

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ONGLYZA 2.5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Saksagliptin (saksagliptin hidroklorür olarak) 2.5 mg

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat 99 mg

Kroskarmelloz sodyum 10 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet

Mavi mürekkep ile bir tarafı "2.5" ve diğer tarafı "4214" baskılı, açık sarı renkte, bikonveks, yuvarlak, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ONGLYZA, 18 yaşındaki ve daha büyük erişkin, tip 2 diabetes mellitus (diyabet) hastalarında glisemik kontrolü iyileştirmede endikedir:

Monoterapi tedavisi:

- Diyet ve egzersizin tek başına yeterli olmadığı ve metformin tedavisinin kontrendikasyon ya da intolerans nedeniyle kullanılmadığı tip 2 diyabet hastalarında ONGLYZA endikedir.

Başlangıç ikili kombinasyon tedavisi:

- ONGLYZA, hem metformin hem de ONGLYZA kullanımının uygun olduğu tedavilerde, tip 2 diabetes mellitusu olan hastalarda glisemik kontrolün iyileştirilmesine yönelik olarak diyet ve egzersize ilave olarak metformin ile ilk ikili kombinasyon tedavisinde endikedir.

İkili kombinasyon tedavisi:

- Metformin ile kombinasyon: Diyet ve egzersizle birlikte metforminin tek başına yeterli glisemik kontrolü sağlayamadığı durumlarda ONGLYZA metforminle birlikte kullanıldığında glisemik kontrolü iyileştirmede endikedir.
- Sülfonilüre ile kombinasyon: Diyet ve egzersizle birlikte sülfonilürenin tek başına yeterli glisemik kontrolü sağlayamadığı ve metformin kullanması uygun olmayan hastalarda ONGLYZA bir sülfonilüre ile birlikte kullanıldığında glisemik kontrolü iyileştirmede endikedir.
- Tiyazolidindion ile kombinasyon: Diyet ve egzersiz ile birlikte tiyazolidindionun tek başına yeterli glisemik kontrolü sağlayamadığı durumlarda ONGLYZA bir tiyazolidindion ile birlikte kullanıldığında glisemik kontrolü iyileştirmede endikedir.

Üçlü kombinasyon tedavisi:

Diyet ve egzersiz ile birlikte metformin ve sülfonilüre tedavisinin yeterli glisemik kontrol sağlayamadığı tip 2 diyabet hastalarında ONGLYZA, metformin ve sülfonilüre ile birlikte kullanıldığında glisemik kontrolü iyileştirmede endikedir.

İnsülin kombinasyon tedavisi:

Diyet ve egzersiz ile birlikte insülin ile yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı durumda, insülin ile (metformin ile birlikte veya metformin olmaksızın) kombine olarak kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen ONGLYZA dozu günde bir defa 5 mg'dir. ONGLYZA, insülin ya da sülfonilüre ile kombinasyon halinde kullanıldığında, hipoglisemi riskini azaltmak için daha düşük bir insülin ya da sülfonilüre dozu gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Saksagliptinin, metformin ve tiyazolidindion ile üçlü oral kombinasyon tedavisinde kullanılması durumundaki etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Başlangıç ikili kombinasyon tedavisi:

Başlangıç ikili kombinasyon tedavisi olarak kullanıldığında, önerilen ONGLYZA dozu günde bir defa 5 mg ve metformin başlangıç dozu günde 500 mg'dır.

Bu başlangıç dozunda yetersiz glisemik kontrol gösteren hastalarda metformin dozu onaylanmış dozaj önerisine göre arttırılmalıdır.

Uygulama şekli:

ONGLYZA tabletleri günün herhangi bir vaktinde yemek esnasında veya aç karnına alınabilir. Tabletler bölünmemelidir veya kesilmemelidir.

Eğer bir doz atlanırsa, hasta hatırlar hatırlamaz bu doz alınmalıdır. Aynı gün içinde çift doz alınmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalar için ONGLYZA dozunda herhangi bir ayarlama önerilmemektedir.

ONGLYZA dozu, orta veya ağır şiddette böbrek bozukluğu olan hastalar için günde bir kez 2.5 mg'a azaltılmalıdır.

Böbrek fonksiyonuna bağlı olarak dozun 2.5 mg ile sınırlandırılması gerektiğinden, ONGLYZA'ya başlamadan önce ve sonrasında periyodik olarak böbrek fonksiyonu değerlendirmesinin yapılması önerilmektedir. (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği

Hafif veya orta karaciğer yetmezliği olan hastalar için hiçbir herhangi bir dozaj ayarlamasına gerek duyulmamaktadır (bkz. Bölüm 5.2). ONGLYZA orta derecedeki karaciğer yetmezliğinde dikkatle kullanılmalıdır ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri)

Yalnızca yaşa dayalı olarak herhangi bir dozaj ayarlamasının yapılması önerilmemektedir (ayrıca bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon

18 yaş altı çocuklarda ONGLYZA'nın güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık veya herhangi bir DPP-4 (dipeptidil peptidaz- 4) inhibitörüne karşı anaflaktik reaksiyon, anaflaktik şok ve anjiyoödem gelişmesi dahil ciddi aşırı duyarlılık öyküsü olanlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

ONGLYZA tip 1 diabetes mellitusu olan hastalarda veya diyabetik ketoasidozun tedavisi için kullanılmamalıdır.

ONGLYZA insülin gerektiren durumlarda, insülinin yerine kullanılamaz; ancak insülin ile kombine edilebilir.

Akut Pankreatit

DPP-4 inhibitörlerinin kullanımı ile akut pankreatit gelişme riski ilişkilendirilmiştir. Hastalar, akut pankreatitin karakteristik belirtileri olan sürekli, şiddetli karın ağrısı hakkında bilgilendirilmelidir. Eğer pankreatit şüphesi varsa, ONGLYZA kesilmelidir. Akut pankreatit doğrulandığında ONGLYZA'ya tekrar başlanmamalıdır. Pankreatit öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Saksagliptinin pazarlama sonrası deneyiminde, akut pankreatit advers reaksiyonları spontan olarak rapor edilmiştir.

Böbrek yetmezliği

Orta veya ağır şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda tek bir dozaj ayarlaması önerilmektedir. Hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastalarda saksagliptin kullanımı önerilmez. ONGLYZA'ya başlamadan önce ve sonrasında periyodik olarak böbrek fonksiyonu değerlendirmesinin yapılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Saksagliptin orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı önerilmez (bkz Bölüm 4.2).

