

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onglyza 2,5 mg tabletki powlekane

Onglyza 5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Onglyza 2,5 mg tabletki powlekane

Jedna tabletka zawiera 2,5 mg saksagliptyny (w postaci chlorowodorku).

Onglyza 5 mg tabletki powlekane

Jedna tabletka zawiera 5 mg saksagliptyny (w postaci chlorowodorku).'

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletka zawiera 99 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Onglyza 2,5 mg tabletki powlekane

Onglyza 2,5 mg to tabletki powlekane o barwie bladożółtej do jasnożółtej, dwuwypukłe, okrągłe, z jednej strony oznaczone „2,5”, z drugiej strony „4214”, napisy niebieskim tuszem.

Onglyza 5 mg tabletki powlekane

Produkt Onglyza 5 mg to różowa, dwuwypukła, okrągła tabletka powlekana, z jednej strony oznaczona „5”, z drugiej strony „4215”, napisy niebieskim tuszem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Onglyza jest wskazany u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii:

- w monoterapii, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na nietolerancję lub przeciwwskazania.
- w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy nie zapewniają one odpowiedniej kontroli glikemii (patrz punkty 4.4, 4.5 oraz 5.1 w celu zapoznania się z dostępnymi danymi dotyczącymi różnych skojarzeń).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Onglyza to 5 mg, raz na dobę. Podczas stosowania leku Onglyza w skojarzeniu z insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika, może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny lub pochodnej sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.4)

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w potrójnej terapii doustnej w skojarzeniu z metforminą i tiazolidynodionem.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie zaleca się dostosowania dawki leku jedynie na podstawie wieku pacjenta (patrz także punkty 5.1 i 5.2)

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek z $GFR \geq 45$ ml/min.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek z $GFR < 45$ ml/min oraz u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek dawka powinna być zmniejszona do 2,5 mg raz na dobę.

Produktu Onglyza nie zaleca się do stosowania u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease - ESRD) wymagających hemodializy (patrz punkt 4.4).

Dawka powinna zostać zmniejszona do 2,5 mg ze względu na obniżoną czynność nerek, dlatego zaleca się kontrolowanie czynności nerek przed rozpoczęciem terapii oraz, zgodnie ze standardową procedurą medyczną, systematycznie w trakcie stosowania produktu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Saksagliptynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, a u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie zaleca się stosowania (patrz punkt 4.4).

Młodzież i dzieci

Nie określono skuteczności produktu leczniczego Onglyza u dzieci w wieku od 10 do poniżej 18 lat. Dlatego leczenie dzieci i młodzieży saksagliptyną nie jest zalecane. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 i 5.2. Stosowanie produktu leczniczego Onglyza nie było badane u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Sposób podawania

Tabletki można zażywać z posiłkiem lub bez posiłku, o każdej porze dnia. Tabletek nie wolno dzielić lub kruszyć.

W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien ją zażyć tak szybko, jak to możliwe. Nie należy zażywać podwójnej dawki tego samego dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub ciężkie reakcje nadwrażliwości na jakikolwiek lek z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP4) w wywiadzie, w tym reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produktu Onglyza nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Produkt Onglyza nie zastąpi insuliny u pacjentów, którzy wymagają stosowania insuliny.

Ostre zapalenie trzustki

Ze stosowaniem inhibitorów DPP-4 związane jest z ryzyko rozwoju ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki; uporczywym, silnym bólu brzucha. Jeśli podejrzewa się zapalenie trzustki, należy zaprzestać stosowania produktu Onglyza; w przypadku potwierdzenia rozpoznania zapalenia trzustki, nie należy wznowiać leczenia produktem Onglyza. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Po wprowadzeniu do obrotu produktu zawierającego saksagliptynę były spontanicznie zgłaszane działania niepożądane w tym ostre zapalenie trzustki.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z GFR < 45 ml/min zalecana dawka wynosi 2,5 mg raz na dobę. Saksagliptyna nie jest zalecana u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wymagających hemodializy. Zalecane jest kontrolowanie czynności nerek przed rozpoczęciem terapii produktem Onglyza oraz, zgodnie ze standardową procedurą medyczną, systematycznie w trakcie stosowania leku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Saksagliptynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, a u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie zaleca się stosowania (patrz punkt 4.2).

Stosowanie z produktami leczniczymi powodującymi hipoglikemię

Jak wiadomo, stosowanie sulfonilomocznika i insuliny może powodować hipoglikemię. Dlatego, podczas jednoczesnego stosowania sulfonilomocznika lub insuliny i produktu Onglyza może być konieczne zmniejszenie dawki sulfonilomocznika lub insuliny, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

Reakcje nadwrażliwości

Produktu Onglyza nie wolno stosować u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu leków z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP4) (patrz punkt 4.3).

Doświadczenie porejestacyjne, w tym dane z raportów spontanicznych i badań klinicznych, wykazuje, iż podczas stosowania saksagliptyny zgłaszano następujące działania niepożądane: ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy. W przypadku podejrzenia wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości na saksagliptynę, należy przerwać stosowanie produktu Onglyza, rozważyć inne możliwe przyczyny działań niepożądanych i zastosować inny, alternatywny sposób leczenia cukrzycy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia skóry

W badaniach nieklinicznych toksykologicznych zgłaszano wrzodziejące i martwicze zmiany skóry kończyn małych (patrz punkt 5.3). W badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonej częstości uszkodzeń skóry. W raportach działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu leków z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 opisywano wysypkę. Wysypka jest także zdarzeniem

niepożądanym obserwowanym po zastosowaniu produktu Onglyza (patrz punkt 4.8). Dlatego jako jeden z elementów rutynowej kontroli pacjentów z cukrzycą zaleca się kontrolę stanu skóry, w szczególności obecności zmian pęcherzowych, owrzodzeń lub wysypki.

Pemfigoid pęcherzowy

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano wymagające hospitalizacji przypadki wystąpienia pemfigoidu pęcherzowego związane z zastosowaniem inhibitorów DPP-4, w tym saksagliptyny. W zgłoszonych przypadkach pacjenci zwykle odpowiadali na miejscowe lub systemowe leczenie immunosupresyjne oraz odstawienie inhibitora DPP-4. Jeżeli podczas przyjmowania saksagliptyny u pacjenta wystąpią pęcherze lub nadżerki oraz jeśli podejrzewa się pemfigoid pęcherzowy, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego oraz rozważyć skierowanie do dermatologa w celu zdiagnozowania przyczyny i wprowadzenia odpowiedniego leczenia (patrz punkt 4.8).

Niewydolność serca

Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów z niewydolnością serca z grupy III-IV według NYHA jest wciąż ograniczone. W trakcie trwania badania SAVOR w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną w porównaniu z placebo zaobserwowano nieznaczne zwiększenie liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego (patrz punkt 5.1). Dodatkowe analizy nie wykazały różnic w ramach grup NYHA. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Onglyza u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, takimi jak rozpoznana niewydolność serca lub umiarkowana i ciężka niewydolność nerek. Pacjentów należy poinformować, jakie są charakterystyczne objawy niewydolności serca oraz pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia tych objawów.

Bóle stawów

Bóle stawów, które mogą być intensywne, związane ze stosowaniem inhibitorów DPP-4, zgłaszano po ich wprowadzeniu do obrotu (patrz punkt 4.8). Pacjenci odczuwali ustąpienie objawów po zaprzestaniu stosowania leku, a niektórzy pacjenci odczuwali nawrót dolegliwości po ponownym włączeniu leczenia tym samym lub innym inhibitorem DPP-4. Początek dolegliwości po włączeniu leczenia może być szybki lub dolegliwości mogą pojawiać się po dłuższym czasie trwania terapii. Jeśli pacjent odczuwa intensywne bóle stawów należy indywidualnie ocenić zasadność kontynuacji terapii.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Pacjenci z zaburzeniami odporności np. po przeszczepach narządów lub pacjenci z nabytym zespołem upośledzenia odporności, nie brali udziału w programie badań klinicznych nad produktem Onglyza. Zatem nie ustalono skuteczności i profilu bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów.

Stosowanie z lekami silnie indukującymi enzym CYP3A4

Stosowanie leków silnie indukujących enzym CYP3A4 takich, jak karbamazepina, deksametazon, fenobarbital, fenytoina i ryfampicyna może zmniejszać działanie hipoglikemizujące produktu Onglyza (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Tabletki zawierają laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane kliniczne przedstawione poniżej sugerują, że ryzyko wystąpienia interakcji mających istotne znaczenie kliniczne podczas stosowania z innymi produktami jest małe.

Metabolizm saksagliptyny zachodzi przede wszystkim z udziałem cytochromu P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i leków indukujących enzym CYP3A4/5 innych niż ryfampicyna (takich, jak karbamazepina, deksametazon, fenobarbital i fenytoina) nie było badane i może powodować zmniejszenie stężenia saksagliptyny i zwiększenie stężenia jej głównego metabolitu. Należy uważnie kontrolować glikemię, jeśli saksagliptyna jest stosowana jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4.

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i diltiazemu, umiarkowanie hamującego enzym CYP3A4/5, zwiększa C_{max} i AUC dla saksagliptyny odpowiednio o 63% i 2,1 raza, a wartości dla aktywnego metabolitu były zmniejszone odpowiednio o 44% i 34%.

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i ketokonazolu, silnego inhibitora enzymu CYP3A4/5, zwiększa C_{max} i AUC dla saksagliptyny odpowiednio o 62% i 2,5 raza, a wartości dla aktywnego metabolitu były zmniejszone odpowiednio o 95% i 88%.

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i ryfampicyny, silnie pobudzającej enzym CYP3A4/5, zmniejsza C_{max} i AUC dla saksagliptyny odpowiednio o 53% i 76%. Ryfampicyna nie wpłynęła na ekspozycję aktywnego metabolitu i jego aktywność hamującą DPP4 w osoczu, w okresie pomiędzy dawkami (patrz punkt 4.4).

W przeprowadzonych badaniach *in vitro* saksagliptyna i jej główny metabolit nie hamowały enzymów CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4, ani nie pobudzały enzymów CYP1A2, 2B6, 2C9 lub 3A4. W badaniach przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników farmakokinetyka saksagliptyny ani jej głównego metabolitu nie była istotnie zmieniona przez metforminę, glibenklamid, pioglitazon, digoksynę, simwastatynę, omeprazol, leki zobojętniające lub famotydynę. Dodatkowo, saksagliptyna nie zmieniała znacząco farmakokinetyki metforminy, glibenklamidu, pioglitazonu, digoksyny, symwastatyny, substancji czynnych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu oraz norgestymatu), diltiazemu lub ketokonazolu.

Nie przeprowadzono szczegółowych badań nad wpływem palenia tytoniu, diety, leków roślinnych i alkoholu na farmakokinetykę saksagliptyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania saksagliptyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Onglyza nie powinno się stosować w ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy saksagliptyna przenika do mleka karmiących kobiet. Badania na zwierzętach wykazały, że saksagliptyna i(lub) jej metabolit przenika do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia

dla dziecka karmionego piersią. Należy zdecydować czy przerwać karmienie piersią czy przerwać leczenie, uwzględniając korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią i korzyści wynikające z leczenia dla kobiety.

