

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onglyza 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää saksagliptiinihydrokloridia vastaten 5 mg saksagliptiinia.

Apuaine: Yksi tabletti sisältää 99 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

Vaaleanpunainen, kaksoiskupera, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella sinisellä musteella merkintä "5" ja toisella puolella "4215".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yhdistelmähoito

Onglyza on tarkoitettu käytettäväksi tyypin 2 diabetesta sairastaville aikuispotilaille parantamaan glukoositasapainoa:

- metformiiniin yhdistettynä, kun metformiinilla yksinään, ruokavalion ja liikunnan kanssa ei saavuteta riittävää glukoositasapainoa,
- sulfonyyliureaan yhdistettynä, kun sulfonyyliurealla yksinään, ruokavalion ja liikunnan kanssa ei saavuteta riittävää glukoositasapainoa, potilailla, joilla metformiinin käyttöä ei voida pitää tarkoituksenmukaisena,
- tiatsolidiinidioniin yhdistettynä, kun tiatsolidiinidionilla yksinään, ruokavalion ja liikunnan kanssa ei saavuteta riittävää glukoositasapainoa potilailla, joilla tiatsolidiinidionin käyttöä voidaan pitää tarkoituksenmukaisena.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yhdistelmähoito

Onglyzan suositeltava annos on 5 mg kerran päivässä metformiiniin, tiatsolidiinidioniin tai sulfonyyliureaan yhdistettynä.

Saksagliptiinin tehoa ja turvallisuutta kolmoishoidossa yhdessä joko metformiiniin ja tiatsolidiinidionin kanssa tai metformiiniin ja sulfonyyliurean kanssa ei ole osoitettu.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen sovittamisesta lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole annettu suosituksia. Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kokemusta Onglyzan käytöstä kliinisissä tutkimuksissa on niukasti. Tämän vuoksi Onglyzan käyttöä ei suositella näille potilasryhmille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoiminta sairastaville potilaille annosta ei tarvitse sovittaa (ks. kohta 5.2). Saksagliptiiniä tulee käyttää varoen potilailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta eikä sitä suositella käytettäväksi potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Vanhukset (≥65-vuotiaat)

Annoksen sovittamisesta pelkän iän perusteella ei ole annettu suosituksia. Kokemus 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta on hyvin vähäistä, ja tämän potilasryhmän hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. myös kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).

Lapset

Onglyzaa ei suositella lapsille tai nuorille, sillä tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Antotapa

Onglyza voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman mihin aikaan päivästä tahansa. Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, tulee se ottaa heti muistettaessa. Kaksinkertaista annosta ei tule ottaa saman vuorokauden aikana.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Onglyzaa ei tule käyttää potilailla, joilla on tyyppin 1 diabetes tai diabeettinen ketoasidoosi. Saksagliptiinin yhteiskäyttöä insuliinin kanssa ei ole tutkittu.

Munuaisten vajaatoiminta

Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kokemusta saksagliptiinin käytöstä kliinisissä tutkimuksissa on niukasti. Tämän vuoksi Onglyzan käyttöä ei suositella näille potilasryhmille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Saksagliptiiniä tulee käyttää varoen potilailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta eikä sitä suositella käytettäväksi potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö sulfonyyliurean kanssa

Sulfonyyliurea-valmisteiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa. Sen vuoksi sulfonyyliurean annosta on mahdollisesti pienennettävä hypoglykemian riskin alentamiseksi silloin, kun lääkettä käytetään samanaikaisesti Onglyzan kanssa.

Yliherkkyysreaktiot

Onglyzaa ei tule käyttää potilailla, joilla on ollut vakava yliherkkyysreaktio dipeptidyylipeptidaasi 4 (DPP4) -estäjien käytön yhteydessä.

Vanhukset

Kokemus 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta on hyvin vähäistä, ja tämän potilasryhmän hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Ihosairaudet

Ei-kliinisissä toksisuustutkimuksissa apinoiden raajoissa on raportoitu haavaisia ja nekroottisia iholeesioita (ks. kohta 5.3). Vaikkakaan iholeesioiden esiintyvyyden kasvua ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, käytöstä on vähän kokemusta potilailla, joilla on diabetekseen liittyviä ihokomplikaatioita. DPP4-estäjäryhmän lääkeaineilla on niiden markkinoille tulon jälkeen raportoitu ihottumaa. Ihottumaa on myös todettu Onglyzan haittavaikutuksena (ks. kohta 4.8). Tämän vuoksi

ihomuutosten, kuten rakkuloiden, haavaumien tai ihottuman seurantaan suositellaan, kuten diabeetikkojen rutiinihoitoon kuuluu.

Sydämen vajaatoiminta

Kokemukset NYHA-luokkien I ja II potilailla ovat vähäisiä eikä kliinisissä tutkimuksissa ole lainkaan kokemusta NYHA-luokkien III-IV potilaista.

Immunosuppressiiviset potilaat

Immunosuppressiivisia potilaita kuten potilaat, joille on tehty elinsiirto tai potilaat, joilla on todettu HIV:n aiheuttama immuunikato, ei ole tutkittu Onglyzan kliinisessä tutkimusohjelmassa. Täten saksagliptiinin teho- ja turvallisuusprofiilia näillä potilailla ei ole osoitettu.