Hipoglisemiye neden olduğu bilinen ilaçlar ile kullanım

Sülfonilürelerin ve insülinin hipoglisemiye neden olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla, ONGLYZA ile kombine olarak kullanıldığında hipoglisemi riskinin azaltılması için daha düşük bir sülfonilüre veya insülin dozu gerekli olabilir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

ONGLYZA bir dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörüne karşı herhangi bir ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu geçirmiş olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Spontan raporlar ve klinik çalışmalar dahil pazarlama sonrası deneyim sırasında saksagliptin kullanımı ile ilgili olarak aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir: anaflaktik reaksiyon, anaflaktik

şok ve anjiyoödem dahil ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları. Saksagliptine karşı ciddi bir aşırı duyarlılık reaksiyonundan şüphelenildiği takdirde, ONGLYZA kesilmeli, olayla ilgili diğer potansiyel nedenler değerlendirilmeli ve alternatif diyabet tedavisi başlatılmalıdır. (Bkz.Bölüm 4.8).

Deri hastalıkları

Klinik dışı toksikoloji çalışmalarında maymunların ekstremitelerinde ülseratif ve nekrotik deri lezyonları rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Klinik çalışmalarda deri lezyonlarının sıklığında artış gözlenmedi. DPP-4 inhibitör sınıfında, pazarlama sonrası raporlarda döküntü tanımlanmıştır. Döküntü aynı zamanda ONGLYZA için advers olay olarak da belirtilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu sebeple, diyabetik hastaların rutin bakımları sürdürülerek, kabarcıklanma, ülser veya döküntü gibi deri hastalıkları için izlenmeleri önerilmektedir.

Kalp yetmezliği

NYHA (New York Kalp Derneği) sınıf III-IV ile ilgili deneyimler henüz sınırlıdır. Bu nedenle bu hastalarda dikkatli olunmalıdır. Nedensel bir ilişki belirlenmemiş olmasına rağmen SAVOR çalışmasında saksagliptin ile tedavi edilen hastalarda kalp yetmezliği sebebiyle hastaneye yatırma oranlarında plaseboya nazaran küçük bir artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.1). İlave analiz NYHA sınıfları arasında farklı bir etkiyi ortaya koymamıştır. ONGLYZA, kalp yetmezliği öyküsü veya orta ila şiddetli böbrek yetmezliği gibi kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış için bilinen risk faktörlerine sahip hastalarda kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Hastalara kalp yetmezliğinin karakteristik semptomları hakkında bilgi verilmeli ve bu tür semptomları derhal bildirmeleri söylenmelidir.

Artralji

DPP4 inhibitörlerinin pazarlama sonrası raporlarında şiddetli olabilen eklem ağrısı bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). İlacın durdurulmasından sonra semptomlar hafiflemiş ve bazı hastalarda, aynı veya farklı bir DPP4 inhibitörüne tekrar başlanmasıyla semptomlar yeniden ortaya çıkmıştır. İlaç tedavisine başlandıktan sonra semptomların ortaya çıkışı hızlı olabileceği gibi uzun süreli tedaviden sonra da ortaya çıkabilir. Eğer hastada şiddetli eklem ağrısı görülürse, ilaç tedavisine devam edilmesi her hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Bağışıklık yetmezliği olan hastalar

Organ nakli yapılmış hastalar veya insan bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS) teşhisi konan hastalar gibi bağışıklık yetmezliği olanlar, ONGLYZA klinik programında çalışılmamıştır. Bu sebeple, bu hastalarda saksagliptinin etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile kullanımı

Karbamazepin, deksametazon, fenobarbital, fenitoin ve rifampisin gibi CYP3A4 indükleyicilerinin kullanımı, ONGLYZA'nın kan şekeri seviyesini düşürücü etkisini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Laktoz

Tablet laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum kroskarmeloz

Bu tıbbi ürün her tabletinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum (10 mg sodyum kroskarmeloz) ihtiva eder, yani esasında "sodyum içermez". Sodyuma bağlı herhangi bir etki beklenmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıda tarif edilen klinik veriler eşzamanlı olarak uygulanan tıbbi ürünler ile klinik açıdan anlamlı etkileşim riskinin düşük olduğunu düşündürmektedir.

Saksagliptin metabolizması başlıca sitokrom P4503A4/5 (CYP3A4/5) aracılığıyla gerçekleşmektedir.

Saksagliptinin rifampisin dışındaki (karbamazepin, deksametazon, fenobarbital ve fenitoin gibi) CYP3A4/5 indükleyicileri ile birlikte uygulanması çalışılmamıştır. Saksagliptin plazma konsantrasyonunun azalması ve major metabolitinin konsantrasyonunun artması ile sonuçlanabilir (aşağıya bakınız).

Saksagliptinin orta derecede CYP3A4/5 inhibitörü diltiazem ile birlikte kullanımı, saksagliptinin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %63 oranında ve 2.1 kat artırmış ve aktif metabolit için ilgili değerler sırasıyla %44 ve %34 oranında azalmıştır.

Saksagliptinin potent CYP3A4/5 inhibitörü ketokonazol ile birlikte uygulanması, saksagliptinin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %62 oranında ve 2.5 kat artırmış ve aktif metabolit için ilgili değerler sırasıyla %95 ve %88 oranında azalmıştır.

Saksagliptinin potent CYP3A4/5 indükleyicisi rifampisin ile birlikte uygulanması, saksagliptinin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %53 ve %76 oranında azaltmıştır. Aktif metabolit maruziyeti ve bir doz aralığında plazma DPP4 aktivitesi inhibisyonu rifampisinden etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Saksagliptin potent bir CYP3A4/5 indükleyicisi ile birlikte kullanıldığında glisemik kontrol dikkatlice değerlendirilmelidir.

In vitro çalışmalarda, saksagliptin ve majör metaboliti CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 veya 3A4'ü inhibe etmemiş ve CYP1A2, 2B6, 2C9 veya 3A4'ü indüklememiştir. Sağlıklı bireylerde yürütülen çalışmalarda, saksagliptinin ve majör metabolitinin farmakokinetikleri, metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, simvastatin, omeprazol, antiasitler veya famotidin tarafından anlamlı olarak değiştirilmemiştir. Buna ek olarak, saksagliptin metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, simvastatin, kombine bir oral kontraseptifin aktif bileşenleri (etinil estradiol ve norgestimat), diltiazem veya ketokonazolün farmakokinetiklerini anlamlı olarak değiştirmemiştir.