Płodność

Nie badano wpływu saksagliptyny na płodność u ludzi. Wpływ na płodność obserwowano u męskich i żeńskich osobników szczurów przy zastosowaniu dużych dawek wywołujących objawy toksyczności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn

Onglyza może mieć nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Prowadząc pojazdy lub obsługując urządzenia mechaniczne należy wziąć pod uwagę, że podczas badań dotyczących stosowania saksagliptyny obserwowano zawroty głowy. Ponadto, należy ostrzec pacjentów o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania produktu Onglyza w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują hipoglikemię (np. insulina, pochodne sulfonilomocznika).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach kontrolowanych placebo najczęściej zgłaszane działania niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów leczonych produktem Onglyza w dawce 5 mg, i częściej zgłaszane niż u pacjentów otrzymujących placebo, to zakażenia górnych dróg oddechowych (7,7%), zakażenia układu moczowego (6,8%) i bóle głowy (6,5%).

W sześciu, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, przeprowadzonych w celu oceny wpływu saksagliptyny na kontrolę glikemii, zrandomizowanych było 4 148 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 3 021 otrzymywało produkt Onglyza. W randomizowanych, kontrolowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych (uwzględniając badania rozwojowe oraz doświadczenie zgromadzone podczas stosowania produktu po wprowadzeniu do obrotu), produktem Onglyza było leczonych ponad 17 000 pacjentów z cukrzycą typu 2.

W analizie łącznej danych pochodzących od 1 681 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 882 pacjentów leczonych produktem Onglyza 5 mg, zrandomizowanych w pięciu podwójnie zaślepionych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych bezpieczeństwa i skuteczności, przeprowadzonych w celu oceny wpływu saksagliptyny na kontrolę glikemii, ogólna częstość występowania działań niepożądanych w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg była zbliżona do placebo. Przerwanie udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych było częstsze w grupie pacjentów otrzymujących saksagliptynę w dawce 5 mg w porównaniu do placebo (3,3% w porównaniu do 1,8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone u $\geq 5\%$ pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg i częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo lub zgłoszone u $\geq 2\%$ leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg i występujące $\geq 1\%$ częściej w porównaniu do placebo z łącznej analizy danych z pięciu badań przeprowadzonych w celu oceny kontroli glikemii i jednego badania porównującego saksagliptynę do innego leku (ang. active-controlled study) w skojarzeniu z metforminą od początku leczenia, zostały podane w Tabeli 1.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z systematyką układową i bezwzględną częstością występowania. Częstość występowania została zdefiniowana jako bardzo częsta ($\geq 1/10$), częsta

($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt częsta ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadka ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane zgodnie z systematyką układową pochodzące z badań klinicznych i uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Systematyka układowa działań niepożądanych	Częstość działań niepożądanych w zależności od stosowanego sposobu leczenia				
	Leczenie saksagliptyną	Leczenie saksagliptyną i metforminą ¹	Leczenie saksagliptyną i pochodną sulfonilomocznika (glibenklamidem)	Leczenie saksagliptyną i tiazolidynodionem	Leczenie saksagliptyną i metforminą i pochodną sulfonilomocznika
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
Zakażenia górnych dróg oddechowych	często	często	często	często	
Zakażenia układu moczowego	często	często	często	często	
Zakażenia błony śluzowej żołądka i jelit	często	często	często	często	
Zakażenia zatok nosa	często	często	często	często	
Zakażenia nosa i gardła		często ²			
Zaburzenia układu immunologicznego					
Reakcje z nadwrażliwości ^{††}	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	
Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny ^{††}	rzadko	rzadko	rzadko	rzadko	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
Hipoglikemia			bardzo często ³		
Dyslipidemia			niezbyt często		
Hipertriglicydemia			niezbyt często		
Zaburzenia układu nerwowego					
Uczucie zawrotów głowy	często				często
Bóle głowy	często	często	często	często	
Zaburzenia żołądka i jelit					
Ból brzucha [†]	często	często	często	często	
Biegunka ⁴	często	często	często	często	
Dyspepsja		często			
Wzdęcie					często
Zapalenie błony śluzowej żołądka		często			
Nudności [†]	często	często	często	często	

Wymioty	często	często	często	często	
Zapalenie trzustki †	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	
Zaparcia†	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
Wysypka†	często	często	często		
Zapalenie skóry †	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	
Świąd †	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	
Pokrzywka†	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	
Obrzęk naczynioruchowy †‡	rzadko	rzadko	rzadko	rzadko	
Pemfigoid pęcherzowy†	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
Bóle stawów*		niezbyt często			
Bóle mięśni ⁵		często			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
Zaburzenia erekcji		niezbyt często			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Zmęczenie	często		niezbyt często		często
Obrzęki obwodowe				często	

¹Dotyczy stosowania saksagliptyny po jej dodaniu do wcześniejszej terapii metforminą oraz rozpoczynania leczenia saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą

²Tylko podczas leczenia rozpoczynającego, skojarzonego.

³Nie było różnicy statystycznej w porównaniu do placebo. Potwierdzona hipoglikemia występowała niezbyt często, dla produktu Onglyza 5 mg (0,8%) i placebo (0,7%).

⁴Częstość występowania biegunki wynosiła 4,1% (36/882) w grupie przyjmującej 5 mg saksagliptyny w porównaniu do 6,1% (49/799) w grupie przyjmującej placebo.

⁵Niezbyt często zgłaszano bóle mięśni w trakcie leczenia początkowego w skojarzeniu z metforminą

†Działania niepożądane stwierdzono podczas monitorowania po wprowadzeniu do obrotu

‡Patrz punkty 4.3 i 4.4

* Również zgłaszano po dopuszczeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4)

Wyniki badania SAVOR

Badanie kliniczne SAVOR obejmowało 8 240 pacjentów leczonych saksagliptyną w dawkach 5 mg lub 2,5 mg raz na dobę oraz 8 173 pacjentów przyjmujących placebo. Całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych produktem Onglyza w tym badaniu była podobna do obserwowanej w grupie placebo (odpowiednio 72,5% versus 72,2%).

Częstość występowania orzeczonych incydentów zapalenia trzustki wynosiła 0,3% zarówno w grupie pacjentów leczonych produktem Onglyza jak i w grupie pacjentów przyjmujących placebo w populacji zgodnej z zamierzonym leczeniem (ang. *Intent to treat*, ITT).

Częstość występowania reakcji nadwrażliwości wynosiła 1,1% zarówno wśród pacjentów leczonych produktem Onglyza jak i wśród przyjmujących placebo.

Całkowita częstość występowania zgłaszanych incydentów hipoglikemii (odnotowanych w dziennikach pacjentów) wyniosła 17,1% w grupie pacjentów leczonych produktem Onglyza oraz 14,8% wśród pacjentów przyjmujących placebo. Odsetek pacjentów ze zgłaszanymi incydentami ciężkich hipoglikemii w okresie leczenia (definiowanymi jako zdarzenia wymagające pomocy innej osoby) był większy w grupie saksagliptyny niż w grupie placebo (odpowiednio 2,1% oraz 1,6%).

Zwiększone ryzyko hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii obserwowane w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną występowało głównie u pacjentów, którzy wyjściowo byli leczeni pochodnymi sulfonilomocznika, a u tych, którzy wyjściowo otrzymywali insulinę lub metforminę w monoterapii nie było obserwowane. Zwiększone ryzyko hipoglikemii oraz ryzyko ciężkiej hipoglikemii obserwowano głównie u pacjentów z odsetkiem HbA1c < 7% w warunkach wyjściowych.

Zmniejszenie liczby limfocytów zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych produktem Onglyza oraz u 0,4% pacjentów przyjmujących placebo.

Hospitalizacja z powodu niewydolności serca występowała z większą częstością w grupie saksagliptyny (3,5%) w porównaniu z grupą placebo (2,8%), przy czym nominalna istotność statystyczna przemawiała na korzyść placebo [HR=1,27; 95% CI 1,07, 1,51]; P=0,007]. Patrz również punkt 5.1.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Niepożądane reakcje hipoglikemii opracowano na podstawie wszystkich zgłoszeń hipoglikemii; równoległe pomiary stężenia glukozy we krwi nie były konieczne.

Po dodaniu saksagliptyny do leczenia metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika, całkowita częstość występowania zgłaszanych przypadków hipoglikemii wynosiła 10,1% dla produktu Onglyza w dawce 5 mg oraz 6,3% dla placebo.

Po zastosowaniu skojarzonym z insuliną (z metforminą lub bez niej) ogólna częstość zgłaszanych przypadków hipoglikemii wynosiła 18,4% dla produktu Onglyza, 5 mg i 19,9% dla placebo.

Wyniki badań laboratoryjnych

We wszystkich przeprowadzonych badaniach, częstość nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych była zbliżona w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Obserwowano niewielkie zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów. W łącznej analizie badań klinicznych kontrolowanych placebo, w porównaniu do placebo obserwowano średnie zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów, która wynosiła na początku badań około 2 200 komórek/ μ l o 100 komórek/ μ l. Średnia bezwzględna liczba limfocytów pozostała niezmieniona podczas 102 tygodni codziennego podawania leku. Zmniejszenie liczby limfocytów nie było związane z klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi. Istotność kliniczna tego zmniejszenia liczby limfocytów w porównaniu do placebo, jest nieznana.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Wykazano, że produkt Onglyza podawany doustnie, w dawkach dobowych do 400 mg przez 2 tygodnie (dawka większa 80-krotnie od zalecanej dawki) nie miał znaczącego klinicznie wpływu na odstęp QTc lub na częstość pracy serca. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie podtrzymujące, stosownie do stanu klinicznego pacjenta. Saksagliptyna i jej główny metabolit mogą być usunięte za pomocą hemodializy (23% dawki przez 4 godziny).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy. Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), kod ATC: A10BH03

Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego

Saksagliptyna jest bardzo silnym (K_i : 1,3 nM), wybiórczym, odwracalnym, kompetycyjnym inhibitorem DPP-4. U pacjentów z cukrzycą typu 2 podanie saksagliptyny prowadzi do zahamowania aktywności enzymu DPP-4 przez 24 godziny. Po doustnym obciążeniu glukozą, zahamowanie aktywności DPP-4 spowodowało dwukrotne do trzykrotne zwiększenie stężenia krążących, czynnych hormonów inkretynowych, w tym glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i zależnego od glukozy polipeptydu insulinotropowego (GIP), zmniejszenie stężenia glukagonu oraz zwiększenie zależnej od stężenia glukozy odpowiedzi komórek beta co skutkowało zwiększeniem stężenia insuliny i peptydu C. Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej przez komórki beta trzustki i zmniejszenie stężenia glukagonu wydzielanego przez komórki alfa trzustki, było związane z mniejszym stężeniem glukozy na czczo i mniejszymi wznioślami glikemii po doustnym podaniu glukozy lub po posiłku. Saksagliptyna, u pacjentów z cukrzycą typu 2 poprawia kontrolę glikemii przez zmniejszenie stężenia glukozy na czczo i po posiłku.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W randomizowanych, kontrolowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych (uwzględniając badania rozwojowe oraz doświadczenie zgromadzone podczas stosowania produktu po wprowadzeniu do obrotu rynkowego), saksagliptyną było leczonych ponad 17 000 pacjentów z cukrzycą typu 2.

