u obliku njegova glavnog metabolita, a 75% kao ukupna radioaktivnosti. Prosječni bubrežni klirens saksagliptina (~230 ml/min) bio je veći od prosječne procijenjene brzine glomerularne filtracije (~120 ml/min), ukazujući na donekle aktivno izlučivanje putem bubrega. Vrijednosti bubrežnog klirensa glavnog metabolita bile su usporedive s procijenjenom brzini glomerularne filtracije. Ukupno se 22% primijenjene radioaktivnosti otkrilo u fecesu, što je bio udio doze saksagliptina izlučenog putem u žuči i/ili neapsorbirani lijek iz gastrointestinalnog trakta.

Linearnost

C_{max} i AUC saksagliptina i njegova glavnog metabolita povećavali su se proporcionalno dozi saksagliptina. Nije opažena značajnija kumulacija saksagliptina i njegova glavnog metabolita pri ponovljenom doziranju jedanput dnevno pri svakoj razini doze. Nije primijećeno da klirens saksagliptina i njegovog glavnog metabolita ovise o dozi i vremenu tijekom 14 dana primjene saksagliptina jedanput dnevno u rasponu doza od 2,5 mg do 400 mg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
Provedeno je otvoreno ispitivanje jednokratne doze da bi se procijenila farmakokinetika peroralno primijenjenog saksagliptina u dozi od 10 mg u ispitanika s različitim stupnjem kroničnog oštećenja funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Ispitivanje je uključilo bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega klasificiranim na temelju klirensa kreatinina kao blago (GFR približno ≥ 45 do < 90 ml/min), umjereno (GFR približno ≥ 30 do < 45 ml/min) ili teško (GFR približno < 30 ml/min), kao i u bolesnika s ESRD-om koji su na hemodijalizi.

Stupanj oštećenja funkcije bubrega nije utjecao na C_{max} saksagliptina i njegovog glavnog metabolita. U ispitanika s blagim oštećenjem bubrega, srednja vrijednost AUC-a saksagliptina bila je 1,2 puta, a

njegova glavnog metabolita 1,7 puta viša od srednje vrijednosti AUC-a u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega. Kako povećanja ovog reda veličine nisu klinički značajna, ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega. U ispitanika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega,ili bolesnika s ESRD-om koji su na hemodijalizi, AUC saksagliptina bio je do 2,1 puta, a njegova glavnog metabolita do 4,5 puta viši od AUC-a u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega.

Oštećenje funkcije jetre
Izloženost saksagliptinu u ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A), umjerenim (Child-Pugh stadij B) odnosno teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem funkcije jetre, bila je 1,1-, 1,4- i 1,8- puta veća u odnosu na izloženost saksagliptinu zdravih ispitanika, dok je izloženost metabolitu BMS-510849 bila 22%, 7% odnosno 33% niža od one u zdravih ispitanika.

Starije osobe (≥ 65 godina)
Stariji bolesnici (65 – 80 godina) imali su oko 60% viši AUC saksagliptina od mlađih bolesnika (18 – 40 godina). To se ne smatra klinički značajnim nalazom, pa se stoga ne preporučuje prilagodba doze lijeka Onglyza samo na temelju dobi bolesnika.

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetika saksagliptina i njegova glavnog metabolita u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do < 18 godina sa šećernom bolešću tipa 2 bila je slična onoj opaženoj u odraslih osoba sa šećernom bolešću tipa 2.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Saksagliptin je izazvao reverzibilne lezije kože (kraste, ulceracije i nekrozu) na ekstremitetima makaki majmuna (rep, prsti, skrotum i/ili nos) pri dozama od ≥ 3 mg/kg na dan. Razina bez učinka (engl. *no effect level*, NOEL) za lezije jednaka je izloženosti ljudi saksagliptinu, te 2 puta veća od izloženosti ljudi njegovom glavnom metabolitu pri preporučenoj dozi u ljudi (engl. *recommended human dose*, RHD) od 5 mg na dan. Klinički značaj kožnih lezija nije poznat, međutim, klinički korelati kožnim lezijama u majmuna nisu primijećeni u kliničkim ispitivanjima saksagliptina u ljudi.

Promjene na imunološkom sustavu, kao što su minimalna, neprogresivna, limfoidna hiperplazija u slezeni, limfnim čvorovima i koštanoj srži, bez štetnih posljedica zabilježene su u svih ispitanih vrsta pri izloženosti koja je bila najmanje 7 puta veća od RHD-a.