Sigara kullanımının, diyetin, bitkisel ürünlerin ve alkol kullanımının saksagliptin farmakokinetiği üzerine etkileri spesifik olarak çalışılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Günde bir kez saksagliptin (5 mg) ve bir oral kontraseptif olan Ortho-Cyclen® (0.035 mg etinil estradiol /0.250 mg norgestimat) ile 21 gün süreyle yapılan eşzamanlı çoklu doz uygulaması primer aktif östrojen bileşeni olan etinil estradiolün veya primer aktif progestin bileşeni olan norelgestrominin kararlı durum farmakokinetiklerini değiştirmemiştir. Saksagliptin ile Ortho-Cyclen® eşzamanlı olarak uygulandığında, norelgestrominin aktif bir metaboliti olan norelgestrominin plazma EAA değeri %13, norgestrel plazma C_{maks} değeri %17 oranında artmıştır. Norgestrelin EAA ve C_{maks} değerlerindeki bu küçük ölçekli değişikliğin klinik açıdan anlamlı olmadığı düşünülmektedir. Bu bulgulara dayanarak, saksagliptinin östrojen/progestin kombinasyonlu oral kontraseptifin farmakokinetiğini anlamlı derecede değiştirmesi beklenmemektedir.

Gebelik dönemi

Saksagliptinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin herhangi bir veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, yüksek dozlarda üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ONGLYZA gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Eğer hasta hamile kalmak isterse veya gebelik görülürse ONGLYZA ile tedavi kesilmeli, en kısa zamanda insülin tedavisine geçilmelidir.

Laktasyon dönemi

Saksagliptinin anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar saksagliptinin ve/veya metabolitinin sütle atıldığını göstermektedir. Emen çocuk üzerindeki risk göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ONGLYZA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ONGLYZA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Saksagliptin kullanımının insanlarda üreme üzerine etkisine dair herhangi bir veri mevcut değildir. Erkek ve dişi sıçanlarda yüksek dozlarda fertilite üzerinde belirgin toksisite belirtileri gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, yüksek dozlarda üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ONGLYZA'nın araç ve makine kullanma yetisi üzerine ihmal edilebilir düzeyde etkileri olabilir. Araç veya makine kullanırken, saksagliptin ile yürütülen çalışmalarda sersemlik halinin bildirilmiş olduğu dikkate alınmalıdır. Ayrıca, hastalar ONGLYZA'nın hipoglisemiye neden olduğu bilinen diğer antidiyabetik tıbbi ürünler (örn., insülin, sülfonilüreler) ile kombinasyon halinde kullanılması durumunda ortaya çıkabilecek hipoglisemi riski konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En yaygın bildirilen advers reaksiyonlar plasebo kontrollü çalışmalarda ONGLYZA 5 mg ile tedavi edilen hastaların $\geq 5\%$ 'inde rapor edilmiştir ve üst solunum yolu enfeksiyonu (%7.7), idrar yolu enfeksiyonu (%6.8) ve baş ağrısı (%6.5) plasebo ile tedavi edilen hastalardan daha yaygındır.

Saksagliptinin glisemik kontrol üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yürütülen, ONGLYZA ile tedavi edilen 3021 hastayı içeren, altı randomize, çift kör, kontrollü klinik güvenlilik ve etkililik çalışmasında, Tip 2 diyabeti olan 4148 hasta yer almıştır. Randomize, kontrollü, çift kör klinik çalışmalarda (geliştirme safhası ve pazarlama sonrası deneyim dahil) 17,000'den fazla tip 2 diyabeti olan hasta ONGLYZA ile tedavi edilmiştir.

Saksagliptinin glisemik kontrol üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yürütülen, randomize beş çift kör, plasebo kontrollü güvenlilik ve etkililik çalışmasında ONGLYZA 5 mg ile tedavi edilen 882 hastanın dahil edildiği tip 2 diyabeti olan 1,681 hastanın birleştirilmiş bir analizinde, ONGLYZA 5 mg ile tedavi edilen hastalardaki toplam advers olay insidansı plasebo ile benzer bulunmuştur. Advers olaylara bağlı olarak tedavinin kesilmesi plaseboya kıyasla ONGLYZA 5 mg alan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (%1.8'e karşı %3.3).

Advers reaksiyonların tablolanmış listesi

Saksagliptin 5 mg ile tedavi edilen hastaların $\geq 5\%$ 'inde ve plasebo ile tedavi edilen hastalara göre daha yaygın olarak ya da saksagliptin 5 mg ile tedavi edilen hastaların $\geq 2\%$ 'sinde bildirilen ve beş glisemik kontrol çalışmasına ilaveten aktif kontrollü metformin ile ikili kombinasyon çalışmasının

birleştirilmiş analizinde plasebo ile kıyaslandığında $\geq 1\%$ daha sık bildirilen advers reaksiyonlar aşağıda Tablo 1’de gösterilmiştir.

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve mutlak sıklığa göre listelenmektedir. Sıklıklar çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10\ 000$) veya bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilememektedir) olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 1 Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde bildirilen sistem organ sınıfına göre yan etkilerin sıklığı

Sistem organ sınıfı Yan Etkiler	Tedavi rejimine göre yan etkilerin sıklığı				
	Saksagliptin monoterapi	Saksagliptin ile metformin ¹	Saksagliptin ile bir sülfonilüre (glibenklamid)	Saksagliptin ile bir tiyazolidindion	Saksagliptinin metformin + sülfonilüreye eklenmesi
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar					
Üst solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	
İdrar yolu enfeksiyonu	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	
Gastroenterit	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	
Sinüzit	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	
Nazofarenjit		Yaygın ²			
Bağışıklık sistemi hastalıkları					
Aşırı duyarlılık reaksiyonları ^{†‡}	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
Anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyonlar ^{†‡}	Seyrek	Seyrek	Seyrek	Seyrek	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları					
Hipoglisemi			Çok yaygın ³		
Dislipidemi			Yaygın olmayan		
Hipertri-gliseridemi			Yaygın olmayan		
Sinir sistemi hastalıkları					
Baş dönmesi	Yaygın				Yaygın
Baş ağrısı	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	
Gastrointestinal hastalıklar					
Karın ağrısı [†]	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	
İshal ⁴	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	
Hazımsızlık		Yaygın			
Flatulans					Yaygın
Gastrit		Yaygın			

Bulantı [†]	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	
Kusma	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	
Pankreatit [†]	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
Deri ve derialtı doku hastalıkları					
Döküntü [†]	Yaygın	Yaygın	Yaygın		
Dermatit [†]	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
Kaşıntı [†]	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
Ürtiker [†]	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
Anjiyoödem ^{†‡}	Seyrek	Seyrek	Seyrek	Seyrek	
Kas-iskelet bozuklukları , bağ dokusu ve kemik hastalıkları					
Artralji*		Yaygın olmayan			
Miyalji ⁵		Yaygın			
Üreme sistemi ve meme hastalıkları					
Eretil disfonksiyon		Yaygın olmayan			
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar					
Bitkinlik	Yaygın		Yaygın olmayan		Yaygın
Periferik ödem				Yaygın ⁴	

1. Metformine saksagliptin eklenmesini ve metformin ile saksagliptinin ikili başlangıç tedavisini kapsar.
2. Sadece başlangıç kombinasyon tedavisinde
3. Plasebo ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur. ONGLYZA 5 mg (%0.8) ve plasebo (%0.7) için doğrulanmış hipoglisemi sıklığı “yaygın değil”dir.
4. İshal sıklığı saksagliptin 5 mg grubunda %4.1 (36/882) ve plasebo grubunda %6.1 (49/799)’du.
5. Metforminle ikili kombinasyonda miyalji sıklığı “yaygın olmayan” olarak bildirilmiştir.