Kontrola glikemii

W sześciu, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, przeprowadzonych w celu oceny wpływu saksagliptyny na kontrolę glikemii, było włączonych do leczenia przydzielonego w sposób losowy 4 148 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 3 021 otrzymywało saksagliptynę. Leczenie saksagliptyną w dawce 5 mg, raz na dobę stosowaną w monoterapii, w skojarzeniu z metforminą (dołączenie do leczenia i rozpoczynanie leczenia), w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, w skojarzeniu z tiazolidynodionem (patrz Tabela 2) powodowało klinicznie istotną i statystycznie znamienne poprawę wartości hemoglobiny A1c (HbA1c), stężenia glukozy na czczo (ang. FPG) i po posiłku (ang. PPG) w porównaniu do placebo. Podczas leczenia saksagliptyną nie obserwowano widocznej zmiany masy ciała. Zmniejszenie odsetka HbA1c obserwowano we wszystkich podgrupach bez względu na płeć, wiek, rasę i wyjściowy wskaźnik masy ciała (ang. BMI), a większa, wyjściowa wartość HbA1c w grupie saksagliptyny była związana z większą skorygowaną średnią zmianą HbA1c w stosunku do wartości początkowych.

Saksagliptyna stosowana w monoterapii

Przeprowadzono dwa badania kliniczne, kontrolowane placebo, trwające 24 tygodnie, w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny stosowanej w monoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 2. W obu badaniach, saksagliptyna stosowana raz na dobę powodowała znaczącą poprawę wartości HbA1c (patrz Tabela 3). Wyniki tych badań zostały potwierdzone w dwóch kolejnych 24-tygodniowych regionalnych (azjatyckich) badaniach klinicznych, dotyczących monoterapii, w których porównywano saksagliptynę 5 mg z placebo.

Leczenie skojarzone, dołączenie saksagliptyny do wcześniejszej terapii metforminą

Przeprowadzono 24-tygodniowe badanie, kontrolowane placebo w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny stosowanej łącznie z metforminą u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii (HbA1c 7-10%) podczas leczenia samą metforminą. Stosowanie saksagliptyny ($n=186$) powodowało znaczącą poprawę wartości HbA1c, FPG i PPG w porównaniu do placebo ($n=175$). Poprawa wartości HbA1c, PPG i FPG po zastosowaniu 5 mg saksagliptyny i metforminy utrzymywała się do 102. tygodnia obserwacji. Zmiana odsetka HbA1c w grupie otrzymującej

saksagliptynę w dawce 5 mg i metforminę (n=31) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i metforminę (n=15) wynosiła w 102 tygodniu -0,8%.

Leczenie skojarzone saksagliptyną z metforminą w porównaniu z leczeniem skojarzonym SU z metforminą.

U 858 pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c 6,5-10%), pomimo leczenia metforminą przeprowadzono 52-tygodniowe badanie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w dawce 5 mg dodanej do dotychczasowej terapii (428 pacjentów) w porównaniu do leczenia SU (glipizyd, dawka 5 mg podawana w razie potrzeby do 20 mg, średnia dawka 15 mg) dodaną do metforminy (430 pacjentów). Średnia dawka metforminy wynosiła w przybliżeniu 1 900 mg w każdej badanej grupie. Po upływie 52 tygodni grupy saksagliptyny i glipizydu osiągnęły podobne, średnie redukcje w stosunku do wartości wyjściowych HbA1c w analizach zgodnych z protokołem (odpowiednio -0,7% vs. -0,8%, średnia wartość wyjściowa HbA1c 7,5% dla obu grup). Analizy zgodne z zaplanowanym leczeniem wykazały spójne wyniki. Redukcja wartości FPG była nieznacznie mniejsza w grupie saksagliptyny i w tej grupie było więcej przypadków przerwania leczenia (3,5% vs. 1,2%) z powodu braku skuteczności w pierwszych 24 tygodniach badania w oparciu o kryteria FPG. Saksagliptyna powodowała również znaczne zmniejszenie odsetka pacjentów z hipoglikemią, 3% (19 przypadków u 13 badanych) vs. 36,3% (750 przypadków u 156 badanych) w przypadku glipizydu. Pacjenci leczeni saksagliptyną wykazywali znaczne zmniejszenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej w porównaniu z pacjentami otrzymującymi glipizyd (-1,1 vs. +1,1 kg).

Leczenie skojarzone saksagliptyną z metforminą w porównaniu z leczeniem skojarzonym sitagliptyną z metforminą

U 801 pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii pomimo terapii metforminą przeprowadzono 18-tygodniowe badanie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa dołączonej saksagliptyny w dawce 5 mg (403 pacjentów) w porównaniu z leczeniem sitagliptyną w dawce 100 mg dołączoną do metforminy (398 pacjentów). Po upływie 18 tygodni zarówno w analizie pełnej populacji jak i w populacji zgodnej z protokołem stwierdzono, że saksagliptyna jest nie mniej skuteczna niż sitagliptyna w średniej redukcji HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej. Redukcja HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej w analizie populacji zgodnej z protokołem wynosiła odpowiednio -0,5% (średnia i mediana) i -0,6% (średnia i mediana) dla saksagliptyny i sitagliptyny. W wynikach analizy całkowitej populacji badania średnia redukcja wynosiła odpowiednio -0,4% i -0,6% dla saksagliptyny i sitagliptyny, ze średnią redukcją o -0,5% dla obu grup.

Terapia skojarzona saksagliptyną i metforminą, rozpoczynanie leczenia

Przeprowadzono 24-tygodniowe badanie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny w dawce 5 mg i metforminy stosowanych łącznie jako leczenie początkowe u pacjentów wcześniej nie leczonych, z niewystarczającą nefarmakologiczną kontrolą glikemii (HbA1c 8-12%). Terapia skojarzona od początku leczenia saksagliptyną w dawce 5 mg i metforminą (n=306) powodowała znamienne poprawę odsetka HbA1c, FPG i PPG w porównaniu do leczenia samą saksagliptyną (n=317) lub samą metforminą (n=313). Zmniejszenie HbA1c w 24. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowych było obserwowane we wszystkich ocenianych grupach, zdefiniowanych w zależności od wyjściowych wartości HbA1c, a większa redukcja była obserwowana u pacjentów z początkowymi wartościami HbA1c $\geq 10\%$ (patrz tabela 3). Poprawa wartości HbA1c, PPG i FPG po zainicjowaniu terapii saksagliptyną w dawce 5 mg i metforminą utrzymywała się do 76. tygodnia obserwacji. Obniżenie wartości HbA1c po zastosowaniu saksagliptyny w dawce 5 mg z metforminą (n=177) w porównaniu do metforminy podanej z placebo wynosiło (n=147) -0,5% w 76. tygodniu obserwacji.

Leczenie skojarzone, dołączenie saksagliptyny do wcześniejszej terapii glibenklamidem

Przeprowadzono 24-tygodniowe badanie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny i glibenklamidu stosowanych łącznie u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii (HbA1c 7,5-10%), leczonych niemal maksymalną dawką samego glibenklamidu. Saksagliptyna w połączeniu ze stałą, pośrednią dawką pochodnej sulfonilomocznika (glibenklamid 7,5 mg) była porównywana do zwiększanej dawki glibenklamidu (u około 92% pacjentów w grupie otrzymującej placebo i glibenklamid dawkę dobową glibenklamidu zwiększono do maksymalnej, całkowitej dawki dobowej

15 mg). Saksagliptyna (n=250) powodowała znamienne poprawę wartości HbA1c, FPG i PPG w porównaniu do zwiększanej dawki glibenklamidu (n=264). Poprawa wartości HbA1c i PPG po zastosowaniu saksagliptyny w dawce 5 mg utrzymywała się do 76. tygodnia. Obniżenie wartości HbA1c po zastosowaniu saksagliptyny w dawce 5 mg (n=56) w porównaniu do glibenklamidu w indywidualnie dostosowywanych dawkach podawanego z placebo (n=27) wynosiło -0,7% w 76. tygodniu obserwacji.

Leczenie skojarzone, dołączenie saksagliptyny do wcześniejszej terapii insuliną (z metforminą lub bez)

W 24-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym z udziałem łącznie 455 pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny z jednoczesnym zastosowaniem stałych dawek insuliny (średnia wartość wyjściowa: 54,2 j.m.) u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną glikemią ($HbA1c \geq 7,5\%$ i $\leq 11\%$) stosujących tylko insulinę (n=141) lub insulinę w skojarzeniu ze stałymi dawkami metforminy (n=314). Saksagliptyna w dawce 5 mg w skojarzeniu z insuliną, z metforminą lub bez, spowodowała po 24 tygodniach znaczną poprawę wartości HbA1c i PPG w porównaniu z placebo w skojarzeniu z insuliną i metforminą lub bez. Podobne obniżenie wartości HbA1c versus placebo występowało u pacjentów otrzymujących saksagliptynę w dawce 5 mg w skojarzeniu z insuliną niezależnie od zastosowania metforminy (-0,4% dla obu podgrup). Poprawy od wartości wyjściowej HbA1c były utrzymane w tygodniu 52. w grupie otrzymującej saksagliptynę w skojarzeniu z insuliną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z insuliną z metforminą lub bez. Zmiana wartości HbA1c dla grupy otrzymującej saksagliptynę (n=244) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (n=124) wynosiła w 52. tygodniu -0,4%.

Leczenie skojarzone, dołączenie saksagliptyny do wcześniejszej terapii tiazolidynodionem

Przeprowadzono 24-tygodniowe badanie, kontrolowane placebo w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny i tiazolidynodionu (TZD) stosowanych łącznie u pacjentów z nieodpowiednią kontrolą glikemii ($HbA1c$ 7-10,5%) leczonych samym TZD. Saksagliptyna (n=183) powodowała znamienne poprawę wartości HbA1c, FPG i PPG w porównaniu do placebo (n=180). Poprawa wartości HbA1c, PPG i FPG po zastosowaniu saksagliptyny w dawce 5 mg utrzymywała się do 76. tygodnia. Obniżenie wartości HbA1c po zastosowaniu saksagliptyny w dawce 5 mg (n=82) w porównaniu do tiazolidynodionu podawanego z placebo (n=53) wynosiło -0,9% w 76. tygodniu obserwacji.

Saksagliptyna dodana do skojarzonej terapii metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika

Łącznie 257 pacjentów z cukrzycą typu 2 uczestniczyło w 24-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z kontrolą względem placebo, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny (w dawce 5 mg jeden raz na dobę) stosowanej w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika u pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną glikemią ($HbA1c \geq 7\%$ i $\leq 10\%$). W grupie pacjentów przyjmujących saksagliptynę (n=127) stwierdzono istotną poprawę hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oraz glikemii poposiłkowej (ang. *Postprandial Glycemia*, PPG) w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo (n=128). Zmiana stężenia HbA1c w grupie leczonej saksagliptyną w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo wynosiła -0,7% w 24. tygodniu leczenia.