Käyttö voimakkaiden CYP 3A4 -indusoiden kanssa

Voimakkaiden CYP 3A4 -indusoiden, kuten karbamatsepiinin, deksametasonin, fenobarbitaalin, fenytoiinin tai rifampisiinin, samanaikainen käyttö voi heikentää Onglyzan glukoosia alentavaa tehoa (ks. kohta 4.5).

Laktoosi

Tabletti sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Alla mainitut kliiniset tutkimustiedot viittaavat siihen, että kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten riski samanaikaisesti annosteltujen lääkevalmisteiden kanssa on pieni.

Saksagliptiinin metabolia on ensisijaisesti P450 3A4/5 (CYP3A4/5) -välitteinen. *In vitro* – tutkimuksissa saksagliptiini ja sen päämetaboliitti eivät estäneet CYP1A2:ta, 2A6:tta, 2B6:tta, 2C9:ää, 2C19:ää, 2D6:tta, 2E1:tä tai 3A4:ää eivätkä myöskään indusoineet CYP1A2:ta, 2B6:tta, 2C9:ää tai 3A4:ää. Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui terveitä henkilöitä, ei saksagliptiinin eikä sen päämetaboliitin farmakokinetiikka muuttunut merkittävästi metformiinin, glibenklamidin, pioglitatsonin, digoksiinin, simvastatiinin, omepratsolin, antasidien tai famotidiinin vaikutuksesta. Lisäksi saksagliptiini ei merkittävästi muuttanut metformiinin, glibenklamidin, pioglitatsonin, digoksiinin, simvastatiinin, diltiatseemin tai ketokonatsolin farmakokinetiikkaa.

Saksagliptiinin samanaikainen anto keskivoimakkaan CYP 3A4/5 -estäjän, diltiatseemin, kanssa lisäsi saksagliptiinin C_{max} :a 63 % ja nosti AUC-arvon 2,1-kertaiseksi, ja vastaavat arvot päämetaboliitin kohdalla laskivat 44 % ja 34 %.

Saksagliptiinin samanaikainen anto voimakkaan CYP 3A4/5 -estäjän, ketokonatsolin, kanssa lisäsi saksagliptiinin C_{max} :a 62 % ja nosti AUC-arvon 2,5-kertaiseksi, ja vastaavat arvot päämetaboliitin kohdalla laskivat 95 % ja 88 %.

Saksagliptiinin samanaikainen anto voimakkaan CYP 3A4/5 -indusoiden, rifampisiinin, kanssa laski saksagliptiinin C_{max} :a 53 % ja AUC-arvoa 76 %. Rifampisiinilla ei ollut vaikutusta päämetaboliitin altistukseen ja plasman DPP4-aktiivisuuden estoon annostusvälin aikana (ks. kohta 4.4).

Samanaikaista saksagliptiinin ja CYP3A4/5:ttä indusoivien aineiden antoa, muiden kuin rifampisiinin - kuten karbamatsepiinin, deksametasonin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin - kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen annostelu saattaa kuitenkin pienentää saksagliptiinin pitoisuutta ja suurentaa sen aktiivisen metaboliitin pitoisuutta plasmassa. Glukoositasapaino tulisi huolellisesti arvioida, kun saksagliptiiniä käytetään samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4-indusoiden kanssa.

Tupakoinnin, ruokavalion, luontaistuotteiden ja alkoholin käytön vaikutuksia saksagliptiinin farmakokinetiikkaan ei ole erityisesti tutkittu.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Saksagliptiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tutkimustietoa. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Onglyzaa ei tule käyttää raskauden aikana ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö saksagliptiini äidinmaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu saksagliptiinin ja/tai sen metaboliitin erittyvän maitoon. Imeväisikäiselle lapselle koituvaa riskiä ei voida sulkea pois. Päätös rintaruokinnan lopettamisesta tai lääkityksen keskeyttämisestä tulee tehdä ottaen huomioon rintaruokinnan edut lapselle ja hoidon edut naiselle.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita on kuitenkin huomioitava, että saksagliptiinin käytön yhteydessä on raportoitu huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Kuuteen kaksoissokkoutettuun, kontrolloituun kliiniseen turvallisuus- ja tehotutkimukseen satunnaistettiin 4 148 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, mukaan lukien 3 021 Onglyzaa käyttävää potilasta ja tutkimuksissa arvioitiin saksagliptiinin vaikutuksia glukoositasapainoon.

Yhdistetyssä analyysissä yleinen haittavaikutusten ilmaantuvuus saksagliptiinin 5 mg annosta käyttäneillä potilailla oli plasebon kaltainen. Saksagliptiinin 5 mg annosta käyttäneet potilaat keskeyttivät hoidon haittavaikutusten vuoksi useammin kuin lumelääkettä käyttäneet potilaat (3,3 % vs. 1,8 %).