Saksagliptin je izazvao gastrointestinalnu toksičnost u pasa, uključujući krvavu/sluzavu stolicu i enteropatiju pri višim dozama gdje je NOEL bio 4 puta veći od izloženosti ljudi saksagliptinu i 2 puta veći od izloženosti ljudi njegovu glavnom metabolitu pri RHD-u.

Saksagliptin nije pokazao genotoksične učinke u konvencionalnom slijedu ispitivanja genotoksičnosti *in vitro* i *in vivo*. Nije bio opažen kancerogeni potencijal tijekom dvogodišnjeg ispitivanja kancerogenosti u miševa i štakora.

Učinci na plodnost primijećeni su u mužjaka i ženki štakora pri visokim dozama, koje su izazvale vidljive znakove toksičnosti. Saksagliptin nije imao teratogeni učinak niti u jednoj ispitivanoj dozi u štakora ili kunića. U štakora, saksagliptin je u visokim dozama uzrokovao smanjenu osifikaciju (zakašnjeli razvoj) fetalnih zdjeličnih kostiju i smanjenu tjelesnu težinu fetusa (kad je bila prisutna toksičnosti za majku), uz NOEL 303 puta veći od izloženosti ljudi saksagliptinu i 30 puta veći od izloženosti ljudi njegovu glavnom metabolitu pri RHD-u. U kunića su učinci saksagliptina bili ograničeni na manje skeletalne varijacije primijećene samo pri toksičnima dozama za majku (NOEL 158 puta veći od izloženosti ljudi saksagliptinu, odnosno 224 puta veći od izloženosti ljudi njegovu glavnom metabolitu pri RHD-u). U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog utjecaja na razvoj u štakora, saksagliptin je uzrokovao smanjenje težine mladunaca pri dozama toksičnima za majku, uz NOEL 488 odnosno 45 puta veći od izloženosti ljudi saksagliptinu odnosno njegovom glavnom

metabolitu pri RHD-u. Učinak na tjelesnu težinu potomstva zamijećen je do 92. dana postnatalno u ženki i 120. dana u mužjaka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična (E460i)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
magnezijev stearat

Film ovojnica

Onglyza 2,5 mg filmom obložene tablete
poli(vinilni alkohol)
makrogol 3350
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)

Onglyza 5 mg filmom obložene tablete
poli(vinilni alkohol)
makrogol 3350
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
željezov oksid, crveni (E172)

Tinta za označavanje

šelak
boja *Indigo carmine aluminium lake* (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al/Al blister.

Onglyza 2,5 mg filmom obložene tablete

Veličine pakiranja od 14, 28 i 98 filmom obloženih tableta u neperforiranim kalendarskim blisterima.
Veličine pakiranja od 30x1 i 90x1 filmom obloženih tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Onglyza 5 mg filmom obložene tablete

Veličine pakiranja od 14, 28, 56 i 98 filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima.
Veličine pakiranja od 14, 28, 56 i 98 filmom obloženih tableta u neperforiranim kalendarskim blisterima.
Veličine pakiranja od 30x1 i 90x1 filmom obloženih tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Onglyza 2,5 mg filmom obložene tablete

EU/1/09/545/011 14 filmom obloženih tableta (kalendarski blister)
EU/1/09/545/012 28 filmom obloženih tableta (kalendarski blister)
EU/1/09/545/013 98 filmom obloženih tableta (kalendarski blister)
EU/1/09/545/014 30x1 (jedinična doza) filmom obloženih tableta
EU/1/09/545/015 90x1 (jedinična doza) filmom obloženih tableta

Onglyza 5 mg filmom obložene tablete

EU/1/09/545/001 14 filmom obloženih tableta
EU/1/09/545/002 28 filmom obloženih tableta
EU/1/09/545/003 56 filmom obloženih tableta
EU/1/09/545/004 98 filmom obloženih tableta
EU/1/09/545/005 14 filmom obloženih tableta (kalendarski blister)
EU/1/09/545/006 28 filmom obloženih tableta (kalendarski blister)
EU/1/09/545/007 56 filmom obloženih tableta (kalendarski blister)
EU/1/09/545/008 98 filmom obloženih tableta (kalendarski blister)
EU/1/09/545/009 30x1 (jedinična doza) filmom obloženih tableta
EU/1/09/545/010 90x1 (jedinična doza) filmom obloženih tableta