Saksagliptyna dodana do skojarzonej terapii dapagliflozyną i metforminą

Przeprowadzono 24-tygodniowe randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu porównania saksagliptyny w dawce 5 mg względem placebo jako terapii dodanej u pacjentów z $HbA1c$ 7-10,5% leczonych dapagliflozyną (inhibitorem SGLT2) oraz metforminą. Pacjenci, którzy ukończyli wstępny 24-tygodniowy okres badania mogli wziąć udział w kontrolowanym 28-tygodniowym długotrwałym badaniu rozszerzonym (52 tygodnie).

Po 24 tygodniach osoby leczone saksagliptyną dodaną do leczenia skojarzonego dapagliflozyną i metforminą (n=153) osiągały statystycznie znamienne ($p < 0,0001$) większą redukcję stężenia HbA1c w porównaniu z grupą przyjmującą placebo dodane do dapagliflozyny z metforminą (n=162) (patrz Tabela 2). Wpływ na HbA1c obserwowany po 24 tygodniach utrzymywał się po 52 tygodniach. Profil bezpieczeństwa saksagliptyny dodanej do leczenia skojarzonego dapagliflozyną i metforminą

w okresie leczenia długotrwałego był spójny z obserwowanym w 24-tygodniowym okresie leczenia w tym badaniu oraz w badaniu, w którym saksagliptyna i dapagliflozyna były podawane jednocześnie jako terapia dodana pacjentom leczonym metforminą (jak to opisano poniżej).

Odsetek pacjentów osiągających HbA_{1c} < 7%

Odsetek pacjentów osiągających HbA_{1c} < 7% po 24 tygodniach był większy w grupie pacjentów przyjmujących saksagliptynę w dawce 5 mg plus dapagliflozynę plus metforminę i wynosił 35,3% (95% CI [28,2, 42,4]) w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo plus dapagliflozynę plus metforminę, w której wynosił 23,1% (95% CI [16,9, 29,3]). Wpływ na HbA_{1c} obserwowany po 24 tygodniach utrzymywał się po 52 tygodniach.

Tabela 2 Główne wyniki dotyczące skuteczności produktu Onglyza w dawce 5 mg na dobę, w kontrolowanych placebo badaniach nad zastosowaniem w monoterapii i w leczeniu skojarzonym

	Średnie wartości początkow e HbA _{1c}	Średnia zmiana ² HbA _{1c} (%) w stosunku do wartości początkowych w 24 tygodniu badania	Średnia zmiana HbA _{1c} (%) skorygowana względem placebo w 24 tygodniu badania (95% CI)
BADANIA NAD ZASTOSOWANIEM W MONOTERAPII			
Badanie CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9; -0,4) ³
Badanie CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (rano)	-0,4 (-0,7; -0,1) ⁴
(n=70)	7,9	-0,6 (wieczór)	-0,4 (-0,6; -0,1) ⁵
LECZENIE SKOJARZONE, DOŁĄCZENIE DO WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII			
• Badanie CV181014: dołączenie do leczenia metforminą (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) ³
• Badanie CV181040: dołączenie do leczenia pochodnymi sulfonilomocznika ¹ (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9; -0,6) ³
• Badanie D1680L00006: dołączenie do leczenia metforminą w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9; -0,5) ³
• Badanie CV181013: dołączenie do leczenia TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8; -0,4) ³
• Badanie CV181039: leczenie skojarzone z metforminą od początku leczenia ⁶ Cała grupa badana (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) ⁷
Grupa z wartościami początkowymi HbA _{1c} ≥10% (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) ⁸
• Badanie CV181168: sekwencyjne dodanie do leczenia dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5; -0,2) ⁹
• Badanie CV181057: leczenie skojarzone z insuliną (z metforminą / bez metforminy) Cała grupa badana (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) ³

n=Pacjenci zrandomizowani (analiza pierwszorzędowa skuteczności zgodna z zaplanowanym leczeniem) zgodnie z dostępnymi danymi

¹ W grupie placebo zwiększano całkowitą dawkę dobową glibenklamidu od 7,5 do 15 mg.

² Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych skorygowana o wartości początkowe (ANCOVA).

³ $p < 0,0001$ w porównaniu do placebo.

⁴ $p = 0,0059$ w porównaniu do placebo.

⁵ $p = 0,0157$ w porównaniu do placebo.

⁶ Dawka metforminy była zwiększana od 500 do 2000 mg na dobę, w zależności od tolerancji.

⁷ Średnia zmiana HbA1c jest różnicą pomiędzy wartościami dla grupy otrzymującej saksagliptynę+metforminę i samą metforminę ($p < 0,0001$).

⁸ Średnia zmiana HbA1c jest różnicą pomiędzy wartościami dla grupy otrzymującej saksagliptynę+metforminę i samą metforminę.

⁹ Średnia zmiana wartości HbA1c jest różnicą pomiędzy wartościami dla grupy przyjmującej saksagliptynę + dapagliflozynę + metforminę a wartościami dla grupy przyjmującej dapagliflozynę + metforminę ($p < 0,0001$)

Saksagliptyna oraz dapagliflozyna dodane do terapii metforminą

Łącznie 534 dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia metforminą w monoterapii (HbA1c 8-12%), uczestniczyło w 24-tygodniowym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym czynnym lekiem porównawczym, które miało na celu porównanie leczenia skojarzonego saksagliptyną oraz dapagliflozyną dodanymi równocześnie do leczenia metforminą z leczeniem saksagliptyną lub dapagliflozyną dodanymi do leczenia metforminą. Pacjenci byli randomizowani do jednej z trzech podwójnie zaślepionych grup: grupy otrzymującej saksagliptynę w dawce 5 mg oraz dapagliflozynę w dawce 10 mg dodanych do metforminy; grupy otrzymującej saksagliptynę w dawce 5 mg oraz placebo dodanych do metforminy lub grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg oraz placebo dodanych do metforminy.

Po 24 tygodniach pacjenci w grupie przyjmującej saksagliptynę oraz dapagliflozynę osiągnęli znamienne większe redukcje stężenia HbA1c w porównaniu z pacjentami w grupie przyjmującej saksagliptynę lub dapagliflozynę (patrz Tabela 3).

Tabela 3. Stężenie HbA1c po 24 tygodniach w badaniu kontrolowanym względem czynnego leku porównawczego, mającego na celu porównanie leczenia skojarzonego saksagliptyną oraz dapagliflozyną dodanymi równocześnie do metforminy, z leczeniem saksagliptyną lub dapagliflozyną dodanymi do metforminy

Parametr skuteczności	Saksagliptyna 5 mg + dapagliflozyna 10 mg + metformina N=179 ²	Saksagliptyna 5 mg + metformina N=176 ²	Dapagliflozyna 10 mg + metformina N=179 ²
HbA1c (%) po 24 tygodniach¹			
Wartość wyjściowa (średnia)	8,93	9,03	8,87
Zmiana względem wartości wyjściowej (skorygowana średnia ³) (95% przedział ufności [CI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Różnica względem terapii saksagliptyną i metforminą (skorygowana średnia ³) (95% CI)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Różnica względem terapii dapagliflozyną i metforminą (skorygowana średnia ³) (95% CI)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹ LRM = Longitudinal repeated measures = analiza długookresowa pomiarów powtarzanych (z wykorzystaniem wartości sprzed zastosowania leku ratunkowego).

² Zrandomizowani i leczeni pacjenci z pomiarem w warunkach wyjściowych oraz co najmniej 1 pomiarem skuteczności po określeniu warunków wyjściowych.

³ Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów, skorygowana ze względu na wartość wyjściową.

⁴ Wartość $p < 0,0001$.

⁵ Wartość $p=0,0166$.

Odsetek pacjentów osiągających $HbA1c < 7\%$

Stężenie $HbA1c$ poniżej 7% osiągnęło 41,4% (95% CI [34,5, 48,2]) pacjentów w grupie, w której stosowano leczenie skojarzone saksagliptyną oraz dapagliflozyną, w porównaniu z 18,3% (95% CI [13,0, 23,5]) pacjentów w grupie przyjmujących saksagliptynę oraz 22,2% (95% CI [16,1, 28,3]) pacjentów w grupie przyjmujących dapagliflozynę.

Pacjenci z niewydolnością nerek

W 12-tygodniowym badaniu, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym kontrolowanym placebo oceniano skuteczność stosowania saksagliptyny w dawce 2,5 mg raz na dobę w porównaniu z placebo wśród 170 pacjentów (85 pacjenów stosujących saksagliptynę i 85 przyjmujących placebo) z cukrzycą typu 2 ($HbA1c$ 7,0-11%) i niewydolnością nerek (umiarkowana [$n=90$], ostra [$n=41$], ESRD [$n=39$]). W badaniu tym, 98,2% pacjentów otrzymywało inne leczenie przeciwcukrzycowe (75,3% przyjmowało insulinę a 31,2% doustne leki przeciwcukrzycowe; niektórzy przyjmowali obydwa). Saksagliptyna powodowała znamienne poprawę wartości $HbA1c$ w porównaniu do placebo. Obniżenie wartości $HbA1c$ po zastosowaniu saksagliptyny wynosiło -0,9% w 12. tygodniu obserwacji (obniżenie wartości $HbA1c$ przy stosowaniu placebo wynosiło -0,4%). Poprawa wartości $HbA1c$ po zastosowaniu saksagliptyny w dawce 2,5 mg utrzymywała się do 52 tygodnia, jednakże liczba pacjentów, którzy ukończyli 52 tydzień bez modyfikacji terapii przeciwcukrzycowej była niewielka (26 pacjentów stosujących saksagliptynę i 34 przyjmujących placebo). Częstość potwierdzonych zdarzeń hipoglikemicznych była wyższa w grupie stosującej saksagliptynę (9,4%) niż w grupie placebo (4,7%) zbliżona w obydwu grupach, jednakże liczba zdarzeń hipoglikemicznych nie różniła się w obydwu grupach. Nie obserwowano niepożądanego wpływu na czynność nerek, co określono przez oszacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej lub CrCL w tygodniu 12 i 52.

Wpływ saksagliptyny na wystąpienie powikłań naczyniowych u pacjentów z cukrzycą – badanie grupy leczonej trombolitycznie w zawale mięśnia sercowego (ang. Thrombolysis In Myocardial Infarction, SAVOR)

Badanie SAVOR było badaniem oceniającym wpływ saksagliptyny na wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych u 16 492 pacjentów z $HbA1c \geq 6,5\%$ oraz $< 12\%$ (12 959 pacjentów z uprzednio rozpoznaną chorobą układu krążenia i 3 533 pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka wystąpienia choroby układu krążenia), którzy zostali losowo przydzieleni do przyjmowania saksagliptyny ($n=8\ 280$) lub placebo ($n=8\ 212$) dodanych do obowiązujących w danym regionie standardowych metod leczenia cukrzycy (zmniejszania stężenia $HbA1c$) i chorób układu krążenia. Populacja badana obejmowała pacjentów w wieku ≥ 65 lat ($n=8\ 561$) oraz ≥ 75 lat ($n=2\ 330$), z prawidłową czynnością nerek lub z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($n=13\ 916$), a także z umiarkowanymi ($n=2\ 240$) lub ciężkimi ($n=336$) zaburzeniami czynności nerek.