Taulukossa 1 esitetään haittavaikutukset, joita raportoitiin ≥ 5 %:lla saksagliptiinin 5 mg annoksella hoidetuista potilaista ja yleisemmin kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä. Taulukossa esitetään myös haittavaikutukset, joita raportoitiin ≥ 2 %:lla saksagliptiinin 5 mg annoksella hoidetuista potilaista ja ≥ 1 % useammin kuin lumelääkkeellä. Haittavaikutukset on esitetty riippumatta tutkijan arvion mukaisesta kausaliiteetista.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokituksen ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), tai hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Haittavaikutusfrekvenssi elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti

Elinjärjestelmä- luokitus	Haittavaikutusfrekvenssi hoitotavan mukaan			
	Haittavaikutus	Saksagliptiini- monoterapia	Saksagliptiini metformiinin kanssa ¹	Saksagliptiini sulfonyyliurean kanssa (glibenklamidi)
Infektiot ja tartunnat				
Ylempien hengitysteiden infektiot	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Virtsatieinfektiot	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Gastroenteriitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Sinuiitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Nenänielun tulehdus		Yleinen ²		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				
Hypoglykemia			Hyvin yleinen ³	
Hermosto				
Päänsärky	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ruoansulatuselimistö				
Oksentelu	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				
Perifeerinen turvotus				Yleinen ⁴

¹ Sisältää saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmän sekä suoraan aloitetun yhdistelmähoidon metformiinin kanssa.

² Vain suoraan aloitettu yhdistelmähoido.

³ Ei tilastollisesti merkitsevää eroa verrattuna lumelääkkeeseen. Vahvistettujen hypoglykemioiden ilmaantuvuus oli melko harvinaista; Onglyza 5 mg (0,8 %) ja lumelääke (0,7 %).

⁴ Kaikki perifeeriseen turvotukseen liittyvät, lääkkeen aiheuttamat raportoidut haittavaikutukset olivat luonteeltaan lieviä tai keskivaikeita eikä yksikään niistä johtanut tutkimuslääkkeen käytön lopettamiseen.

Yllä kuvattujen haittavaikutusten lisäksi Onglyzalla hoidetuilla potilailla raportoitiin haittavaikutuksia, kuten yliherkkyyttä (0,6 % vs. 0 %) ja ihottumaa (1,4 % vs. 1,0 %), useammin kuin lumelääkkeellä riippumatta kausaliiteetista lääkevalmisteeseen.

Haittavaikutukset, jotka tutkijan arvion mukaan ovat ainakin mahdollisesti lääkkeeseen liittyviä ja joita raportoitiin ainakin kahta useammalla saksagliptiinin 5 mg annosta käyttäneellä potilaalla vertailuryhmään verrattuna, on kuvattu alla hoitotavan mukaisesti.

Monoterapiana: huimaus (yleinen) ja väsymys (yleinen).

Yhdessä metformiinin kanssa: dyspepsia (yleinen) ja myalgia (yleinen).

Yhdessä sulfonyyliurean (glibenklamidi) kanssa: väsymys (melko harvinainen), dyslipidemia (melko harvinainen) ja hypertriglyseridemia (melko harvinainen).

Suoraan aloitetussa yhdistelmähoidossa metformiinin kanssa: gastriitti (yleinen), artralgia (melko harvinainen), myalgia (melko harvinainen) ja erektiohäiriöt (melko harvinainen).

Laboratoriotutkimukset

Yleisesti ottaen kliinisissä tutkimuksissa poikkeavuuksia laboratoriotuloksissa saksagliptiinin 5 mg annosta käytävillä potilailla oli saman verran kun lumelääkeryhmässä. Lymfositien absoluuttisen määrän pientä vähenemistä havaittiin. Kun lähtötason absoluuttinen lymfositimäärän keskiarvo oli

noin 2 200 solua/mikrolitra, lumekontrolloidussa yhdistetyssä analyysissä havaittiin keskimäärin noin 100 solun/mikrol suuruista alenemista lumelääkkeeseen verrattuna. Absoluuttisen lymfocyttimäärän keskiarvo pysyi stabiilina, kun tutkimuslääkettä annettiin päivittäin korkeintaan 102 viikon ajan. Lymfocyttimäärän vähenemiseen ei liittynyt kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia. Lymfocyttimäärän vähenemisen kliinistä merkitystä lumelääkkeeseen verrattuna ei tunneta.

4.9 Yliannostus

Onglyzan on osoitettu olevan turvallinen ja hyvin siedetty hoito ilman kliinisesti merkittäviä vaikutuksia QTc-väliin tai sydämen lyöntitiheyteen, kun sitä on käytetty suun kautta otettuna jopa annoksella 400 mg vuorokaudessa 2 viikon ajan (80 kertaa suurempi kuin suositeltava annos). Yliannostustilanteissa asianmukainen tukihoido tulee aloittaa potilaan kliinisen tilan mukaan. Saksagliptiini ja sen päämetaboliitti voidaan poistaa hemodialyysin avulla (23 % annoksesta 4 tunnin aikana).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) estäjät, ATC-koodi: A10BH03.