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 1. listopada 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. srpnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Onglyza 2,5 mg filmom obložene tablete
saksagliptin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg saksagliptina (u obliku saksagliptinklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30x1 filmom obložena tableta
90x1 filmom obložena tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/545/011 14 filmom obloženih tableta (kalendarski blister)
EU/1/09/545/012 28 filmom obloženih tableta (kalendarski blister)
EU/1/09/545/013 98 filmom obloženih tableta (kalendarski blister)
EU/1/09/545/014 30x1 (jedinična doza) filmom obloženih tableta
EU/1/09/545/015 90x1 (jedinična doza) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

onglyza 2,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (PERFORIRANI / NEPERFORIRANI)

1. NAZIV LIJEKA

Onglyza 2,5 mg tablete
saksagliptin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

KALENDARSKI OZNAČEN BLISTER (NEPERFORIRANI)

1. NAZIV LIJEKA

Onglyza 2,5 mg tablete
saksagliptin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ponedjeljak Utorak Srijeda Četvrtak Petak Subota Nedjelja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Onglyza 5 mg filmom obložene tablete
saksagliptin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg saksagliptina (u obliku saksagliptinklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30x1 filmom obložena tableta
56 filmom obloženih tableta
90x1 filmom obložena tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/545/001 14 filmom obloženih tableta
EU/1/09/545/002 28 filmom obloženih tableta
EU/1/09/545/003 56 filmom obloženih tableta
EU/1/09/545/004 98 filmom obloženih tableta
EU/1/09/545/005 14 filmom obloženih tableta (kalendarski blister)
EU/1/09/545/006 28 filmom obloženih tableta (kalendarski blister)
EU/1/09/545/007 56 filmom obloženih tableta (kalendarski blister)
EU/1/09/545/008 98 filmom obloženih tableta (kalendarski blister)
EU/1/09/545/009 30x1 (jedinična doza) filmom obloženih tableta
EU/1/09/545/010 90x1 (jedinična doza) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

onglyza 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (PERFORIRANI / NEPERFORIRANI)

1. NAZIV LIJEKA

Onglyza 5 mg tablete
saksagliptin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

KALENDARSKI OZNAČEN BLISTER (NEPERFORIRANI)

1. NAZIV LIJEKA

Onglyza 5 mg tablete
saksagliptin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ponedjeljak Utorak Srijeda Četvrtak Petak Subota Nedjelja

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Onglyza 2,5 mg filmom obložene tablete
saksagliptin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Onglyza i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Onglyza
3. Kako uzimati lijek Onglyza
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Onglyza
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Onglyza i za što se koristi

Onglyza sadrži djelatnu tvar saksagliptin, koja pripada skupini lijekova koji se zovu „oralni antidijabetici“. Oni djeluju tako da pomažu kontrolirati razinu šećera u Vašoj krvi.

Onglyza se koristi u odraslih bolesnika u dobi od 18 godina i starijih sa „šećernom bolešću tipa 2“, ako im se bolest ne može kontrolirati na odgovarajući način jednim oralnim antidijabetikom, dijetom i tjelovježbom. Onglyza se koristi samostalno ili zajedno s inzulinom ili nekim drugim antidijabetikom.

Važno je da se pridržavate savjeta o dijeti i tjelovježbi koje ste dobili od svog liječnika ili medicinske sestre.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Onglyza

Nemojte uzimati lijek Onglyza
- ako ste alergični na saksagliptin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste imali ozbiljnu alergijsku reakciju na bilo koji drugi sličan lijek koji uzimate za kontrolu šećera u krvi. Pogledajte dio 4.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Onglyza ako:
- ako uzimate inzulin. Onglyza se ne smije uzimati umjesto inzulina.
- ako imate šećernu bolest tipa 1 (Vaše tijelo uopće ne stvara inzulin) ili dijabetičku ketoacidozu (komplikaciju šećerne bolesti s visokom razinom šećera u krvi, brzim gubitkom tjelesne težine, mučninom ili povraćanjem). Onglyza se ne smije koristiti za liječenje ovog stanja.
- imate ili ste imali bolest gušterače;
- ako uzimate inzulin ili antidijabetik koji se zove „sulfonilureja“, liječnik će Vam možda smanjiti dozu inzulina ili sulfonilureje ako ih uzimate zajedno s lijekom Onglyza da bi se

izbjegla niska razina šećera u krvi.
- ako imate bolest koja smanjuje Vašu otpornost na infekciju, kao što je SIDA ili lijekova koje možda uzimate nakon presađivanja organa.
- ako bolujete od zatajenja srca ili imate druge čimbenike rizika za razvoj zatajenja srca, poput problema s Vašim bubrezima. Vaš liječnik će Vas savjetovati o znakovima i simptomima zatajenja srca. Trebate odmah obavijestiti svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako osjetite bilo koji od tih simptoma. Simptomi mogu uključivati, ali nisu ograničeni na: pogoršanje nedostatka zraka, brzi porast tjelesne težine i oticanje stopala (edem stopala).
- ako imate smanjenu bubrežnu funkciju, Vaš liječnik će odlučiti trebate li uzimati nižu dozu lijeka Onglyza. Ukoliko ste podvrgnuti hemodijalizi, Onglyza Vam se ne preporučuje.
- ako imate umjerene ili teške probleme s jetrom. Ako imate teške probleme s jetrom, Onglyza Vam se ne preporučuje.