Pierwszorzędownym punktem końcowym bezpieczeństwa stosowania (ang. non-inferiority – lek nie gorszy) oraz pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności (ang. superiority – lek lepszy) był złożony punkt końcowy obejmujący czas do pierwszego wystąpienia któregośkolwiek spośród następujących głównych zdarzeń niepożądanych dotyczących układu krążenia (ang. Major adverse CV events, MACE): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, nie zakończony zgonem zawał mięśnia sercowego lub nie zakończony zgonem udar mózgu.

Po średnim okresie obserwacji wynoszącym 2 lata w badaniu osiągnięto pierwszorzędowny punkt końcowy bezpieczeństwa wykazujący, że saksagliptyna nie zwiększa ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo, gdy jest stosowana jako lek dodany do bieżącej terapii podstawowej.

Nie zaobserwowano korzyści w zakresie występowania istotnych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE) ani zgonów z dowolnej przyczyny.

Tabela 4: Główne i drugorzędowe kliniczne punkty końcowe w badaniu SAVOR, z podziałem według grup terapeutycznych*

Punkt końcowy	Saksagliptyna (N=8280)		Placebo (N=8212)		Współczynnik ryzyka (95% CI) [†]
	Pacjenci ze zdarzeniami n (%)	Częstość występowania zdarzeń na 100 pacjento-lat	Pacjenci ze zdarzeniami n (%)	Częstość występowania zdarzeń na 100 pacjento-lat	
Główny złożony punkt końcowy: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) ^{‡,§, #}
Drugorzędowy złożony punkt kończący: MACE plus	1 059 (12,8)	6,72	1 034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) [¶]
Zgony z dowolnej przyczyny	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) [¶]

* Populacja wyodrębniona ze względu na zamiar leczenia (ang. intent-to-treat, ITT)

[†] Współczynnik ryzyka skorygowany o czynności nerek oraz kategorię ryzyka choroby układu krążenia na początku badania.

[‡] wartość p <0,001 dla analizy „non-inferiority” – lek nie gorszy (na podstawie HR <1,3) w porównaniu z placebo.

[§] wartość p = 0,99 dla analizy „superiority” – lek lepszy (na podstawie HR <1,0) w porównaniu z placebo.

[#] Zdarzenia były kumulowane nieprzerwanie w czasie, a częstości występowania zdarzeń w przypadku produktu Onglyza oraz placebo nie różniły się zauważalnie w czasie.

[¶] Istotność nie była testowana.

Jedna ze składowych drugorzędowego złożonego punktu końcowego, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, występowała częściej w grupie saksagliptyny (3,5%) w porównaniu z grupą placebo (2,8%), przy czym nominalna istotność statystyczna przemawiała na korzyść placebo [HR = 1,27; (95% CI 1,07, 1,51); p=0,007]. Definitywne określenie klinicznie istotnych czynników, na podstawie których byłoby możliwe przewidzenie zwiększonego ryzyka względnego związanego z leczeniem saksagliptyną nie było możliwe. Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca, niezależnie od leczenia, do którego zostali oni przypisani, można identyfikować w oparciu o znane czynniki ryzyka niewydolności serca, takie jak występowanie w wywiadzie w warunkach wyjściowych niewydolności serca lub zaburzeń czynności nerek. Jednakże, pacjenci przyjmujący saksagliptynę, u których uprzednio wystąpiła niewydolność serca lub zaburzenia czynności nerek (wg wywiadu w warunkach wyjściowych), nie występowało zwiększone ryzyko względem pacjentów przyjmujących placebo w odniesieniu do drugorzędowych złożonych punktów końcowych lub śmiertelności łącznie ze wszystkich przyczyn.

Inny drugorzędowy punkt końcowy, zgony z dowolnej przyczyny, występował z częstością 5,1% w grupie saksagliptyny i 4,6% w grupie placebo (patrz Tabela 4). Częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych była zrównoważona we wszystkich grupach. Obserwowano brak równowagi w liczbie zgonów niezwiązanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi z większą liczbą zdarzeń w grupie otrzymującej saksagliptynę (1,8%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (1,4%) [HR = 1,27; (95% CI 1,00; 1,62); p=0,051].

W analizie zwiadowczej wykazano, że stężenie HbA1c było mniejsze w grupie saksagliptyny niż w grupie placebo.

Dzieci

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży pacjenci w wieku od 10 do < 18 lat z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej saksagliptynę (88 pacjentów) lub placebo (76 pacjentów) jako leczenie uzupełniające do metforminy, insuliny lub terapii skojarzonej metforminą z insuliną. W tym 26-tygodniowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z 26-tygodniowym przedłużeniem badania dotyczącym oceny bezpieczeństwa, pacjenci po fazie wstępnej otrzymywali saksagliptynę w dawce 2,5 mg (z potencjalnym zwiększeniem dawki do 5 mg) lub placebo raz na dobę. Pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności była zmiana w HbA1c od wartości początkowych do 26. tygodnia leczenia. Różnica w leczeniu względem placebo nie była statystycznie istotna [-0,44% (95% CI: -0,93, 0,05)]. Profil bezpieczeństwa był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w populacji pacjentów dorosłych leczonych saksagliptyną.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu SAVOR w podgrupach wiekowych powyżej 65 lat oraz powyżej 75 lat skuteczność i bezpieczeństwo były takie jak w całej populacji objętej badaniem.

Badanie GENERATION było 52-tygodniowym badaniem dotyczącym kontroli glikemii przeprowadzonym u 720 pacjentów w podeszłym wieku, średni wiek uczestników badania wynosił 72,6 lat; 433 pacjentów (60,1%) było w wieku <75 lat, a 287 pacjentów (39,9%) było w wieku ≥ 75 lat. Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów osiągających stężenie HbA1c < 7% bez potwierdzonej lub ciężkiej hipoglikemii. Nie stwierdzono żadnej różnicy w odsetkach pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie: 37,9% pacjentów przyjmujących saksagliptynę oraz 38,2% pacjentów przyjmujących glimepiryd osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy. Docelowe stężenie HbA1c wynoszące 7,0% zostało osiągnięte przez mniejszy odsetek pacjentów w grupie saksagliptyny (44,7%) w porównaniu z grupą glimepirydu (54,7%). Potwierdzone lub ciężkie incydenty hipoglikemii wystąpiły u mniejszego odsetka pacjentów w grupie saksagliptyny (1,1%) w porównaniu z grupą glimepirydu (15,3%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka saksagliptyny i jej głównego metabolitu była podobna u osób zdrowych i pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wchłanianie

Saksagliptyna, po podaniu doustnym na czczo, jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenie (C_{max}) saksagliptyny i jej głównego metabolitu jest osiągane odpowiednio, w ciągu 2 i 4 godzin (T_{max}). Wartości C_{max} i AUC dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu zwiększają się proporcjonalnie do zwiększenia dawki i ta zależność od dawki była obserwowana w zakresie dawek do 400 mg. Po podaniu doustnym, zdrowym ochotnikom, pojedynczej dawki 5 mg średnie wartości AUC dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu wynosiły odpowiednio 78 ng h/ml i 214 ng h/ml. Odpowiada to wartości C_{max} odpowiednio 24 ng/ml i 47 ng/ml. Zmienność osobnicza C_{max} i AUC dla saksagliptyny wynosiła mniej niż 12%.

Hamowanie aktywności receptora DPP-4 przez saksagliptynę przez 24 godziny po podaniu doustnym, zależy od silnego wiązania, dużego powinowactwa i przedłużonego wiązania z miejscem czynnym receptora.

Interakcje z pokarmem

U osób zdrowych pokarm miał relatywnie niewielki wpływ na farmakokinetykę saksagliptyny. Podawanie z pokarmem o dużej zawartości tłuszczu nie zmieniało C_{max} dla saksagliptyny i powodowało zwiększenie AUC o 27% w porównaniu do wartości uzyskanych na czczo. Podanie saksagliptyny razem z pokarmem powodowało wydłużenie czasu do osiągnięcia C_{max} (T_{max}) o mniej więcej 0,5 godziny, w porównaniu do wartości uzyskanych na czczo. Uważa się, że zmiany te nie mają znaczenia klinicznego.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami saksagliptyny i jej głównego metabolitu w surowicy krwi jest nieistotne. Dlatego zmiany stężenia białek, w różnych stadiach choroby (np. niewydolność nerek lub wątroby) nie powinny wpływać na dostępność saksagliptyny.

Biotransformacja

Biotransformacja saksagliptyny zachodzi przede wszystkim przez cytochrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Główny metabolit saksagliptyny jest także wybiórczym, odwracalnym, kompetycyjnym inhibitorem DPP-4, wykazującym połowę siły saksagliptyny.

Wydalenie

Średni okres półtrwania w osoczu ($t_{1/2}$) dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu wynosił 2,5 i 3,1 godzin, odpowiednio, a średni czas $t_{1/2}$ hamowania receptora DPP-4 wynosił 26,9 godziny. Saksagliptyna jest wydalana przez nerki i wątrobę. Po podaniu pojedynczej dawki 50 mg ^{14}C -saksagliptyny, dawka wydalona z moczem to 24% saksagliptyna, 36% jej metabolit i 75% całkowita radioaktywność. Średni klirens nerkowy saksagliptyny (~230 ml/min) był większy niż szacowana średnia wartość filtracji kłębkowej (~120 ml/min), co może sugerować aktywne wydalanie przez nerki. Dla głównego metabolitu wartości klirensu nerkowego były zbliżone do szacowanej filtracji kłębkowej. 22% podanej radioaktywnej dawki było wydalone z kałem, w tym część stanowiła frakcja saksagliptyny wydalonej z żółcią i (lub) frakcja leku niewchłonięta z przewodu pokarmowego.

Proporcjonalność

$C_{\max}$ i AUC dla saksagliptyny i jej głównego metabolitu zwiększały się proporcjonalnie do dawki saksagliptyny. Nie stwierdzono istotnej kumulacji saksagliptyny ani jej głównego metabolitu podczas powtarzanego podawania przy żadnej ze stosowanych dawek dobowych. Podczas 14-dniowego stosowania, saksagliptyny raz na dobę, w dawkach od 2,5 mg do 400 mg, nie obserwowano zależności klirensu saksagliptyny ani jej głównego metabolitu od dawki, ani od czasu podawania.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W celu oceny farmakokinetyki saksagliptyny po podaniu doustnym dawki 10 mg u pacjentów z różnymi stopniami zaburzeń czynności nerek w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek, przeprowadzono otwarte badanie kliniczne z podaniem pojedynczej dawki. Badanie dotyczyło pacjentów z zaburzeniami czynności nerek sklasyfikowanymi na podstawie klirensu kreatyniny jako łagodne (GFR w przybliżeniu ≥ 45 ml/min do < 90 ml/min), umiarkowane (GFR w przybliżeniu ≥ 30 ml/min do < 45 ml/min) lub ciężkie (GFR w przybliżeniu < 30 ml/min) zaburzenia czynności nerek, jak również pacjentów z ESRD poddawanych hemodializie.