Vaikutusmekanismi

Saksagliptiini on erittäin voimakas (Ki: 1,3 nM), selektiivinen, palautuva ja kilpaileva DPP-4-inhibiittori. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla saksagliptiinin anto aiheutti DPP-4-entsyymin aktiivisuuden eston 24 tunnin ajaksi. Suun kautta annetun glukoosin jälkeen tämä DPP-4-inhibiittio johti aktiivisten inkretiinihormonien, mukaanlukien glukagonin kaltainen peptidi-1 (GLP-1) ja glukoosiriippuvainen insulintrooppinen polypeptidi (GIP), 2-3-kertaiseen pitoisuuden suurenemiseen verenkierrossa. Tämän lisäksi glukagonipitoisuus pieneni ja glukoosi-riippuvainen beeta-solujen vaste suureni, minkä seurauksena C-peptidin ja insuliinin pitoisuudet suurenivat. Haiman beetasoluista erittyvän insuliinin suurenemiseen ja haiman alfasoluista erittyvän glukagonin pienenemiseen liittyi pienempi paastoglukoosin pitoisuus ja alentunut glukoosin kohoaminen suun kautta otetun glukoosin annon tai aterian jälkeen. Saksagliptiini parantaa glukoositasapainoa pienentämällä paaston ja aterian jälkeisiä glukoosipitoisuuksia tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Kliininen turvallisuus ja teho

Kaiken kaikkiaan 4 148 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, mukaan lukien 3 021 saksagliptiinia käyttävää potilasta, satunnaistettiin kuuteen kaksoissokkoutettuun, kontrolloituun kliiniseen turvallisuus- ja tehotutkimukseen, joissa arvioitiin saksagliptiinin vaikutuksia glukoositasapainoon. Näissä tutkimuksissa oli 65-vuotiaita tai vanhempia potilaita oli 634 ja 75-vuotiaita tai vanhempia potilaita 59. Hoito saksagliptiinillä 5 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa sai aikaan kliinisesti olennaisia ja tilastollisesti merkitseviä parannuksia hemoglobiini A1c-arvossa (HbA1c), plasman paastoglukoosiarvoissa (FPG) ja aterian jälkeisissä glukoosiarvoissa (PPG) lumelääkkeeseen verrattuna monoterapiassa, yhdessä metformiinin kanssa (suoraan tai myöhemmin aloitettu yhdistelmähoito), yhdessä sulfonyyliurean kanssa ja yhdessä tiatsolidiinidionin kanssa (ks. taulukko 2). Saksagliptiiniin ei liittynyt ilmeisiä painon muutoksia. HbA1c:n alenemista nähtiin kaikissa alaryhmissä, mukaan lukien sukupuoli, ikä, rotu ja painoindeksi (BMI) tutkimuksen alussa, ja korkeaan lähtötason HbA1c-arvoon liittyi myös sen suurempi keskiarvon muutos saksagliptiinihoidolla.

Saksagliptiini-monoterapia

Kahdessa 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin saksagliptiini-monoterapian tehoa ja turvallisuutta tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla. Kummassakin tutkimuksessa kerran päivässä annettu saksagliptiini paransi merkitsevästi HbA1c-arvoja.

Saksagliptiini yhdistettynä metformiiniin

24 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin saksagliptiinin tehoa ja turvallisuutta metformiiniin yhdistettynä potilailla, jotka eivät olleet metformiini-monoterapialla hyvässä glukoositasapainossa (HbA1c 7,0-10,0 %). Lumelääkkeeseen verrattuna saksagliptiini paransi merkitsevästi HbA1c:tä, FPG:tä ja PPG:tä.

Tutkimuksen kontrolloitu pitkäaikainen jatko-osio

Potilaat, jotka kävivät kaikilla käynneillä alkuperäisen 24 viikon tutkimusjakson ajan ilman tarvetta hyperglykemian hoidon tehostamiselle, saattoivat osallistua tutkimuksen kontrolloituun pitkäaikaiseen jatko-osioon. Potilaat, jotka käyttivät saksagliptiiniä metformiinin kanssa alkuperäisen 24 viikon tutkimusjakson ajan, käyttivät samaa lääkannosta pitkäaikaisjaksolla. Saksagliptiinin 5 mg annoksen ja metformiinin yhdistelmään liittyi suurempi HbA1c:n aleneminen kuin plasebon ja metformiinin yhdistelmään, ja tämä vaikutus säilyi viikolle 102 saakka. HbA1c:n muutos saksagliptiinin 5 mg annoksen ja metformiinin yhdistelmän käytön aikana verrattuna lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmään oli -0,7 % viikolla 102.

Saksagliptiini yhdessä metformiinin kanssa aloitushoitona

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa arvioitiin saksagliptiinin 5 mg:n ja metformiinin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta aloitushoitona potilailla, joita ei ollut aiemmin hoidettu ja joilla glukoositasapaino oli huono (HbA1c 8,0-12,0 %). Saksagliptiinin 5 mg:n ja metformiinin yhdistelmä aloitushoitona paransi merkitsevästi HbA1c:tä, FPG:tä ja PPG:tä verrattuna joko pelkkään saksagliptiiniin tai metformiiniin aloitushoitona. HbA1c:n pieneneminen lähtötasosta viikolle 24 todettiin kaikissa arvioiduissa alaryhmissä lähtötasosta määriteltynä, suuremmat pienenemiset todettiin potilailla, joiden lähtötason HbA1c -arvo oli ≥ 10 % (ks. taulukko 2).