[†] Advers reaksiyonlar pazarlama sonrası gözetim boyunca tanımlanmıştır.

^{†‡} Bakınız bölüm 4.3 ve 4.4.

* Ayrıca pazarlama sonrası gözetim sırasında da rapor edilmiştir.

SAVOR çalışması sonuçları

SAVOR çalışması günde bir kez ONGLYZA 5 mg ya da 2.5 mg ile tedavi edilen 8240 hastayı ve plasebo alan 8173 hastayı içermiştir. Bu çalışmada ONGLYZA ile tedavi edilen hastalardaki toplam advers olay insidansı plaseboya benzer olmuştur (sırasıyla %72.2’ye karşı %72.5)

Tedavi amaçlı popülasyonda tanı konmuş pankreatit olaylarının insidansı hem ONGLYZA ile tedavi edilen hem de plasebo ile tedavi edilen hastalarda %0.3 olmuştur.

Aşırı duyarlılık reaksiyonu insidansı hem ONGLYZA ile tedavi edilen hem de plasebo ile tedavi edilen hastalarda %1.1 olmuştur.

Bildirilen hipogliseminin toplam insidansı (her gün hasta günlüklerine kaydedilmiştir) ONGLYZA ile tedavi edilen hastalarda %17.1 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında %14.8 olmuştur. Tedavi sırasında majör hipoglisemi (başka bir kişinin desteğini gerektiren bir olay olarak tanımlanmıştır) bildirilen hastaların yüzdesi plasebo grubuna kıyasla saksagliptin grubunda daha yüksek olmuştur (sırasıyla %1.6 ve %2.1). Saksagliptin ile tedavi edilen grupta gözlemlenen artmış genel hipoglisemi ve majör hipoglisemi riski öncelikle başlangıçta SU ile tedavi edilen hastalarda ortaya çıkmıştır ve başlangıçta insülin ya da metformin monoterapisi kullanan hastalarda saptanmamıştır. Genel ve majör hipoglisemi riski artışı öncelikle başlangıçta A1 C < %7 olan hastalarda gözlenmiştir.

ONGLYZA ile tedavi edilen hastaların %0.5'inde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %0.4'ünde lenfosit sayısında azalma bildirilmiştir.

Plasebo grubuyla (%2.8) karşılaştırıldığında, kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışı saksagliptin grubunda daha fazla oranda ortaya çıkmış (%3.5), nominal istatistiksel anlamlılık plasebo lehine bulunmuştur [HR=1.27; %95 GA 1.07, 1.51); P=0.007]. Ayrıca bölüm 5.1'e bakınız.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Hipoglisemi

Advers hipoglisemi reaksiyonları, hipoglisemi raporlarının tamamına dayanmaktadır; eşzamanlı bir glukoz ölçümü gerekli değildir.

Metformin ve sülfonilüre ile üçlü kombinasyon tedavisi olarak kullanıldığında, bildirilen toplam hipoglisemi insidansı ONGLYZA 5 mg için %10.1 ve plasebo için %6.3'dü.

İnsüline ek olarak kullanıldığında (metforminle veya metformin olmaksızın), raporlanmış toplam hipoglisemi insidansı ONGLYZA 5 mg için %18.4 ve plasebo için %19.9'du.

Laboratuvar testleri

Klinik çalışmalar sırasında, laboratuvar testlerinde gözlenen advers olay insidansı plasebo ile tedavi edilen hastalar ile ONGLYZA 5 mg ile tedavi edilen hastalarda benzer bulunmuştur. Mutlak lenfosit sayımında küçük bir azalma gözlenmiştir. Plasebo kontrollü birleştirilmiş analizde, yaklaşık 2200 hücre/mikroL'lik bazal bir ortalama mutlak lenfosit sayımından, plaseboya göre yaklaşık 100 hücre/mikroL'lik ortalama bir azalma gözlenmiştir. Ortalama mutlak lenfosit sayımları süresi 102 haftaya varan günlük dozlama ile stabil kalmıştır. Lenfosit sayımındaki azalmalar klinik açıdan önemli advers reaksiyonlar ile ilişkili bulunmamıştır. Plaseboya göre lenfosit sayımındaki bu azalmanın klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Günde bir kez, oral yolla uygulanan ONGLYZA'nın 2 hafta boyunca günlük 400 mg'a varan dozlarda (önerilen dozun 80 katı) QTc aralığı veya kalp hızı üzerine klinik açıdan anlamlı herhangi bir etkisi yoktur. Bir doz aşımı olayında, hastanın klinik durumunun elverdiği şekilde uygun destekleyici tedaviye başlanmalıdır. Saksagliptin ve majör metaboliti hemodiyaliz ile atılır (4 saat boyunca dozun %23'ü).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar, Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri
ATC kodu: A10BH03

Etki mekanizması

Saksagliptin yüksek derecede güçlü, seçici, geri dönüşümlü, yarışmalı bir DPP-4 inhibitörüdür. Tip 2 diyabeti olan hastalarda, ONGLYZA uygulaması 24 saatlik bir süreç boyunca DPP-4 enzim aktivitesinin inhibisyonuna yol açmıştır. Bir oral glukoz yüklemesinden sonra, bu DPP-4 inhibisyonu daha yüksek insülin ve c-peptid konsantrasyonlarına yol açacak şekilde, dolaşımdaki glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) gibi aktif inkretin hormon düzeylerinde 2 ila 3 katlık bir artışa, azalmış glukagon konsantrasyonlarına ve artmış glukoz bağımlı beta hücresi yanıtına neden olmuştur. Pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımında artış ve pankreatik alfa hücrelerinden glukagon salınımında azalma oral bir glukoz yüklemesinin veya bir öğünün ardından gözlenen daha düşük açlık glukoz konsantrasyonları ve azalmış glukoz dalgalanması ile ilişkilendirilmiştir. ONGLYZA, alfa ve beta hücresi fonksiyonlarındaki iyileşmeler ile tip 2 diyabeti olan hastalarda açlık glukozu ve postprandiyal glukoz konsantrasyonlarını azaltarak glisemik durumu iyileştirmektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Randomize, kontrollü, çift kör klinik çalışmalarda (geliştirme safhası ve pazarlama sonrası deneyim dahil) 17,000'in üzerinde tip 2 diyabetli hasta saksagliptin ile tedavi edilmiştir.