Stopień niewydolności nerek nie wpływał na $C_{\max}$ saksagliptyny i jej głównych metabolitów. U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek, średnie wartości AUC saksagliptyny i głównych metabolitów były odpowiednio 1,2 i 1,7 raza wyższe niż średnie wartości AUC u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponieważ wzrost tych wartości nie jest klinicznie znaczący, nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek lub u pacjentów z ESRD poddawanych hemodializie, wartości AUC saksagliptyny i głównych metabolitów były odpowiednio do 2,1 i 4,5 raza wyższe niż wartości AUC u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnymi (klasa A w skali Child-Pugh), umiarkowanymi (klasa B w skali Child-Pugh) lub ciężkimi (klasa C w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na

saksagliptynę była 1,1-; 1,4- i 1,8-krotnie większa, odpowiednio i ekspozycja na BMS-510849 była 22%, 7% i 33% mniejsza, odpowiednio niż u osób zdrowych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku (65-80 lat) AUC dla saksagliptyny było o 60% większe w porównaniu do osób młodszych (18-40 lat). Uważa się, że nie ma to znaczenia klinicznego, dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki produktu Onglyza wyłącznie na podstawie wieku.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka saksagliptyny i jej głównego metabolitu u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do < 18 lat z cukrzycą typu 2 była podobna do farmakokinetyki obserwowanej u osób dorosłych z cukrzycą typu 2.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U makaków jawańskich (ang. cynomolgus monkey) saksagliptyna w dawkach ≥ 3 mg/kg/dobę powodowała odwracalne uszkodzenia skóry (strupy, owrzodzenia i martwice) na końcowych częściach ciała (ogon, palce, krocze i (lub) nos). Dawka przy której nie występują uszkodzenia (ang. No effect level - NOEL) jest dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu, odpowiednio o 1 i 2 raza większa niż ekspozycja po dawce zalecanej u ludzi (ang. recommended human dose - RHD) 5 mg/dobę.

Znaczenie kliniczne obserwowanych u zwierząt zmian skórnych nie jest znane, jednakże zmian odpowiadających uszkodzeniom skóry obserwowanym u małp nie obserwowano w badaniach klinicznych saksagliptyny prowadzonych u ludzi.

U wszystkich badanych gatunków zaczynając od ekspozycji 7 razy większej niż po RHD, obserwowano zmiany w układzie immunologicznym w postaci niewielkiej, niepostępującej, limfoidalnej hyperplazji śledziony, węzłów chłonnych i szpiku kostnego, jednak nie powodowały one niekorzystnych następstw.

U psów saksagliptyna miała działanie toksyczne na przewód pokarmowy, w tym występowały krwawe(śluzowe) stolce i enteropatia po zastosowaniu dużych dawek, a dawka NOEL dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu jest odpowiednio 4 i 2 razy większa niż ekspozycja po RHD.

W konwencjonalnych badaniach genotoksyczności *in vivo* i *in vitro* saksagliptyna nie powodowała genotoksyczności. Nie obserwowano potencjalnego działania rakotwórczego w trwających dwa lata badaniach u myszy i szczurów.

Po podaniu dużych dawek obserwowano wpływ na płodność samców i samic szczura i objawy działania toksycznego. Saksagliptyna w żadnej badanej dawce nie miała działania teratogenne u szczurów ani królików. Po podaniu dużych dawek u szczurów, saksagliptyna powodowała niewielkie, odwracalne opóźnienie uwapnienia (zaburzenie rozwojowe) miednicy płodów i zmniejszoną masę urodzeniową płodów (przy objawach toksycznych u matki), przy dawce NOEL 303 i 30 razy większej niż ekspozycja u ludzi odpowiednio dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu, po RHD. U królików działanie saksagliptyny było ograniczone do niewielkich zmian szkieletu płodów obserwowanych po dawkach toksycznych dla matki (NOEL 158 i 224 raza większa niż ekspozycja odpowiednio dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu, po RHD). W badaniach oceniających wpływ na rozwój pre- i postnatalny u szczurów, saksagliptyna powodowała zmniejszenie masy płodów przy dawkach toksycznych dla matki, NOEL 488 i 45 raza większej niż ekspozycja u ludzi odpowiednio dla saksagliptyny i jej aktywnego metabolitu po RHD. Wpływ na masę nowourodzonych szczurów był obserwowany do 92 i 120 dnia po urodzeniu u samic i samców.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Laktoza jednowodna
Celuloza, mikrokrystaliczna (E460i)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Onglyza 2,5 mg tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Onglyza 5 mg tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk (E553b)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz:

Szelak
Indygotyna (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Alu/Alu.

Onglyza 2,5 mg tabletki powlekane

Opakowanie zawierające 14, 28 i 98 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji, z oznaczeniem dni tygodnia.

Opakowanie zawierające 30x1 lub 90x1 tabletek w blistrze perforowanym, jednodawkowym.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Onglyza 5 mg tabletki powlekane

Opakowanie zawierające 14, 28, 56 i 98 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji.

Opakowanie zawierające 14, 28, 56 i 98 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji, z oznaczeniem dni tygodnia.

Opakowanie zawierające 30x1 lub 90x1 tabletek powlekanych w blistrze perforowanym, jednodawkowym.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Onglyza 2,5 mg tabletki powlekane

EU/1/09/545/011 14 tabletek powlekanych (blister z oznaczeniem dni tygodnia)

EU/1/09/545/012 28 tabletek powlekanych (blister z oznaczeniem dni tygodnia)

EU/1/09/545/013 98 tabletek powlekanych (blister z oznaczeniem dni tygodnia)

EU/1/09/545/014 30x1 (dawka) tabletek powlekanych

EU/1/09/545/015 90x1 (dawka) tabletek powlekanych

Onglyza 5 mg tabletki powlekane

EU/1/09/545/001 14 tabletek powlekanych

EU/1/09/545/002 28 tabletek powlekanych

EU/1/09/545/003 56 tabletek powlekanych

EU/1/09/545/004 tabletek powlekanych

EU/1/09/545/005 14 tabletek powlekanych (blister z oznaczeniem dni tygodnia)

EU/1/09/545/006 28 tabletek powlekanych (blister z oznaczeniem dni tygodnia)

EU/1/09/545/007 56 tabletek powlekanych (blister z oznaczeniem dni tygodnia)

EU/1/09/545/008 98 tabletek powlekanych (blister z oznaczeniem dni tygodnia)

EU/1/09/545/009 30x1 (dawka) tabletek powlekanych

EU/1/09/545/010 90x1 (dawka) tabletek powlekanych

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 1 października 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 lipca 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Szwecja

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów leczniczych są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Onglyza 2,5 mg tabletki powlekane
saksagliptyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletka zawiera 2,5 mg saksagliptyny (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30x1 tabletek powlekanych
90x1 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/545/011 14 tabletek powlekanych (blister z oznaczeniem dni tygodnia)
EU/1/09/545/012 28 tabletek powlekanych (blister z oznaczeniem dni tygodnia)
EU/1/09/545/013 98 tabletek powlekanych (blister z oznaczeniem dni tygodnia)
EU/1/09/545/014 30x1 (dawka) tabletek powlekanych
EU/1/09/545/015 90x1 (dawka) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

onglyza 2,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (PERFOROWANY)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onglyza 2,5 mg tabletki
saksagliptyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER Z OZNACZENIEM DNI TYGODNIA (BEZ PERFORACJI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onglyza 2,5 mg tabletki
saksagliptyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek Wtorek Środa Czwartek Piątek Sobota Niedziela

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Onglyza 5 mg tabletki powlekane
saksagliptyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletka zawiera 5 mg saksagliptyny (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30x1 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
90x1 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/545/001 14 tabletek powlekanych
EU/1/09/545/002 28 tabletek powlekanych
EU/1/09/545/003 56 tabletek powlekanych
EU/1/09/545/004 98 tabletek powlekanych
EU/1/09/545/005 14 tabletek powlekanych (blister z oznaczeniem dni tygodnia)
EU/1/09/545/006 28 tabletek powlekanych (blister z oznaczeniem dni tygodnia)
EU/1/09/545/007 56 tabletek powlekanych (blister z oznaczeniem dni tygodnia)
EU/1/09/545/008 98 tabletek powlekanych (blister z oznaczeniem dni tygodnia)
EU/1/09/545/009 30x1 (dawka) tabletek powlekanych
EU/1/09/545/010 90x1 (dawka) tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

onglyza 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (PERFOROWANY/BEZ PERFORACJI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onglyza 5 mg tabletki
saksagliptyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER Z OZNACZENIEM DNI TYGODNIA (BEZ PERFORACJI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onglyza 5 mg tabletki
saksagliptyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek Wtorek Środa Czwartek Piątek Sobota Niedziela

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

Onglyza, 2,5 mg, tabletki powlekane saksagliptyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Onglyza i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Onglyza
3. Jak stosować lek Onglyza
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Onglyza
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Onglyza i w jakim celu się go stosuje

Lek Onglyza zawiera substancję czynną nazywaną saksagliptyną, która należy do grupy leków nazywanych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Leki te pomagają w kontroli stężenia cukru we krwi.

Lek Onglyza jest stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów dorosłych w wieku powyżej 18 lat, kiedy nie można uzyskać właściwej kontroli choroby stosując jeden, doustny lek przeciwcukrzycowy, dietę i wysiłek fizyczny. Lek Onglyza stosuje się samodzielnie lub z insuliną lub innymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Istotne jest kontynuowanie diety i wysiłku fizycznego zaleconych przez lekarza lub pielęgniarkę.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Onglyza

Kiedy nie stosować leku Onglyza

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na saksagliptynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występowały ciężkie reakcje alergiczne na inne podobne produkty lecznicze stosowane w leczeniu cukrzycy. Patrz punkt 4.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem leku Onglyza należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie:

- o stosowaniu insuliny. Nie należy stosować leku Onglyza zamiast insuliny;
- o występowaniu cukrzycy typu 1 (organizm pacjenta nie produkuje insuliny) lub kwasicy cukrzycowej (powikłanie cukrzycy objawiające się dużym stężeniem cukru we krwi, szybką utratą masy ciała, nudnościami lub wymiotami). Leku Onglyza nie należy stosować do leczenia tych schorzeń;
- jeśli u pacjenta występują lub występowały choroby trzustki;
- o zażywaniu insuliny lub pochodnej sulfonilomocznika, doustnego leku przeciwcukrzycowego; lekarz może zalecić zmniejszenie dawki insuliny lub pochodnej

sulfonilomocznika, jeśli jednocześnie jest stosowany lek Onglyza, aby uniknąć małego stężenia glukozy we krwi;

- jeśli istnieją okoliczności zmniejszające odporność organizmu na infekcje np. takie jak choroba AIDS lub stosowanie leków np. po transplantacji organów;
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca lub jeśli u pacjenta występują czynniki ryzyka rozwoju niewydolności serca, takie jak choroby nerek. Lekarz poinformuje pacjenta, jakie są objawy niewydolności serca. Należy natychmiast zgłosić lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce wystąpienie jakichkolwiek z tych objawów. Objawy te mogą obejmować między innymi nasilającą się duszność, szybkie zwiększenie masy ciała i obrzęk w okolicy kostek;
- jeśli u pacjenta występuje zmniejszona czynność nerek, lekarz zdecyduje, czy konieczne będzie stosowanie mniejszych dawek leku Onglyza. W przypadku pacjentów hemodializowanych nie zaleca się stosowania leku Onglyza;
- jeśli u pacjenta występują umiarkowane lub ciężkie choroby wątroby. Jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby nie zaleca się stosowania leku Onglyza.