Kožne promjene u bolesnika sa šećernom bolešću su česta komplikacija te bolesti. Zabilježen je osip kod primjene lijeka Onglyza (pogledajte dio 4.) i nekih drugih antidijabetika koji pripadaju istoj skupini lijekova kao i Onglyza. Savjetujemo Vam da slijedite upute za njegu kože i stopala, koje su Vam dali liječnik ili medicinska sestra. Obratite se svom liječniku ako uočite mjehuriće na koži jer to može biti znak stanja koje se zove bulozni pemfigoid. Vaš liječnik može zatražiti da prestanete uzimati lijek Onglyza.

Djeca i adolescenti
Onglyza se ne preporučuje djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i Onglyza
Molimo obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice morate reći liječniku ako uzimate lijekove koji sadrže neku od sljedećih djelatnih tvari:
- Karbamazepin, fenobarbital ili fenitoin. Oni se mogu koristiti za kontrolu napadaja (konvulzija) ili kronične boli.
- Deksametazon - steroidni lijek. On se može koristiti za liječenje upale raznih organa i dijelova tijela.
- Rifampicin. To je antibiotik koji se koristi za liječenje infekcija poput tuberkuloze.
- Ketokonazol. On se može koristiti za liječenje gljivičnih infekcija.
- Diltiazem. To je lijek koji se koristi za snižavanje krvnog tlaka.

Trudnoća i dojenje
Obratite se svom liječniku prije uzimanja lijeka Onglyza ako ste trudni ili planirate imati dijete. Ne smijete uzimati lijek Onglyza ako ste trudni.

Potražite savjet liječnika ako želite dojiti dok uzimate ovaj lijek. Nije poznato izlučuje li se Onglyza u majčino mlijeko. Ne smijete uzeti ovaj lijek ukoliko dojite ili planirate dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ako osjetite omaglicu dok uzimate lijek Onglyza, nemojte voziti ni rukovati alatima i strojevima. Hipoglikemija može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima ili rada sa sigurnim osloncem, a rizik od hipoglikemije postoji kada se ovaj lijek primjenjuje u kombinaciji s lijekovima za koje se zna da izazivaju hipoglikemiju, poput inzulina i sulfonilureja.

Onglyza sadrži laktozu
Tablete sadrže laktozu (mliječni šećer). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Onglyza sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Onglyza

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza lijeka Onglyza je 5 mg jedanput dnevno.

Ako imate smanjenu bubrežnu funkciju, liječnik Vam može propisati nižu dozu. Ta je doza jedna tableta od 2,5 mg jedanput dnevno.

Liječnik Vam može propisati lijek Onglyza sam ili zajedno s inzulinom ili nekim drugim antidijabetikom. U tom slučaju zapamtite da te druge lijekove uzimate onako kako Vam je preporučio liječnik kako biste postigli najbolju korist za svoje zdravlje.

Kako uzimati lijek Onglyza
Tablete se ne smiju lomiti niti rezati. Tabletu progutajte cijelu s malo vode. Tablete možete uzeti s hranom ili bez nje. Tabletu možete uzeti u bilo koje doba dana, no nastojte da to bude svakoga dana u isto vrijeme. To će Vam pomoći da se sjetite da je trebate uzeti.

Ako uzmete više Onglyza tableta nego što ste trebali
Ako uzmete više tableta nego što ste trebali, odmah se javite liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Onglyza
- Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka Onglyza, uzmite tabletu čim se sjetite. Međutim, ako se već bliži vrijeme za sljedeću dozu, preskočite dozu koju ste propustili uzeti.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu. Nikada ne uzimajte dvije doze u istom danu.