Saksagliptiini yhdistettynä glibenklamidiin

24 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin saksagliptiinin tehoa ja turvallisuutta glibenklamidiin yhdistettynä potilailla, joiden glukoositasapaino oli riittämätön (HbA1c 7,5-10 %) pelkällä submaksimaalisella glibenklamidiannoksella. Saksagliptiiniä yhdessä kiinteän, keski-suuren sulfonyyliurea-annoksen (glibenklamidi 7,5 mg) kanssa verrattiin glibenklamidin suurennettuun annokseen (noin 92 %:lla potilaista, jotka käyttivät lumelääkettä ja glibenklamidia, annosta suurennettiin lopulliseen päivittäiseen kokonaisannokseen eli 15 mg). Saksagliptiini paransi merkitsevästi HbA1c:tä, FPG:tä ja PPG:tä verrattuna titrattuun suurempaan glibenklamidiannokseen.

Saksagliptiini yhdistettynä tiatsolidiinidioniiniin

24 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin saksagliptiinin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä tiatsolidiinidioniiniin (TZD) potilailla, joiden glukoositasapaino ei ollut riittävässä tasapainossa (HbA1c 7,0-10,5 %) TZD-monoterapialla. Lumelääkkeeseen verrattuna saksagliptiini paransi merkitsevästi HbA1c:tä, FPG:tä ja PPG:tä.

Taulukko 2. Onglyzan 5 mg vuorokausiannoksen tehoa koskevat keskeiset tulokset lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa sekä yhdistelmähoitotutkimuksissa.

	HbA _{1c} lähtötason keskiarvo (%)	Muutoskeski-arvo ² HbA _{1c} :n lähtötason ja viikon 24 erosta (%)	Keskiarvo lumekorjatun HbA _{1c} :n (%) lähtötason ja viikon 24 erosta (95 %:n luottamusväli)
MONOTERAPIATUTKIMUKSET			
• Tutkimus CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9, -0,4) ³
• Tutkimus CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (aamu)	-0,4 (-0,7, -0,1) ⁴
(n=70)	7,9	-0,6 (ilta)	-0,4 (-0,6, -0,1) ⁵
LISÄLÄÄKITYS- / YHDISTELMÄTUTKIMUKSET			
• Tutkimus CV181014: metformiinin kanssa (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ³
• Tutkimus CV181040: sulfonyyliurean kanssa ¹ (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9, -0,6) ³
• Tutkimus CV181013: TZD:n kanssa (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8, -0,4) ³
• Tutkimus CV181039: suoraan aloitettu yhdistelmähoito metformiinin kanssa ⁶ Kokonaispotilasmäärä (n=306) Ryhmä, jossa lähtötason HbA _{1c} ≥10 % (n=107)	9,4 10,8	-2,5 -3,3	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁷ -0,6 (-0,9, -0,3) ⁸

n=satunnaistetut potilaat (ensisijainen teho intention-to-treat mukainen analyysi).

¹ Plaseboryhmässä glibenklamidiannosta suurennettiin 7,5 mg:sta 15 mg:n kokonaisvuorokausiannokseen

² Vakioitu keskimääräinen muutos lähtötasosta lähtötasoarvoon vakioituna (ANCOVA).

³ p<0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen

⁴ p=0,0059 verrattuna lumelääkkeeseen

⁵ p=0,0157 verrattuna lumelääkkeeseen

⁶ Metformiiniannosta suurennettiin 500 mg:sta 2 000 mg:aan vuorokaudessa siedettävyyden mukaan

⁷ Keskimääräinen HbA_{1c} -muutos on saksagliptiini-metformiini-ryhmän ero metformiini-monoterapia-ryhmään (p<0,0001)

⁸ Keskimääräinen HbA_{1c} -muutos on saksagliptiini-metformiini-ryhmän ero metformiini-monoterapia-ryhmiin

5.2 Farmakokinetiikka

Saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin farmakokinetiikka oli samanlainen sekä terveillä henkilöillä että potilailla, joilla on tyyppi 2 diabetes.

Imeytyminen

Saksagliptiini imeytyi nopeasti suun kautta otettuna paastotilassa niin, että saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin suurin plasmapitoisuus (C_{max}) saavutettiin kahdessa ja (T_{max}) neljässä tunnissa. Saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin C_{max}- ja AUC-arvot suurensivat suhteessa saksagliptiiniannoksen lisäämiseen ja tämä annosvaste todettiin 400 mg:n annokseen asti. Saksagliptiinin 5 mg kertaannoksen jälkeen terveillä henkilöillä keskimääräiset saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin AUC-arvot plasmassa olivat 78 ng h/ml ja 214 ng h/ml. Vastaavat plasman C_{max}-arvot olivat 24 ng/ml ja 47 ng/ml. Yksilölliset vaihtelukertoimet saksagliptiinin C_{max}- ja AUC-arvoille olivat alle 12 %.

Saksagliptiinin oraalisen annostelun aikaansaama plasman DPP4-aktiiviteetin inhibitio vähintään 24 tunnin ajaksi johtuu sen suuresta tehosta, affiniteetista ja pitkittyneestä sitoutumisesta vaikutuspaikassa.

Yhteisvaikutus ruoan kanssa

Terveillä henkilöillä ruoan nauttimisella oli suhteellisen vähäinen vaikutus saksagliptiinin farmakokinetiikkaan. Ruoan (erittäin rasvaisen aterian) nauttiminen ei aiheuttanut muutosta saksagliptiinin C_{\max} -arvossa. AUC-arvo suureni 27 % verrattuna paastotilanteeseen. Saksagliptiinin C_{\max} :n (T_{\max}) saavuttamiseen kulunut aika piteni noin 0,5 h, kun se otettiin aterian yhteydessä paastotilanteeseen verrattuna. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkitsevinä.