Uszkodzenia skóry, to typowe powikłania cukrzycy. Podczas stosowania leku Onglyza i niektórych leków przeciwcukrzycowych z tej samej grupy, do której należy lek Onglyza, obserwowano wysypki (patrz punkt 4). Należy przestrzegać zaleceń dotyczących pielęgnacji skóry i stóp, przekazanych przez lekarza lub pielęgniarkę. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta na skórze pojawią się pęcherze, ponieważ może to być oznaką stanu zwanego pemfigoidem pęcherzowym. Lekarz może zalecić zaprzestanie stosowania leku Onglyza.

Dzieci i młodzież

Lek Onglyza nie jest zalecany do stosowania u dzieci i osób młodych poniżej 18 lat.

Inne leki i Onglyza

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie, ostatnio, lub które planuje się stosować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje leki zawierające którąkolwiek z wymienionych substancji czynnych:

- karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina. Leki te mogą być stosowane w leczeniu drgawek (padaczki) lub przewlekłego bólu,
- deksametazon – lek steroidowy, który może być stosowany w leczeniu stanów zapalnych różnych narządów i części ciała,
- ryfampicyna. Lek ten jest stosowany w zakażeniach takich jak gruźlica,
- ketokonazol. Lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych,
- diltiazem. Lek stosowany w celu obniżenia ciśnienia krwi.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje ciążę, przed zastosowaniem leku Onglyza należy poinformować o tym lekarza. Lek Onglyza nie powinien być stosowany w ciąży.

Jeśli pacjentka chciałaby karmić piersią podczas leczenia, powinna o tym powiedzieć lekarzowi. Nie wiadomo czy lek Onglyza przenika do mleka karmiących matek. Lek Onglyza nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią lub jeśli się planuje karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeśli u pacjenta występują zawroty głowy podczas stosowania leku Onglyza, nie należy prowadzić pojazdów, obsługiwać żadnych maszyn, ani posługiwać się narzędziami. Hipoglikemia może wpływać na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn i urządzeń lub do wykonywania prac wymagających solidnego oparcia na nogach, a podczas przyjmowania tego leku w skojarzeniu z lekami, o których wiadomo, że powodują hipoglikemię, takimi jak insulina i pochodne sulfonilomocznika, istnieje ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

Onglyza zawiera laktozę

Tabletki zawierają laktozę (cukier obecny w mleku). Jeśli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem tego leku.

Onglyza zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Onglyza

Lek ten należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zalecana dawka leku Onglyza, to 5 mg raz na dobę.

W przypadku zmniejszonej czynności nerek lekarz może przepisać lek w mniejszej dawce. Stosuje się wówczas 2,5 mg tabletkę raz na dobę.

Lekarz może zalecić stosowanie leku Onglyza samodzielnie lub z insuliną lub innymi lekami przeciwcukrzycowymi. W stosownych przypadkach, należy pamiętać, aby stosować te inne leki zgodnie z zaleceniami lekarza, aby uzyskać jak najlepszy wynik leczenia.

Jak stosować lek Onglyza

Tabletek nie wolno kruszyć ani dzielić. Tabletkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Tabletkę można zażyć z jedzeniem lub na czczo. Tabletkę można zażyć o dowolnej porze dnia, jednak należy postarać się zażywać ją o tej samej porze każdego dnia. To pomoże pamiętać o jej zastosowaniu.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Onglyza

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zażycia leku Onglyza

- Jeśli pacjent zapomniał zażyć dawkę leku Onglyza, należy zastosować ją tak szybko, jak to możliwe. Jednak jeśli jest to bardzo blisko zastosowania kolejnej dawki leku, należy ją pominąć.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Nigdy nie należy stosować dwóch dawek tego samego dnia.

Przerwanie stosowania leku Onglyza

Lek Onglyza należy stosować dopóki lekarz nie zaleci przerwania stosowania tego leku. To pomoże utrzymać poziom cukru we krwi pod kontrolą.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre objawy wymagają niezwłocznej konsultacji medycznej:

Należy przestać stosować lek Onglyza i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta występują następujące objawy zmniejszenia stężenia cukru we krwi (hipoglikemia): drżenia, pocenie się, niepokój, niewyraźne widzenie, mrowienie wokół ust, bladość, zmiana nastroju, zaburzenia świadomości i splątanie (hipoglikemia); obserwowane bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób).

Objawy ciężkiej reakcji alergicznej (obserwowane rzadko, mogą wystąpić u 1 na 1000 osób) to:

- wysypka
- wypukłe czerwone plamy na skórze (pokrzywka)

- obrzęk twarzy, ust, języka i gardła mogący powodować trudności w oddychaniu lub przełykaniu.

Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, należy przerwać stosowanie leku Onglyza i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz może wprowadzić odpowiednie leczenie reakcji alergicznej oraz zalecić inny lek na cukrzycę.

Należy zaprzestać stosowania leku Onglyza i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią jakiegokolwiek z wymienionych poniżej ciężkich działań niepożądanych:

- silny i utrzymujący się ból brzucha (w okolicach żołądka), który może sięgać aż do pleców, jak również, nudności i wymioty, gdyż mogą wskazywać na zapalenie trzustki (*pancreatitis*).

Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi następujące działanie niepożądane:

- silny ból stawów.

U niektórych pacjentów po zastosowaniu leku Onglyza i metforminy występowały następujące działania niepożądane:

- Często (może wystąpić u 1 do 10 pacjentów na każdych 100 leczonych): zakażenia górnych dróg oddechowych lub płuc, zakażenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit zazwyczaj spowodowane przez zakażenie (zapalenie błony śluzowej żołądka), zakażenia zatok z uczuciem bólu i dyskomfortu w okolicy policzków i oczu (zapalenie zatok), zapalenie nosa i gardła (wśród objawów mogą występować przeziębienie i zapalenie gardła), bóle głowy, bóle mięśni (mialgia), wymioty, zapalenie żołądka, ból brzucha i niestrawność (dyspepsja).
- Niezbyt często (może wystąpić u 1 do 10 pacjentów na każdych 1000 leczonych): bóle stawów (artralgia) i trudności z uzyskaniem lub podtrzymaniem erekcji (zaburzenia erekcji).

U niektórych pacjentów po zastosowaniu leku Onglyza i sulfonilomocznika występowały następujące działania niepożądane:

- Bardzo często: małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia).
- Często: zakażenia górnych dróg oddechowych lub płuc, zakażenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit zazwyczaj spowodowane przez zakażenie (zapalenie błony śluzowej żołądka), zakażenia zatok z uczuciem bólu i dyskomfortu w okolicy policzków i oczu (zapalenie zatok), bóle głowy, ból brzucha i wymioty.
- Niezbyt często: zmęczenie, nieprawidłowe wyniki badań tłuszczów (kwasów tłuszczowych) we krwi (dyslipidemia, hipertriglicerydemia).

U niektórych pacjentów po zastosowaniu leku Onglyza i tiazolidynodionu występowały następujące działania niepożądane:

- Często: zakażenia górnych dróg oddechowych lub płuc, zakażenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit zazwyczaj spowodowane przez zakażenie (zapalenie błony śluzowej żołądka), zakażenia zatok z uczuciem bólu i dyskomfortu w okolicy policzków i oczu (zapalenie zatok), bóle głowy, wymioty, ból brzucha i obrzęki dłoni, wokół kostek i stóp (obrzęki obwodowe).

U niektórych pacjentów po zastosowaniu leku Onglyza oraz metforminy i pochodnych sulfonilomocznika występowały następujące działania niepożądane:

- Często: zawroty głowy, zmęczenie, ból brzucha i wzdęcia.

U niektórych pacjentów po zastosowaniu samego leku Onglyza występowały dodatkowo następujące działania niepożądane:

- Często: zawroty głowy, biegunka i ból brzucha.

Podczas stosowania leku Onglyza samodzielnie lub z innymi lekami, u niektórych pacjentów występowały następujące działania niepożądane:

- Częstość nieznana (nie można określić częstości występowania na podstawie dostępnych danych): zaparcia, pęcherze na skórze (pemfigoid pęcherzowy).

Podczas stosowania leku Onglyza samodzielnie lub z innymi lekami, u niektórych pacjentów występowało niewielkie zmniejszenie ilości białych krwinek (limfocytów) w badaniu krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Onglyza

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze lub kartoniku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Nie należy stosować tego leku, jeśli kartonowe pudełko zostało uszkodzone lub widoczne są ślady ingerencji.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Onglyza

- Substancją czynną leku jest saksagliptyna. Jedna tabletka powlekana zawiera 2,5 mg saksagliptyny (w postaci chlorowodoru).
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, celuloza mikrokryształiczna (E460i), kroscarmeloza sodowa (E468), magnezu stearynian.
 - Otoczek tabletki: alkohol poliwinylowy, makrogol/3350, tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172).
 - Tusz: szelak, indygotyna (E132).

Jak wygląda lek Onglyza i co zawiera opakowanie

- Tabletki powlekane 2,5 mg są białe do jasnożółtych, dwuwypukłe, okrągłe. Z jednej strony tabletka jest oznaczona „2,5”, z drugiej strony „4214”, napisy niebieskim tuszem.
- Tabletki dostępne są w blistrach z folii aluminiowej.
- Tabletki 2,5 mg występują w opakowaniach zawierających 14, 28 lub 98 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji z oznaczeniem dni tygodnia i 30x1 lub 90x1 tabletek powlekanych w blistrze perforowanym, jednodawkowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Szwecja

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

Onglyza, 5 mg, tabletki powlekane saksagliptyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Onglyza i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Onglyza
3. Jak stosować lek Onglyza
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Onglyza
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Onglyza i w jakim celu się go stosuje

Lek Onglyza zawiera substancję czynną nazywaną saksagliptyną, która należy do grupy leków nazywanych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Leki te pomagają w kontroli stężenia cukru we krwi.