Monoterapi olarak saksagliptin

Tip 2 diyabetli hastalarda monoterapide saksagliptinin etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek için 24 haftalık 2 çift-kör, plasebo kontrollü çalışma düzenlenmiştir. Her iki çalışmada da, günde tek doz saksagliptin ile tedavi HbA1c'de belirgin iyileşme sağlamıştır (bkz. Tablo 2).

Metformin tedavisine ek olarak saksagliptin

Sadece metformin ile yeterli glisemik kontrol (HbA1c %7-10) sağlanamayan hastalarda saksagliptin ile kombinasyonun etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek için 24 haftalık plasebo kontrollü metformin tedavisine ilave tedavi düzenlenmiştir. Plasebo (n=175) ile kıyaslandığında saksagliptin (n=186) HbA1c, AKŞ (açlık kan şekeri) ve TKŞ (tokluk kan şekeri)'de belirgin iyileşmeler sağlamıştır.

Saksagliptin 5 mg + metformin ile tedaviyi takiben HbA1c, AKŞ ve TKŞ iyileşmeleri 102 hafta boyunca sürdürülebilirdi. Plasebo + metformine (n:15) kıyasla saksagliptin 5 mg + metformin (n=31) için HbA1c değişimi 102. Haftada -%0.8'di.

Saksagliptinin metformine eklenmesi ile sülfonilürenin (SU) metformine eklenmesinin karşılaştırılması

Sadece metformin ile yeterli glisemik kontrol (HbA1c %6.5-10) sağlanamayan 858 hastada saksagliptin 5 mg + metformin kombinasyonunun (428 hasta) etkililik ve güvenliliği ile bir sülfonilüre (glipizid 20 mg'a titre edilmiş, ortalama doz 15 mg) + metformin kombinasyonu (430 hasta) kombinasyonun etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek için 52 haftalık bir çalışma

yapılmıştır. Saksagliptin ve glipizid gruplarının, 52 haftadan sonra HbA1c başlangıcından ortalama azalmaları benzerdi; her bir protokol analizinde (sırasıyla -%0.7'ye karşı -%0.8, her iki grup için ortalama başlangıç HbA1c %7.5). Saksagliptin hipoglisemili hastalarda anlamlı düşmelere de yol açtı; %3'e (13 kişide 19 olay) karşı glipizid için %36.3 (156 hastada 750 olay)'dü.. Saksagliptin ile tedavi edilen hastalar glipizidle tedavi edilen hastaların kilo almalarına nazaran başlangıç vücut ağırlığından anlamlı azalmalar gösterdi (-1.1'e karşı + 1.1 kg).

Saksagliptinin metformin ile başlangıç ikili kombinasyon tedavisi

Yetersiz glisemik kontrolü olan ve tedavi almamış hastaların (HbA1c %8-12) tedavisinde başlangıç kombinasyon tedavisi olarak saksagliptin 5 mg ile metforminin etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek için 24 haftalık bir çalışma düzenlenmiştir. Saksagliptin 5 mg'ın metformin ile ilk ikili kombinasyon tedavisi (n=306), başlangıç tedavisi olarak sadece saksagliptin (n=317) ya da sadece metformin (n=313) ile kıyaslandığında HbA1c, AKŞ ve TKŞ'de belirgin iyileşme sağlamıştır. Başlangıç HbA1c ile tanımlanan tüm değerlendirilen alt gruplarda 24 haftada HbA1c'de başlangıca göre azalma gözlenmiştir.

Glibenklamid tedavisine ek olarak saksagliptin

Çalışmaya alınma aşamasında tek başına sub-maksimal dozda glibenklamid ile yeterli glisemik kontrolün sağlanamadığı (HbA1c %7.5-10) hastalarda glibenklamid ile kombinasyon halindeki saksagliptinin etkililik ve güvenliliğinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan 24 haftalık plasebo kontrollü ekleme çalışması. Sabit, orta seviye dozda verilen bir sülfonilüre (glibenklamid 7.5 mg) ile kombinasyon halindeki saksagliptin, glibenklamidin daha yüksek bir dozuna titrasyon yapılmasıyla karşılaştırılmıştır Saksagliptin (n=250) HbA1c, AKŞ ve TKŞ bakımından glibenklamidin daha yüksek dozuna titrasyon yapılmasına (n=264) kıyasla anlamlı iyileşmeler sağlamıştır.

İnsülin tedavisine ek olarak (metforminli veya metformin olmaksızın) saksagliptin

Tek başına insülin (n=141) veya insülinle kombine olarak sabit bir doz metformin alan (=314), yetersiz glisemik kontrolü olan (HbA1c \geq %7.5 ve \leq %11) 455 Tip II diyabet hastasının katıldığı 24 haftalık randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, sabit bir doz insülinle (ortalama başlangıç 54.2 ünite) kombine olarak alınan saksagliptinin etkililik ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Metforminli veya metforminsiz insüline ek olarak alınan 5 mg saksagliptin, metforminli veya metforminsiz insüline ek olarak alınan plasebo ile karşılaştırıldığında, 24 hafta sonra TKŞ ve HbA1c'de anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Metformin kullanımı ne olursa olsun (her iki alt grup için - %0.4) insüline ilave olarak 5 mg saksagliptin alan hastalarda plaseboya karşı benzer HbA1c düşüşleri sağlanmıştır.

Tiyazolidindion tedavisine ek olarak saksagliptin

Tek başına tiyazolidindion (TZD) ile yeterli glisemik kontrolün sağlanamadığı (HbA1c %7-10.5) hastalarda bir TZD ile kombinasyon halindeki saksagliptinin etkililiğinin ve güvenliliğinin değerlendirilmesi amacıyla 24 haftalık plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Saksagliptin (n=183) HbA1c, AKŞ ve TKŞ bakımından plaseboya (n=180) kıyasla anlamlı iyileşmeler sağlamıştır (bkz. Tablo 2).