Jakautuminen

Ihmisen seerumissa saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin proteiiniin sitoutuminen *in vitro* on merkityksetöntä. Veren proteiiniarvojen muutokset eri sairaustiloissa (esim. munuaisten tai maksan vajaatoiminta) eivät oletettavasti muuta saksagliptiinin jakaantumista.

Biotransformaatio

Saksagliptiinin biotransformaatio on ensisijaisesti sytokromi P450 3A4/5 (CYP3A4/5) –välitteinen. Saksagliptiinin päämetaboliitti on myös selektiivinen, palautuva ja kilpaileva DPP-4-inhibiittori ja se on puoleksi niin tehokas kuin saksagliptiini.

Eliminaatio

Saksagliptiinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa on 2,5 tuntia ja sen päämetaboliitin 3,1 tuntia. DPP-4 inhibition keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa oli 26,9 tuntia. Saksagliptiini eliminoituu sekä munuaisten että maksan kautta. ^{14}C -saksagliptiinin 50 mg kerta-annoksen jälkeen annoksesta erittyi virtsaan 24 % saksagliptiininä ja 36 % päämetaboliittina. Kokonaisradioaktiivisuus oli 75 %. Saksagliptiinin keskimääräinen munuaispuhdistuma (~230 ml/min) oli suurempi kuin keskimääräinen arvioitu glomerulusten suodattumisnopeus (GFR) (~120 ml/min), mikä viittaa jonkinasteiseen aktiiviseen munuaisten kautta erittymiseen. Päämetaboliitin osalta munuaispuhdistuma-arvot olivat verrattavissa arvioituun GFR:ään. Annetusta radioaktiivisuudesta kaikkiaan 22 % erittyi ulosteeseen, mikä edustaa sappeen erittynyttä saksagliptiiniannoksen fraktiota ja/tai imeytymätöntä lääkevalmistetta maha-suolikanavasta.

Lineaarisuus

Saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin C_{\max} - ja AUC-arvot suurenivat suhteessa saksagliptiiniannokseen. Mitään huomattavaa saksagliptiinin tai sen päämetaboliitin kumuloitumista ei havaittu toistetulla kerran vuorokaudessa annostuksella millään annoksella. Mitään annokseen tai aikaan liittyvää riippuvuutta ei havaittu saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin puhdistumassa 14 päivän aikana, kun saksagliptiinia annettiin kerran vuorokaudessa 2,5-400 mg annoksina.

Erytisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Avoimessa kerta-annostuskimoksessa arvioitiin suun kautta otetun 10 mg saksagliptiiniannoksen farmakokinetiikkaa henkilöillä, joilla oli eriasteinen krooninen munuaisten vajaatoiminta. Tätä puolestaan verrattiin henkilöihin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Lievässä (>50-<80 ml/min) munuaisten vajaatoiminnassa saksagliptiini-altistus oli 1,2 kertaa suurempi, keskivaikeassa (>30-<50 ml/min) 1,4 kertaa suurempi ja vaikeassa (19-30 ml/min) 2,1 kertaa suurempi, ja vastaavat altistumiset BMS-510849:lle olivat 1,7, 2,9 ja 4,5 kertaa suurempia kuin arvot, joita havaittiin henkilöillä, joiden munuaistoiminta oli normaali (>80 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Lievässä (Child-Pugh-luokka A) maksan vajaatoiminnassa saksagliptiini-altistus oli 1,1 kertaa suurempi, keskivaikeassa (Child-Pugh-luokka B) 1,4 kertaa suurempi ja vaikeassa (Child-Pugh-luokka C) 1,8 kertaa suurempi, ja vastaavat altistumiset BMS-510849:lle olivat 22 %, 7 % ja 33 % pienempiä kuin arvot, joita havaittiin henkilöillä, joiden maksan toiminta oli normaali.

Vanhuksset (≥65-vuotiaat)

Vanhuksilla (65-80-vuotiaat) AUC-arvo oli noin 60 % korkeampi kuin nuorilla potilailla (18-40vuotiaat). Tätä ei pidetä kliinisesti merkitseväenä ja sen vuoksi Onglyzan annoksen sovittamista ei suositella pelkästään iän perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Cynomolgus-apinoilla saksagliptiini aiheutti korjautuvia iholeesioita (rupea, haavaumia ja nekroosia) raajoissa (hännässä, sormissa/varpaissa, kivespussissa ja/tai kuonossa) ≥ 3 mg/kg/vuorokausiannoksilla. Leesioihin liittyvä vaikutukseton annostaso (NOEL) on saksagliptiinilla sama ja päämetaboliitilla 2-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen ihmisille suositellulla 5 mg vuorokausiannoksella (RHD). Iholeesioiden kliinistä merkitystä ei tunneta, eikä apinoilla todettuja iholeesioita ole havaittu ihmisillä tehdyissä saksagliptiinitutkimuksissa.

Kaikilla testatuilla lajeilla raportoitiin vastustuskykyyn liittyviä löydöksiä, kuten minimaalista ei-etenevää lymfoidia hyperplasiaa pernassa, imusolmukkeissa ja luuytimessä aina 7-kertaisesta RHD:sta alkaen. Näillä ei kuitenkaan ollut haitallisia seurauksia.