Lek Onglyza jest stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów dorosłych w wieku powyżej 18 lat, kiedy nie można uzyskać właściwej kontroli choroby stosując jeden, doustny lek przeciwcukrzycowy, dietę i wysiłek fizyczny. Lek Onglyza stosuje się samodzielnie lub z insuliną lub innymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Istotne jest kontynuowanie diety i wysiłku fizycznego zaleconych przez lekarza lub pielęgniarkę.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Onglyza

Kiedy nie stosować leku Onglyza

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na saksagliptynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występowały ciężkie reakcje alergiczne na inne podobne produkty lecznicze stosowane w leczeniu cukrzycy. Patrz punkt 4.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem leku Onglyza należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie:

- o stosowaniu insuliny. Nie należy stosować leku Onglyza zamiast insuliny;
- o występowaniu cukrzycy typu 1 (organizm pacjenta nie produkuje insuliny) lub kwasicy cukrzycowej (powikłanie cukrzycy objawiające się dużym stężeniem cukru we krwi, szybką utratą masy ciała, nudnościami lub wymiotami). Leku Onglyza nie należy stosować do leczenia tych schorzeń;
- jeśli u pacjenta występują lub występowały choroby trzustki;

- o stosowaniu insuliny lub pochodnej sulfonylomocznika, doustnego leku przeciwcukrzycowego; lekarz może zalecić zmniejszenie dawki insuliny lub pochodnej sulfonylomocznika, jeśli jednocześnie jest stosowany lek Onglyza, aby uniknąć małego stężenia glukozy we krwi;
- jeśli istnieją okoliczności zmniejszające odporność organizmu na infekcje np. takie jak choroba AIDS lub stosowanie leków np. po transplantacji organów;
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca lub jeśli u pacjenta występują czynniki ryzyka rozwoju niewydolności serca, takie jak choroby nerek. Lekarz poinformuje pacjenta, jakie są objawy niewydolności serca. Należy natychmiast zgłosić lekarzowi, farmaceutce lub pielęgniarce wystąpienie jakichkolwiek z tych objawów. Objawy te mogą obejmować między innymi nasilającą się duszność, szybkie zwiększenie masy ciała i obrzęk w okolicy kostek;
- jeśli u pacjenta występuje zmniejszona czynność nerek, lekarz zdecyduje, czy konieczne będzie stosowanie mniejszych dawek leku Onglyza. W przypadku pacjentów hemodializowanych nie zaleca się stosowania leku Onglyza;
- jeśli u pacjenta występują umiarkowane lub ciężkie choroby wątroby. Jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby nie zaleca się stosowania leku Onglyza.

Uszkodzenia skóry, to typowe powikłania cukrzycy. Podczas stosowania leku Onglyza i niektórych leków przeciwcukrzycowych z tej samej grupy, do której należy lek Onglyza, obserwowano wysypki (patrz punkt 4). Należy przestrzegać zaleceń dotyczących pielęgnacji skóry i stóp, przekazanych przez lekarza lub pielęgniarkę. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta na skórze pojawią się pęcherze, ponieważ może to być oznaką stanu zwanego pemfigoidem pęcherzowym. Lekarz może zalecić zaprzestanie stosowania leku Onglyza.

Dzieci i młodzież

Lek Onglyza nie jest zalecany do stosowania u dzieci i osób młodych poniżej 18 lat.

Inne leki i Onglyza

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach stosowanych obecnie, ostatnio lub które planuje się stosować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje leki zawierające którąkolwiek z wymienionych substancji czynnych:

- karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina. Leki te mogą być stosowane w leczeniu drgawek (padaczki) lub przewlekłego bólu,
- deksametazon – lek steroidowy, który może być stosowany w leczeniu stanów zapalnych różnych narządów i części ciała,
- ryfampicyna. Lek ten jest stosowany w zakażeniach takich jak gruźlica,
- ketokonazol. Lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych,
- diltiazem. Lek stosowany w celu obniżenia ciśnienia krwi.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje ciążę, przed zastosowaniem leku Onglyza należy poinformować o tym lekarza. Lek Onglyza nie powinien być stosowany w ciąży.

Jeśli pacjentka chciałaby karmić piersią podczas leczenia, powinna o tym powiedzieć lekarzowi. Nie wiadomo czy lek Onglyza przenika do mleka karmiących matek. Lek Onglyza nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią lub jeśli się planuje karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeśli u pacjenta występują zawroty głowy podczas stosowania leku Onglyza, nie należy prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn, ani posługiwać się narzędziami. Hipoglikemia może wpływać na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn i urządzeń lub do wykonywania prac wymagających solidnego oparcia na nogach, a podczas przyjmowania tego leku w skojarzeniu z lekami, o których wiadomo, że powodują hipoglikemię, takimi jak insulina i pochodne sulfonylomocznika, istnieje ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

Onglyza zawiera laktozę

Tabletki zawierają laktozę (cukier obecny w mleku). Jeśli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem tego leku.

Onglyza zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Onglyza

Lek ten należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zalecana dawka leku Onglyza, to jedna tabletka 5 mg raz na dobę.

W przypadku zmniejszonej czynności nerek lekarz może przepisać lek w mniejszej dawce. Stosuje się wówczas tabletkę 2,5 mg raz na dobę. Ta dawka jest dostępna w tabletkce o innej mocy.

Lekarz może zalecić stosowanie leku Onglyza samodzielnie lub z insuliną lub innymi lekami przeciwcukrzycowymi. W stosownych przypadkach, należy pamiętać, aby stosować te inne leki zgodnie z zaleceniami lekarza, aby uzyskać jak najlepszy wynik leczenia.

Jak stosować lek Onglyza

Tabletek nie wolno dzielić ani kruszyć. Tabletkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Tabletkę można zażyć z jedzeniem lub na czczo. Tabletkę można zażyć o dowolnej porze dnia, jednak należy postarać się zażywać ją o tej samej porze każdego dnia. To pomoże pamiętać o jej zastosowaniu.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Onglyza

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zażycia leku Onglyza

- Jeśli pacjent zapomniał zażyć dawkę leku Onglyza, należy zastosować ją tak szybko, jak to możliwe. Jednak jeśli jest to bardzo blisko zastosowania kolejnej dawki leku, należy ją pominąć.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Nigdy nie należy stosować dwóch dawek tego samego dnia.

Przerwanie stosowania leku Onglyza

Lek Onglyza należy stosować dopóki lekarz nie zaleci przerwania stosowania tego leku. To pomoże utrzymać poziom cukru we krwi pod kontrolą.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre objawy wymagają niezwłocznej konsultacji medycznej:

Należy przestać stosować lek Onglyza i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem jeśli u pacjenta występują następujące objawy zmniejszenia stężenia cukru we krwi (hipoglikemia): drżenia, pocenie się, niepokój, niewyraźne widzenie, mrowienie wokół ust, bladość, zmiana nastroju, zaburzenia świadomości i splątanie (hipoglikemia); obserwowane bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób).

Objawy ciężkiej reakcji alergicznej (obserwowane rzadko, mogą wystąpić u 1 na 1000 osób) to:

- wysypka
- wypukłe czerwone plamy na skórze (pokrzywka)
- obrzęk twarzy, ust, języka i gardła mogący powodować trudności w oddychaniu lub przełykaniu.

Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, należy przerwać stosowanie leku Onglyza i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz może wprowadzić odpowiednie leczenie reakcji alergicznej oraz zalecić inny lek na cukrzycę.

Należy zaprzestać stosowania leku Onglyza i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią jakiegokolwiek z wymienionych poniżej ciężkich działań niepożądanych:

- silny i utrzymujący się ból brzucha (w okolicach żołądka), który może sięgać aż do pleców, jak również, nudności i wymioty, gdyż mogą wskazywać na zapalenie trzustki (*pancreatitis*).

Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi następujące działanie niepożądane:

- silny ból stawów.

U niektórych pacjentów po zastosowaniu leku Onglyza i metforminy występowały następujące działania niepożądane:

- Często (może wystąpić u 1 do 10 pacjentów na każdych 100 leczonych): zakażenia górnych dróg oddechowych lub płuc, zakażenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit zazwyczaj spowodowane przez zakażenie (zapalenie błony śluzowej żołądka), zakażenia zatok z uczuciem bólu i dyskomfortu w okolicy policzków i oczu (zapalenie zatok), zapalenie nosa i gardła (wśród objawów mogą występować przeziębienie i zapalenie gardła), bóle głowy, bóle mięśni (mialgia), wymioty, zapalenie żołądka, ból brzucha i niestrawność (dyspepsja).
- Niezbyt często (może wystąpić u 1 do 10 pacjentów na każdych 1000 leczonych): bóle stawów (artralgia) i trudności z uzyskaniem lub podtrzymaniem erekcji (zaburzenia erekcji).

U niektórych pacjentów po zastosowaniu leku Onglyza i sulfonilomocznika występowały następujące działania niepożądane:

- Bardzo często: małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia).
- Często: zakażenia górnych dróg oddechowych lub płuc, zakażenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit zazwyczaj spowodowane przez zakażenie (zapalenie błony śluzowej żołądka), zakażenia zatok z uczuciem bólu i dyskomfortu w okolicy policzków i oczu (zapalenie zatok), bóle głowy, ból brzucha i wymioty.
- Niezbyt często: zmęczenie, nieprawidłowe wyniki badań tłuszczów (kwasów tłuszczowych) we krwi (dyslipidemia, hipertriglicerydemia).

U niektórych pacjentów po zastosowaniu leku Onglyza i tiazolidynodionu występowały następujące działania niepożądane:

- Często: zakażenia górnych dróg oddechowych lub płuc, zakażenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit zazwyczaj spowodowane przez zakażenie (zapalenie błony śluzowej żołądka), zakażenia zatok z uczuciem bólu i dyskomfortu w okolicy policzków i oczu (zapalenie zatok), bóle głowy, wymioty, ból brzucha i obrzęki dłoni, wokół kostek i stóp (obrzęki obwodowe).

U niektórych pacjentów po zastosowaniu leku Onglyza oraz metforminy i pochodnych sulfonilomocznika występowały następujące działania niepożądane:

- Często: zawroty głowy, zmęczenie, ból brzucha i wzdęcia.

U niektórych pacjentów po zastosowaniu samego leku Onglyza występowały dodatkowo następujące działania niepożądane:

- Często: zawroty głowy, biegunka i ból brzucha.

Podczas stosowania leku Onglyza samodzielnie lub z innymi lekami, u niektórych pacjentów występowały następujące działania niepożądane:

- Częstość nieznana (nie można określić częstości występowania na podstawie dostępnych danych): zaparcia, pęcherze na skórze (pemfigoid pęcherzowy).

Podczas stosowania leku Onglyza samodzielnie lub z innymi lekami, u niektórych pacjentów występowało niewielkie zmniejszenie ilości białych krwinek (limfocytów) w badaniu krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Onglyza

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze lub kartoniku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Nie należy stosować tego leku, jeśli kartonowe pudełko zostało uszkodzone lub widoczne są ślady ingerencji.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Onglyza

- Substancją czynną leku jest saksagliptyna. Jedna tabletki powlekana zawiera 5 mg saksagliptyny (w postaci chlorowodoru).
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, celuloza mikrokryształiczna (E460i), kroscarmeloza sodowa (E468), magnezu stearynian.
 - Otoczką tabletki: alkohol poliwinylowy, makrogol/3350, tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), żelaza tlenek czerwony (E172).
 - Tusz: szelak, indygotyna (E132).

Jak wygląda lek Onglyza i co zawiera opakowanie

- Tabletki powlekane 5 mg są różowe, dwuwypukłe, okrągłe. Z jednej strony tabletki jest oznaczona „5”, z drugiej strony „4215”, napisy niebieskim tuszem.
- Tabletki dostępne są w blistrach z folii aluminiowej.
- Tabletki 5 mg występują w opakowaniach zawierających 14, 28, 56 lub 98 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji; 14, 28, 56 lub 98 tabletek powlekanych w blistrze bez perforacji z oznaczeniem dni tygodnia i 30x1 lub 90x1 tabletek powlekanych w blistrze perforowanym, jednodawkowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Szwecja

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.ema.europa.eu>.