Metformin ve sülfonilüre ile saksagliptin üçlü kombinasyon tedavisi

Yetersiz glisemik kontrole sahip hastalarda (HbA1C \geq %7 ve \leq %10) saksagliptinin (günde bir kere 5 mg) metformin ve sülfonilüre (SU) ile üçlü kombinasyon halinde etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmeye yönelik 24 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmaya toplam 257 tip 2 diyabet hastası katılmıştır. Saksagliptin (n=127) plaseboya kıyasla (n=128) HbA1C ve TKŞ'de anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Plaseboya kıyasla saksagliptin için HbA1c değişimi 24. haftada - %0.7 bulunmuştur.

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Günde bir kez uygulanan 2.5 mg saksagliptinin plaseboya kıyasla tip 2 diyabet (HbA1c %7.0-11) ve böbrek yetmezliği (orta [n=90]; şiddetli [n=41] veya SDBY (Son Dönem Böbrek Yetmezliği) [n=39]) olan 170 hastada (85'i saksagliptin, 85'i plasebo alan) tedavi etkinliğini değerlendirmek üzere 12 haftalık, çok merkezli, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada hastaların %98.2'sine diğer antihiperглиsemik tedaviler uygulanmıştır (%75.3'üne insülin ve %31.2'sine oral antihiperглиsemik uygulanmış olup hastaların bir kısmına bunların ikisi de uygulanmıştır). Saksagliptin plaseboya kıyasla HbA1c'yi anlamlı düzeyde düşürmüştür; saksagliptin için HbA1c değişikliği 12. Haftada %-0.9 olmuştur (plasebo için HbA1c değişikliği %-0.4).

Tablo 2 Plasebo kontrollü monoterapi çalışmalarında ve ek kombinasyon tedavisi çalışmalarında Onglyza 5 mg/gün kullanımının ana etkililik sonuçları

	Ortalama başlangıç HbA1c (%)	24. haftada başlangıç HbA1c'den ortalama değişim ²	24. haftada HbA1c'de (%) plasebo-düzeltilmiş ortalama değişim (%95 GA)
MONOTERAPİ ÇALIŞMALARI			
• Çalışma CV181011 (n=103)	8.0	-0.5	-0.6(-0.9,-0.4) ³
• Çalışma CV181038 (n=69)	7.9	-0.7(sabah)	-0.4(-0.7, -0.1) ⁴
(n=70)	7.9	-0.6(akşam)	-0.4(-0.6, -0.1) ⁵
EK/KOMBİNASYON ÇALIŞMALARI			
• Çalışma CV181014 : metformine ilave (n=186)	8.1	-0.7	-0.8(-1.0, -0.6) ³
• Çalışma CV181040: SU'ya (sülfonilüreeye) ilave ¹ (n=250)	8.5	-0.6	-0.7(-0.9, -0.6) ³
• Çalışma D1680L00006: metformin ve SU'ya ilave (n=257)	8.4	-0.7	-0.7(-0.9, -0.5) ³
• Çalışma CV181013 : TZD'ye ilave (n=183)	8.4	-0.9	-0.6(-0.8, -0.4) ³
• Çalışma CV181039 : metformin ile ilk ikili kombinasyon ⁶ Toplam popülasyon (n=306) Başlangıç HbA1c ≥%10 (n=107)	8.4	-0.9	-0.6(-0.8, -0.4) ³
• Çalışma CV181057: insüline ilave (+/- metformin) Toplam popülasyon (n= 300)	9.4 10.8	-2.5 -3.3	-0.5(-0.7,-0.4) ⁷ -0.6(-0.9, -0.3) ⁸
	8.7	- 0.7	-0.4 (-0.6, -0.2) ³

n= Uygun verilerle randomize hastalar (primer etkililik- tedaviye niyetlenme analizi)

¹ plasebo grubunda glibenklamid 7.5 ila 15 mg toplam günlük doza üst titre edilmiştir.

² başlangıç değeri için ayarlanmış başlangıçtan ortalama değişim (ANCOVA)

³ plasebo ile karşılaştırıldığında p<0.0001

⁴ plasebo ile karşılaştırıldığında p=0.0059

⁵ plasebo ile karşılaştırıldığında p=0.0157

⁶ Metformin tolere edildiğinde 500 ila 2000 mg günlük doza üst titre edilmiştir.

⁷ Ortalama HbA1c değişimi, saksagliptin+metformin ile sadece metformin grupları arasındaki farktır (p<0.0001).

⁸ Ortalama HbA1c değişimi, saksagliptin+metformin ile sadece metformin grupları arasındaki farktır.

Diabetes Mellitus bulunan hastalarda kaydedilen vasküler sonuçların saksagliptin değerlendirmesi – Miyokard İnfarktüsünde tromboliz (SAVOR) Çalışması

SAVOR, HbA1c \geq %6.5 ve $<$ %12 olan ve HbA1c ve KV risk faktörleri için almakta oldukları bölgesel bakım standartlarına ek olarak saksagliptin (n=8289) ya da plaseboya (n=8212) randomize edilen 16.492 hasta ile yürütülmüş (12959’unda tanı konmuş KV hastalık, 3533’ünde sadece çoklu risk faktörleri) bir KV sonuç çalışması olmuştur.

Birincil güvenlilik (non-inferiorite) ve etkililik (üstünlük) sonlanma noktası, aşağıdaki majör advers KV olaylardan (MACE) herhangi birinin ilk ortaya çıkışına kadar geçen zamandan oluşan bir bileşik sonlanma noktası olmuştur: KV ölüm, fatal olmayan miyokard infarktüsü ya da fatal olmayan iskemik inme.

Ortalama 2 yıllık takibin ardından çalışma birincil güvenlilik sonlanma noktasını karşılamış, güncel arka plantedavisine eklendiğinde saksagliptinin tip 2 diyabeti olan hastalarda plaseboya kıyasla kardiyovasküler riski arttırmadığını ortaya koymuştur.

Birincil etkililik sonlanma noktası karşılanmamıştır.

Tablo 3: SAVOR Study Çalışmasında tedavi grubuna göre birincil ve ikincil klinik sonlanma noktaları*

Sonlanma noktası	Saksagliptin (N=8280)		Plasebo (N=8212)		Risk Oranı (%95 GA) [†]
	Olay yaşayan hastalar n (%)	100 hasta yılı başına olay oranı	Olay yaşayan hastalar n (%)	100 hasta yılı başına olay oranı	
Birincil bileşik sonlanma noktası: MACE	613 (7.4)	3.76	609 (7.4)	3.77	1.00 (0.89, 1.12) ^{‡,§, #}
İkincil bileşik sonlanma noktası: MACE artı	1059 (12.8)	6.72	1034 (12.6)	6.60	1.02 (0.94, 1.11) [¶]
Tüm nedenlere bağlı mortalite	420 (5.1)	2.50	378 (4.6)	2.26	1.11 (0.96, 1.27) [¶]

* Tedavi amaçlı popülasyon

[†] Risk oranı başlangıçtaki böbrek fonksiyonu kategorisi ve başlangıçtaki KVH riski kategorisine göre düzeltilmiştir.