Ako prestanete uzimati lijek Onglyza
Uzimajte lijek Onglyza dok Vam liječnik ne kaže da prestanete. To će pomoći održati Vaš šećer u krvi pod kontrolom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neki simptomi zahtijevaju neodložnu liječničku pomoć:
Morate prestati uzimati lijek Onglyza i odmah se javite svom liječniku ako osjetite sljedeće simptome niskog šećera u krvi: drhtanje, znojenje, tjeskoba, zamagljen vid, trnci u usnicama, bljedilo, promjena raspoloženja, rastresenost ili smetenost (hipoglikemija): pojavljuje se vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba).

Simptomi ozbiljne alergijske reakcije (rijetko se pojavljuju, mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba) mogu uključivati:
- osip
- uzdignuta crvena područja na koži (koprivnjača)
- oticanje lica, usana, jezika i grla što može uzrokovati poteškoće u disanju ili gutanju.

Ukoliko imate ove simptome, prestanite uzimati lijek Onglyza i odmah pozovite Vašeg liječnika ili medicinsku sestru. Vaš liječnik Vam može propisati lijek za liječenje alergijske reakcije i drugi lijek za Vašu šećernu bolest.

Morate prestati uzimati lijek Onglyza i odmah se javiti svom liječniku ako primjetite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- jaka i uporna bol u abdomenu (područje trbuha), koja se može proširiti i do leđa, kao i mučnina i povraćanje, jer to može biti znak upale gušterače (pankreatitis).

Morate obavijestiti svog liječnika ako osjetite sljedeću nuspojavu:

- jaka bol u zglobovima

Neki bolesnici imali su sljedeće nuspojave za vrijeme uzimanja lijeka Onglyza i metformina:

- Često (mogu se javiti u 1 do 10 na 100 osoba): infekcija u gornjem dijelu prsnog koša ili plućima, infekcija mokraćnih puteva, upala želuca ili crijeva obično uzrokovana infekcijom (gastroenteritis), infekcija sinusa uz bol i začepljenost iza obraza i očiju (sinusitis), upala nosa ili grla (nazofaringitis) (znakovi mogu obuhvaćati prehladu ili grlobolju), glavobolja, bol u mišićima (mialgija), povraćanje, upala želuca (gastritis), bol u želucu i probavne smetnje (dispepsija).
- Manje često (mogu se javiti u 1 do 10 na 1000 osoba): bol u zglobovima (artralgija) i poteškoće u postizanju ili održavanju erekcije (erektilna disfunkcija).

Neki bolesnici imali su sljedeće nuspojave za vrijeme uzimanja lijeka Onglyza i sulfonilureje:

- Vrlo često: niski šećer u krvi (hipoglikemija)
- Često: infekcija u gornjem dijelu prsnog koša ili plućima, infekcija mokraćnih puteva, upala želuca ili crijeva obično uzrokovana infekcijom (gastroenteritis), infekcija sinusa uz bol i začepljenost iza obraza i očiju (upala sinusa), glavobolja, bol u želucu i povraćanje.
- Manje često: umor, poremećene vrijednosti lipida (masnih kiselina) (dislipidemija, hipertrigliceridemija).

Neki bolesnici imali su sljedeće nuspojave za vrijeme uzimanja lijeka Onglyza i tiazolidindiona:

- Često: infekcija u gornjem dijelu prsnog koša ili plućima, infekcija mokraćnih puteva, upala želuca ili crijeva obično uzrokovana infekcijom (gastroenteritis), infekcija sinusa uz bol i začepljenost iza obraza i očiju (upala sinusa), glavobolja, povraćanje, bol u želucu i oticanje šaka, nožnih zglobova ili stopala (periferni edem).

Neki bolesnici imali su sljedeće nuspojave za vrijeme uzimanja lijeka Onglyza i metformina i sulfonilureje:

- Često: omaglica, umor, bol u želucu i vjetrovi.

Neki bolesnici imali su sljedeće dodatne nuspojave dok su uzimali samo lijek Onglyza:

- Često: omaglica, proljev i bol u želucu.

Neki bolesnici su imali sljedeće nuspojave kada se lijek Onglyza koristi samostalno ili u kombinaciji:

- Nepoznato (učestalost se ne može utvrditi iz dostupnih podataka): zatvor, stvaranje mjehurića na koži (bulozni pemfigoid)

Neki su bolesnici imali malo smanjen broj jedne vrste bijelih krvnih stanica (limfocita) u nalazima krvnih pretraga kada se lijek Onglyza koristi samostalno ili u kombinaciji.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu: nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Onglyza

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako je pakiranje oštećeno ili postoje vidljivi znakovi da je već otvarano.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Onglyza sadrži
Djelatna tvar je saksagliptin. Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg saksagliptina (u obliku saksagliptinklorida).