Saksagliptiini aiheutti gastrointestinaalista toksisuutta koirilla mukaan lukien verisiä/limaisia ulosteita sekä enteropatiaa korkeammilla annoksilla, kun NOEL oli 4-kertainen saksagliptiiniin ja 2-kertainen päämetaboliittiin ihmisen altistukseen nähden RHD:llä.

Saksagliptiini ei ole genotoksinen mitattuna tavanomaisilla genotoksisuustutkimuksilla *in vitro* tai *in vivo*. Saksagliptiinillä ei todettu karsinogeenista vaikutusta hiirillä ja rotilla kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisyystutkimuksissa.

Vaikutuksia hedelmällisyyteen havaittiin uros- ja naarasrotilla korkeilla annoksilla, jotka tuottivat selkeitä toksisia merkkejä. Saksagliptiini ei ollut teratogeeninen millään rotilla tai kaneille annetuilla annoksilla. Rotilla suuret saksagliptiiniannokset hidastivat sikiön lantion luutumista (hidas kehittyminen) ja pienensivät sikiön painoa (emoon kohdistuva toksisuus), kun NOEL oli saksagliptiinilla 303-kertainen ja päämetaboliitilla 30-kertainen ihmisen altistukseen nähden RHD:llä. Kaneilla saksagliptiinin vaikutukset rajoittuivat pieniin luustomuutoksiin, jotka todettiin vain emolle toksisilla annoksilla (NOEL oli saksagliptiinilla 158-kertainen ja päämetaboliitilla 224-kertainen ihmisen altistukseen nähden RHD:llä). Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalisessa kehitystutkimuksessa saksagliptiini pienensi poikasten painoa emolle toksisilla annoksilla, kun NOEL oli saksagliptiinilla 488-kertainen ja päämetaboliitilla 45-kertainen ihmisen altistukseen nähden RHD:llä. Vaikutus jälkeläisten painoon huomattiin naarailta 92 päivään ja uroksilla 120 päivään asti syntymästä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460i)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällys:

Polyvinyylialkoholi
Makrogoli/3350
Titaanidioksidi (E171)
Talkki (E553b)
Rautaoksidi, punainen (E172)

Painomuste:

Shellakka
Indigokarmiinalumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alu/Alu-läpipainopakkaus.

14, 28, 56 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia ei-perforoidussa läpipainopakkauksessa.

14, 28, 56 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia ei-perforoidussa kalenteriläpipainopakkauksessa.

30 x 1 ja 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia perforoidussa kerta-annosläpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

Bristol-Myers Squibb House

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge

Middlesex

UB8 1DH

Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.emea.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA
VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03021 Anagni (FR)
Italia

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

• MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

• EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Ei oleellinen.

• MUUT EHDOT

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan täytyy varmistaa, että lääketurvajärjestelmä, sellaisena kuin se on kuvattu versiossa 3.1, joka on esitetty myyntilupahakemuksen modulissa 1.8.1, on käytössä ja toiminnassa, ennen kuin valmiste tuodaan kauppaan ja niin kauan kuin valmiste on kaupan.

Riskienhallintasuunnitelma

Myyntiluvan haltija sitoutuu suorittamaan lääketurvasuunnitelmassa kuvatut tutkimukset ja muut lääketurvatoimintaan liittyvät toimenpiteet sellaisena kuin ne on kuvattu riskienhallintasuunnitelman versiossa 5, joka on esitetty myyntilupahakemuksen modulissa 1.8.2 sekä kaikissa CHMP:n hyväksymissä riskienhallintasuunnitelman päivityksissä.

Päivitetty riskienhallintasuunnitelma on toimitettava yhtäaikaan seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa ihmislääkkeiden riskienhallintajärjestelmää koskevan CHMP:n ohjeen mukaisesti.

Lisäksi päivitetty riskienhallintasuunnitelma tulee toimittaa

- kun saadaan uutta tietoa, joka voi vaikuttaa nykyiseen turvallisuusselosteeseen, lääketurvasuunnitelmaan tai riskien minimoimiseen tähtääviin toimenpiteisiin
- 60 vuorokauden kuluessa tärkeän (lääketurvatoimintaan tai riskien minimoimiseen liittyvän) osatavoitteen saavuttamisesta
- Euroopan lääkeviraston (EMA) pyynnöstä.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onglyza 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
saxagliptin.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää saksagliptiinihydrokloridia vastaten 5 mg saksagliptiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 x1 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Onglyza 5 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS (PERFOROITU/EI-PERFOROITU)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onglyza 5 mg tabletit
saxagliptin.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUS (EI-PERFOROITU)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onglyza 5 mg tabletit
saxagliptin.

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

Maanantai Tiistai Keskiviikko Torstai Perjantai Lauantai Sunnuntai

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Onglyza 5 mg kalvopäällysteiset tabletit saksagliptiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Onglyza on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Onglyzaa
3. Miten Onglyzaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Onglyzan säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ ONGLYZA ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Onglyza sisältää vaikuttavana aineena saksagliptiiniä, joka kuuluu suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden ryhmään. Ne auttavat alentamaan veren sokeriarvoja.