[‡] plasebo ile karşılaştırıldığında kötü-olmama için (HR $<$ 1.3’e dayanır) p-değeri $<$ 0.001.

[§] plasebo ile karşılaştırıldığında üstünlük için (HR $<$ 1.0’a dayanır) p-değeri = 0.99.

[#] Olaylar zaman içinde sürekli olarak artmıştır ve Onglyza ve plasebo için olay oranları zaman içinde belirgin biçimde farklılaşmamıştır.

[¶] Anlamlılık test edilmemiştir.

Dengeli ikincil bileşik sonlanma noktasının bir bileşeni olan kalp yetmezliği için hastaneye yatış, plasebo grubu (%2.8) ile karşılaştırıldığında saksagliptin grubunda (%3.5) daha fazla oranda ortaya çıkmış, nominal istatistiksel anlamlılık plasebo lehine olmuştur [HR=1,27; (%95 GA 1.07, 1.51); P = 0.007]. Saksagliptin tedavisiyle nispi risk artışını haber veren klinik açıdan anlamlı faktörler tam olarak belirlenememiştir. Tedavi dağılımından bağımsız olarak, kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış açısından daha yüksek risk altındaki hastalar, başlangıçta kalp yetmezliği ya da böbrek fonksiyon bozukluğu öyküsü gibi kalp yetmezliğinin bilinen risk faktörlerine göre tanımlanabilir. Bununla birlikte, başlangıçta kalp yetmezliği ya da böbrek fonksiyon bozukluğu öyküsü olan ve saksagliptin alan hastalar birincil ya da ikincil bileşik sonlanma noktaları ya da tüm nedenlere bağlı mortalite açılarından plaseboya kıyasla artmış risk altında bulunmamıştır.

Bir açıklayıcı analizde plaseboya kıyasla saksagliptin ile AIC daha düşük bulunmuştur.

Yaşlı popülasyon

SAVOR çalışmasında, 65 ve 75 yaş üzeri alt-gruplardaki etkililik ve güvenlilik, genel çalışma popülasyonu ile uyumlu olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Saksagliptin ve majör metabolitinin farmakokinetiği sağlıklı deneklerde ve tip 2 diyabet hastalarında benzer bulunmuştur.

Emilim:

Saksagliptin ve majör metabolitinin maksimum plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) sırasıyla 2 ve 4 saat (T_{maks}) içinde ulaşmak suretiyle, saksagliptin açlık durumunda oral uygulamadan sonra hızlı emilim göstermiştir. Saksagliptinin ve majör metabolitinin C_{maks} ve EAA değerleri saksagliptin dozundaki artışla orantılı olarak artmıştır ve bu orantılı artış 400 mg'a kadar devam etmiştir. Sağlıklı deneklere yapılan 5 mg'lık tek bir oral doz uygulamasının ardından, saksagliptin ve majör metaboliti için ortalama plazma EAA değerleri sırasıyla 78 ng·sa/mL ve 214 ng·sa/mL olarak belirlenmiştir. Karşılık gelen plazma C_{maks} değerleri sırasıyla 24 ng/mL ve 47 ng/mL olarak belirlenmiştir. Saksagliptinin C_{maks} 'ı ve EAA'sı için denek içi varyasyon katsayısı %12'den düşük bulunmuştur.

Saksagliptinin oral uygulamasından en az 24 saat sonra saksagliptin ile plazma DPP-4 aktivitesinin inhibisyonu, yüksek potens, yüksek afinite ve aktif bölgeye uzun süren bağlanmasından kaynaklanmaktadır.

Yiyeceklerle etkileşim

Yemek sağlıklı deneklerde saksagliptin farmakokinetiği üzerine göreceli olarak az miktarda etki göstermiştir. Açlık durumu ile karşılaştırıldığında, yüksek yağ içerikli bir öğün ile yapılan uygulama saksagliptin C_{maks} 'ında herhangi bir değişime yol açmazken, EAA'da %27 oranında bir artışa yol açmıştır. Saksagliptin için C_{maks} 'a ulaşma zamanı (T_{maks}) açlık durumuna göre yemek ile yaklaşık 0.5 saat artmıştır. Bu değişimler klinik açıdan anlamlı olarak kabul edilmemiştir.

Dağılım:

İnsan serumunda saksagliptinin ve majör metabolitinin *in vitro* protein bağlanması ihmal edilebilir düzeydedir. Dolayısıyla, çeşitli hastalık durumlarında (örn., renal veya hepatik bozukluk) gözlenen kan protein düzeylerindeki değişimlerin saksagliptin dağılımını etkilemesi beklenmemektedir.

Biyotransformasyon:

Saksagliptin biyotransformasyonu öncelikle sitokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5) aracılığıyla gerçekleşmektedir. Saksagliptinin majör metaboliti de (5-hidroksi-saksagliptin), saksagliptinin yarısı kadar bir güce sahip, seçici, geri dönüşümlü, yarışmalı bir DPP-4 inhibitörüdür.

Eliminasyon:

Saksagliptin ve majör metaboliti için ortalama plazma terminal yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) değerleri sırasıyla 2.5 ve 3.1 saat ve plazma DPP-4 inhibisyonu için ortalama $t_{1/2}$ değeri yaklaşık 27 saattir. Saksagliptin hem renal hem de hepatik yollarla elimine edilmektedir. Tek bir 50 mg'lık ¹⁴C-saksagliptin dozunun ardından, dozun %24'ü, %36'sı ve %75'i sırasıyla saksagliptin, majör metaboliti ve total radyoaktivite olarak idrarla atılmıştır. Saksagliptinin ortalama renal klerensi (~230 mL/dak) bir miktar aktif renal atılımı düşündürecek şekilde beklenen ortalama glomerüler filtrasyon hızından (~120 mL/dak) daha büyük bulunmuştur. Majör metabolit için, renal klerens değerleri beklenen glomerüler filtrasyon hızı ile benzer bulunmuştur. Uygulanan radyoaktivitenin toplam %22'si gastrointestinal sistemden emilmeyen ilacı ve/veya safraya atılan saksagliptin dozunun fraksiyonunu temsil eden şekilde dışkıda geri kazanılmıştır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Saksagliptin ve majör metabolitinin C_{maks} ve EAA değerleri saksagliptin dozuna bağlı olarak oransal artar. Tekrarlanan günde tek doz tedavi ile herhangi bir doz düzeyinde ne saksagliptin ne de majör

metabolitinin fark edilir birikimi gözlenmiştir. 2.5 mg ila 400 mg doz aralığında günde tek doz saksagliptin ile 14 günlük tedavide saksagliptin ve major metabolitinin klerensinin doza ve zamana bağlılığı gözlenmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