Drugi sastojci su:
- Jezgra tablete: laktoza hidrat; mikrokristalična celuloza (E460i); umrežena karmelozanatrij (E468); magnezijev stearat.
- Film ovojnica: poli(vinilni alkohol); makrogol 3350; titanijev dioksid (E171); talk (E553b) i žuti željezov oksid (E172).
- Tinta za označavanje: šelak; indigo carmine aluminium lake (E132).

Kako Onglyza izgleda i sadržaj pakiranja

- Filmom obložene tablete od 2,5 mg su blijedožute do svijetložute boje, bikonveksne, okrugle. Na jednoj strani imaju plavom tintom otisnutu oznaku „2.5“, a na drugoj „4214“.
- Tablete su dostupne u blisterima od aluminijske folije.
- Tablete od 2,5 mg su dostupne u pakiranjima od 14, 28, ili 98 filmom obloženih tableta u neperforiranim kalendarski označenim blisterima te u pakiranjima od 30x1 ili 90x1 filmom obloženih tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

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

Ujedinjeno Kraljevstvo

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Onglyza 5 mg filmom obložene tablete
saksagliptin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Onglyza i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Onglyza
3. Kako uzimati lijek Onglyza
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Onglyza
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Onglyza i za što se koristi

Onglyza sadrži djelatnu tvar saksagliptin, koja pripada skupini lijekova koji se zovu „oralni antidijabetici“. Oni djeluju tako da pomažu kontrolirati razinu šećera u Vašoj krvi.

Onglyza se koristi u odraslih bolesnika u dobi od 18 godina i starijih sa „šećernom bolešću tipa 2“, ako im se bolest ne može kontrolirati na odgovarajući način jednim oralnim antidijabetikom, dijetom i tjelovježbom. Onglyza se koristi samostalno ili zajedno s inzulinom ili nekim drugim antidijabetikom.

Važno je da se pridržavate savjeta o dijeti i tjelovježbi koje ste dobili od svog liječnika ili medicinske sestre.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Onglyza

Nemojte uzimati lijek Onglyza
- ako ste alergični na saksagliptin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste imali ozbiljnu alergijsku reakciju na bilo koji drugi sličan lijek koji uzimate za kontrolu šećera u krvi. Pogledajte dio 4.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Onglyza:
- ako uzimate inzulin. Onglyza se ne smije uzimati umjesto inzulina.
- ako imate šećernu bolest tipa 1 (Vaše tijelo uopće ne stvara inzulin) ili dijabetičku ketoacidozu (komplikaciju šećerne bolesti s visokom razinom šećera u krvi, brzim gubitkom tjelesne težine, mučninom ili povraćanjem). Onglyza se ne smije koristiti za liječenje ovog stanja.
- imate ili ste imali bolest gušterače;
- ako uzimate inzulin ili antidijabetik koji se zove „sulfonilureja“, liječnik će Vam možda smanjiti dozu inzulina ili sulfonilureje ako ih uzimate zajedno s lijekom Onglyza da bi se izbjegla niska razina šećera u krvi.

- ako imate bolest koja smanjuje Vašu otpornost na infekciju, kao što je SIDA ili lijekova koje možda uzimate nakon presađivanja organa.
- ako bolujete od zatajenja srca ili imate druge čimbenike rizika za razvoj zatajenja srca, poput problema s Vašim bubrezima. Vaš liječnik će Vas savjetovati o znakovima i simptomima zatajenja srca. Trebate odmah obavijestiti svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako osjetite bilo koji od tih simptoma. Simptomi mogu uključivati, ali nisu ograničeni na: pogoršanje nedostatka zraka, brzi porast tjelesne težine i oticanje stopala (edem stopala).
- ako imate smanjenu bubrežnu funkciju, Vaš liječnik će odlučiti trebate li uzimati nižu dozu lijeka Onglyza. Ako ste podvrgnuti hemodijalizi, tada Vam se Onglyza ne preporučuje.
- ako imate umjerene ili teške probleme s jetrom. Ako imate teške probleme s jetrom, Onglyza Vam se ne preporučuje.

Kožne promjene u bolesnika sa šećernom bolešću su česta komplikacija te bolesti. Zabilježen je osip kod primjene lijeka Onglyza (pogledajte dio 4.) i nekih drugih antidijabetika koji pripadaju istoj skupini lijekova kao i Onglyza. Savjetujemo Vam da slijedite upute za njegu kože i stopala, koje su Vam dali liječnik ili medicinska sestra. Obratite se svom liječniku ako uočite mjehuriće na koži jer to može biti znak stanja koje se zove bulozni pemfigoid. Vaš liječnik može zatražiti da prestanete uzimati lijek Onglyza.