Normal böbrek fonksiyonu olan deneklere karşı çeşitli derecelerde kronik böbrek bozukluğu olan deneklerde saksagliptin farmakokinetiğini (10 mg'lik doz) değerlendirmek amacıyla tek dozlu, açık etiketli bir çalışma yürütülmüştür. Çalışma hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarının yanı sıra hafif (>50 ila ≤80 mL/dak), orta (≥30 ila ≤50 mL/dak) ve ağır (<30 mL/dak) olarak kreatinin klerensine (Cockcroft-Gault formülünü esas alan) göre sınıflandırılan böbrek bozukluğu olan hastaları içermiştir.

Böbrek bozukluğunun derecesi saksagliptinin veya majör metabolitinin C_{maks} 'ını etkilememiştir. Hafif böbrek bozukluğu olan hastalarda, saksagliptinin ve majör metabolitinin EAA değerleri normal böbrek fonksiyonu olan deneklerdeki EAA değerlerinden sırasıyla 1.2 ve 1.7 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu büyüklükteki artışlar klinik açıdan önemli olmadığından, hafif böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir. Orta veya ağır derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda veya hemodiyalizde Son Dönem Böbrek Hastalığı olan hastalarda, saksagliptinin ve majör metabolitinin EAA değerleri normal böbrek fonksiyonu olan deneklerdeki EAA değerlerinden sırasıyla 2.1 kat ve 4.5 kat daha yüksek bulunmuştur. ONGLYZA dozu, orta ve ağır derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda günde bir kez 2.5 mg'dir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği Sağlıklı kişilere oranla, hafif (Child-Pugh Sınıf A), orta (Child-Pugh Sınıf B) veya şiddetli (Child-Pugh Sınıf C) karaciğer bozukluğu olan hastalarda, saksagliptine maruz kalma oranları sırasıyla 1.1, 1.4 ve 1.8 kat artarken, BMS-510849 (majör aktif mono-hidroksi metabolit)'a maruz kalma oranları da sırasıyla %22, %7 ve %33 oranlarında azalmaktadır.

Yaşlılar (65 yaş ve üzeri)

Yaşlı hastalardaki (65-80 yaş) saksagliptin EAA değeri, genç hastalara (18-40 yaş) göre, %60 daha fazladır. Bu durum klinik olarak anlamlı değerlendirilmediğinden, ONGLYZA'nın sadece yaşa bağlı olarak dozunun belirlenmesi tavsiye edilmez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Saksagliptin sinomolgus maymunlarında ≥ 3 mg/kg/gün dozlarda, ekstremitelerde (kuyruk, parmaklar, skrotum ve/veya burun) geri-dönüşümlü deri lezyonlarına (kabuklanma, ülserleşme ve nekroz) neden olmuştur. 5 mg/gün önerilen insan dozunda lezyonlar için saksagliptin ve majör metabolitinin etki oluşturmayan düzeyi sırasıyla saksagliptin insan maruziyetinin 1 ve 2 katıdır.

Deri lezyonlarının klinikle ilişkisi bilinmemektedir, fakat maymunlarda gözlenen deri lezyonları, saksagliptinin insan klinik çalışmalarında gözlenmemiştir.

Önerilen insan dozunun 7 katından başlayan maruziyetlerde test edilen tüm türlerde bağışıklıkla ilgili bulgular; dalakta, lenf düğümünde ve kemik iliğinde herhangi bir advers sekel bırakmaksızın minimal, ilerleyici olmayan lenfoid hiperplazi bildirilmiştir.

Saksagliptin önerilen insan dozunda, saksagliptin ve majör metaboliti için insan maruziyetinin sırasıyla 4 ve 2 katı yüksek, etkili olmayan dozlarda köpeklerde kanlı/mukuslu dışkı ve enteropati gibi gastrointestinal toksisite oluşturmuştur.

Saksagliptin *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda geleneksel genotoksisite deneylerinde genotoksik değildir. Fareler ve sıçanlarla yapılan 2 yıllık karsinogenisite analizlerinde karsinogenik potansiyel gözlenmemiştir.

Toksisitenin açık belirtilerinin olduğu yüksek dozlarda erkek ve dişi sıçanlarda fertilité üzerinde etkiler gözlenmiştir. Sıçanlarda ve tavşanlarda değerlendirilen herhangi bir dozda saksagliptin teratojenik değildir. Sıçanlarda yüksek dozlarda saksagliptin fetal pelviste kemikleşmede azalmaya (bir gelişme geriliği) ve önerilen insan dozunda saksagliptin ve major metaboliti için insan maruziyetinin sırasıyla 303 ve 30 katı etkili olmayan dozlar ile fetal vücut ağırlığında azalmaya (maternal toksisite varlığında) sebep olmuştur. Tavşanlarda saksagliptinin etkisi sadece maternal toksik dozlarda önerilen insan dozunda sırasıyla saksagliptin ve major metaboliti için insan maruziyetinin 158 ve 224 katı etkili olmayan dozlar ile minör iskelet değişimleri ile sınırlıdır. Sıçanlarda yapılan pre-postnatal gelişim çalışmalarında saksagliptin, önerilen insan dozunda saksagliptin ve major metaboliti için insan maruziyetinin sırasıyla 488 ve 45 katı, maternal toksik dozlarda yavrularda ağırlık azalmasına sebep olmuştur. Dişi ve erkek yavrularda vücut ağırlıkları üzerindeki etkiler sırasıyla doğum sonrası 92 ve 120. güne kadar not edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

İnert çekirdek tablet

Laktoz monohidrat

Mikrokristallin selüloz (E460i)

Kroskarmeloz sodyum (E468)

Magnezyum stearat

Kaplama

Polivinil alkol

Makrogol3350

Titanyum dioksit (E171)

Talk (E553b)

Sarı demir oksit (E172)

Baskı mürekkebi

Şellak

İndigo karmin aluminyum lak (E132)

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 film kaplı tablet içeren blister ambalajda.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereksinim yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San.ve Tic.Ltd.Şti.
Büyükdere Cad.Yapı Kredi Plaza B Blok Kat 3-4
Levent 34330 - İstanbul
Tel: 0212 317 23 00
Faks: 0212 317 24 05

8. RUHSAT NUMARASI

2014-713

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.09.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