Djeca i adolescenti
Onglyza se ne preporučuje djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i Onglyza
Molimo obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice morate reći liječniku ako uzimate lijekove koji sadrže neku od sljedećih djelatnih tvari:
- Karbamazepin, fenobarbital ili fenitoin. Oni se mogu koristiti za kontrolu napadaja (konvulzija) ili kronične boli.
- Deksametazon - steroidni lijek. On se može koristiti za liječenje upale raznih organa i dijelova tijela.
- Rifampicin. To je antibiotik koji se koristi za liječenje infekcija poput tuberkuloze.
- Ketokonazol. On se može koristiti za liječenje gljivičnih infekcija.
- Diltiazem. To je lijek koji se koristi za snižavanje krvnog tlaka.

Trudnoća i dojenje
Obratite se svom liječniku prije uzimanja lijeka Onglyza ako ste trudni ili planirate imati dijete. Ne smijete uzimati lijek Onglyza ako ste trudni.

Potražite savjet liječnika ako želite dojiti dok uzimate ovaj lijek. Nije poznato izlučuje li se Onglyza u majčino mlijeko. Ne smijete uzeti ovaj lijek ukoliko dojite ili planirate dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ako osjetite omaglicu dok uzimate lijek Onglyza, nemojte voziti ni rukovati alatima i strojevima. Hipoglikemija može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima ili rada sa sigurnim osloncem, a rizik od hipoglikemije postoji kada se ovaj lijek primjenjuje u kombinaciji s lijekovima za koje se zna da izazivaju hipoglikemiju, poput inzulina i sulfonilureja.

Onglyza sadrži laktozu
Tablete sadrže laktozu (mliječni šećer). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Onglyza sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Onglyza

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza lijeka Onglyza je jedna tableta od 5 mg jedanput dnevno.

Ako imate smanjenu bubrežnu funkciju, liječnik Vam može propisati nižu dozu. Ta je doza jedna tableta od 2,5 mg jedanput dnevno. Za ovu dozu, dostupna je druga jačina tablete.

Liječnik Vam može propisati lijek Onglyza sam ili zajedno s inzulinom ili nekim drugim antidijabetikom. U tom slučaju zapamtite da te druge lijekove uzimate onako kako Vam je preporučio liječnik kako biste postigli najbolju korist za svoje zdravlje.

Kako uzimati lijek Onglyza
Tablete se ne smiju lomiti niti rezati. Tabletu progutajte cijelu s malo vode. Tablete možete uzeti s hranom ili bez nje. Tabletu možete uzeti u bilo koje doba dana, no nastojte da to bude svakoga dana u isto vrijeme. To će Vam pomoći da se sjetite da je trebate uzeti.

Ako uzmete više Onglyza tableta nego što ste trebali
Ako uzmete više tableta nego što ste trebali, odmah se javite liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Onglyza
- Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka Onglyza, uzmite tabletu čim se sjetite. Međutim, ako se već bliži vrijeme za sljedeću dozu, preskočite dozu koju ste propustili uzeti.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu. Nikada ne uzimajte dvije doze u istom danu.

Ako prestanete uzimati lijek Onglyza
Uzimajte lijek Onglyza dok Vam liječnik ne kaže da prestanete. To će pomoći održati Vaš šećer u krvi pod kontrolom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neki simptomi zahtijevaju neodložnu liječničku pomoć:
Morate prestati uzimati lijek Onglyza i odmah se javite svom liječniku ako osjetite sljedeće simptome niskog šećera u krvi: drhtanje, znojenje, tjeskoba, zamagljen vid, trnci u usnicama, bljedilo, promjena raspoloženja, rastresenost ili smetenost (hipoglikemija): pojavljuje se vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba).

Simptomi ozbiljne alergijske reakcije (rijetko se pojavljuju, mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba) mogu uključivati:
- osip
- uzdignuta crvena područja na koži (koprivnjača)
- oticanje lica, usana, jezika i grla što može uzrokovati poteškoće u disanju ili gutanju.

Ukoliko imate ove simptome, prestanite uzimati lijek Onglyza i odmah pozovite Vašeg liječnika ili medicinsku sestru. Vaš liječnik Vam može propisati lijek za liječenje alergijske reakcije i drugi lijek za Vašu šećernu bolest.

Morate prestati uzimati lijek Onglyza i odmah se javiti svom liječniku ako primjetite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- jaka i uporna bol u abdomenu (područje trbuha), koja se može proširiti i do leđa, kao i mučnina i povraćanje, jer to može biti znak upale gušterače (pankreatitis).

Morate obavijestiti svog liječnika ako osjetite sljedeću nuspojavu:

- jaka bol u zglobovima

Neki bolesnici imali su sljedeće nuspojave za vrijeme uzimanja lijeka Onglyza i metformina:

- Često (mogu se javiti u 1 do 10 na 100 osoba): infekcija u gornjem dijelu prsnog koša ili plućima, infekcija mokraćnih puteva, upala želuca ili crijeva obično uzrokovana infekcijom (gastroenteritis), infekcija sinusa uz bol i začepljenost iza obraza i očiju (sinusitis), upala nosa ili grla (nazofaringitis) (znakovi mogu obuhvaćati prehladu ili grlobolju), glavobolja, bol u mišićima (mialgija), povraćanje, upala želuca (gastritis), bol u želucu i probavne smetnje (dispepsija).
- Manje često (mogu se javiti u 1 do 10 na 1000 osoba): bol u zglobovima (artralgija) i poteškoće u postizanju ili održavanju erekcije (erektilna disfunkcija).

Neki bolesnici imali su sljedeće nuspojave za vrijeme uzimanja lijeka Onglyza i sulfonilureje:

- Vrlo često: niski šećer u krvi (hipoglikemija)
- Često: infekcija u gornjem dijelu prsnog koša ili plućima, infekcija mokraćnih putova, upala želuca ili crijeva obično uzrokovana infekcijom (gastroenteritis), infekcija sinusa uz bol i začepljenost iza obraza i očiju (upala sinusa), glavobolja, bol u želucu i povraćanje.
- Manje često: umor, poremećene vrijednosti lipida (masnih kiselina) (dislipidemija, hipertrigliceridemija).

Neki bolesnici imali su sljedeće nuspojave za vrijeme uzimanja lijeka Onglyza i tiazolidindiona:

- Često: infekcija u gornjem dijelu prsnog koša ili plućima, infekcija mokraćnih puteva, upala želuca ili crijeva obično uzrokovana infekcijom (gastroenteritis), infekcija sinusa uz bol i začepljenost iza obraza i očiju (upala sinusa), glavobolja, povraćanje, bol u želucu i oticanje šaka, nožnih zglobova ili stopala (periferni edem).

Neki bolesnici imali su sljedeće nuspojave za vrijeme uzimanja lijeka Onglyza i metformina i sulfonilureje:

- Često: omaglica, umor, bol u želucu i vjetrovi.

Neki bolesnici imali su sljedeće dodatne nuspojave dok su uzimali samo lijek Onglyza:
Često: omaglica, proljev i bol u želucu.

Neki bolesnici su imali sljedeće nuspojave kada se lijek Onglyza koristi samostalno ili u kombinaciji:

- Nepoznato (učestalost se ne može utvrditi iz dostupnih podataka): zatvor, stvaranje mjehurića na koži (bulozni pemfigoid)

Neki su bolesnici imali malo smanjen broj jedne vrste bijelih krvnih stanica (limfocita) u nalazima krvnih pretraga kada se lijek Onglyza koristi samostalno ili u kombinaciji.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Onglyza

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako je pakiranje oštećeno ili postoje vidljivi znakovi da je već otvarano.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Onglyza sadrži
Djelatna tvar je saksagliptin. Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg saksagliptina (u obliku saksagliptinklorida).

Drugi sastojci su:
- Jezgra tablete: laktoza hidrat; mikrokristalična celuloza (E460i); umrežena karmelozanatrij (E468); magnezijev stearat.
- Film ovojnica: poli(vinilni alkohol); makrogol 3350; titanijev dioksid (E171); talk (E553b) i crveni željezov oksid (E172).
- Tinta za označavanje: šelak; indigo carmine aluminium lake (E132).

Kako Onglyza izgleda i sadržaj pakiranja

- Filmom obložene tablete od 5 mg su ružičaste, bikonveksne, okrugle. Na jednoj strani imaju plavom tintom otisnutu oznaku „5“, a na drugoj „4215“.
- Tablete su dostupne u blisterima od aluminijske folije.
- Tablete od 5 mg su dostupne u pakiranjima od 14, 28, 56 ili 98 filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima, 14, 28, 56 ili 98 filmom obloženih tableta u neperforiranim kalendarski označenim blisterima te u pakiranjima od 30x1 ili 90x1 filmom obloženih tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

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

Ujedinjeno Kraljevstvo

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: www.ema.europa.eu.