Onglyzaa käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon, jos diabetesta ei saada riittävästi hallintaan yhdellä suun kautta otettavalla diabeteslääkkeellä, dieetillä ja liikunnalla. Onglyzaa käytetään yhdessä muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa.

On tärkeää noudattaa lääkäriltä tai hoitajalta saatuja dieetti- ja liikuntaohjeita.

2. ENNEN KUIN OTAT ONGLYZAA

Älä ota Onglyzaa

- jos olet allerginen (yliherkkä) saksagliptiinille tai Onglyzan jollekin muulle aineelle (lueteltuina kohdassa 6., 'Mitä Onglyza sisältää').

Ole erityisen varovainen Onglyzan suhteen

Tarkista lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen Onglyzan ottoa, jos

- sinulla on tyypin I diabetes (kehosi ei tuota lainkaan insuliinia) tai diabeettinen ketoasidoosi (diabeteksen komplikaatio, johon liittyy korkea verensokeri, nopea painon lasku, pahoinvointi tai oksentelu). Onglyzaa ei tule käyttää näiden tilojen hoitoon.
- otat sulfonyyliurea diabeteslääkettä samanaikaisesti Onglyzan kanssa. Tällöin lääkäri voi haluta pienentää sulfonyyliurealääkkeen annosta matalan verensokerin välttämiseksi
- olet aiemmin saanut allergisen reaktion jostakin diabeteslääkkeestä
- sinulla on jokin sairaus tai käytät lääkitystä, joka saattaa heikentää infektiopuolustustasi
- sairastat sydämen vajaatoimintaa
- sinulla on keskivaikea tai vaikea munuaissairaus. Tällöin Onglyzaa ei suositella.
- sinulla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Jos sinulla on vaikea maksan vajaatoiminta, tällöin Onglyzaa ei suositella.

Diabeettiset ihomuutokset ovat diabeteksen yleisiä komplikaatioita. Ihottumaa on kuvattu käytettäessä Onglyzaa ja tiettyjä saman luokan diabeteslääkkeitä kuin Onglyza. Sinua neuvotaan seuraamaan lääkärin tai hoitajan antamia ohjeita ihon ja jalkojen hoidosta.

Onglyzaa ei suositella alle 18-vuotialle lapsille ja nuorille.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Kerro erityisesti, jos käytät seuraavia vaikuttavia aineita sisältäviä lääkkeitä:

- Karbamatsipiini, fenobarbitaali tai fenytoiini. Näitä saatetaan käyttää kouristusten estoon tai pitkittyneen kivun hoitoon.
- Deksametsoni - kortisonilääke. Sitä voidaan käyttää kehon eri osien ja elinten tulehduksellisten tilojen hoitoon.
- Rifampisiini. Antibiootti, jota käytetään tulehdusten, kuten tuberkuloosin hoitoon.
- Ketokonatsoli. Tätä voidaan käyttää sieni-infektioiden hoitoon.
- Diltiatseemi. Sitä käytetään alentamaan verenpainetta.

Onglyzan käyttö ruuan ja juoman kanssa

Voit ottaa Onglyzaa joko ruoan kanssa tai ilman.

Raskaus ja imetys

- Kerro lääkärillesi ennen Onglyzan käyttöä, jos olet raskaana tai suunnittelet tulevasi raskaaksi. Onglyzaa ei pidä käyttää raskauden aikana.
- Keskustele lääkärin kanssa, jos haluat käyttää tätä lääkettä imetyksen aikana. Ei tiedetä kulkeutuuko Onglyza rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinua huimaa käyttäessäsi Onglyzaa, älä aja tai käytä työkaluja tai koneita.

Tärkeää tietoa Onglyzan sisältämistä aineista

Onglyza sisältää laktoosia (maitosokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. MITEN ONGLYZAA OTETAAN

Ota Onglyzaa juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, jos olet epävarma.

Tavanomainen Onglyza-annos on yksi 5 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.

Lääkäri määrää Onglyzaa yhdessä jonkin toisen suun kautta otettavan diabeteslääkkeen kanssa. Muista ottaa tämä toinen lääke lääkärin ohjeiden mukaisesti saadaksesi parhaimman hoitotuloksen.

Onglyzan ottaminen

Niele tabletti kokonaisena veden kera. Voit ottaa tabletin joko ruoan kanssa tai ilman. Tabletti voidaan ottaa mihin aikaan tahansa päivästä, yritä ottaa tabletti kuitenkin aina samaan aikaan joka päivä. Tämä helpottaa sinua muistamaan tabletin oton.

Jos otat enemmän Onglyzaa kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Onglyzaa kuin sinun pitäisi, niin ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Onglyzaa

- Jos unohdat ottaa Onglyza-annoksen, ota se niin pian, kun muistat. Jos kuitenkin seuraavan lääkeannoksen ottamisen aika on lähellä, jätä unohtunut annos ottamatta.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Älä koskaan ota kahta annosta samana päivänä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Onglyzakin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut oireet vaativat välitöntä yhteydenottoa lääkäriin:

Lopeta Onglyzan käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos seuraavia matalaan verensokeriin (hypoglykemia) liittyviä oireita esiintyy: vapina, hikoilu, ahdistuneisuus, näköhäiriöt, kihelmöinti huulissa, kalpeus, mielialan vaihtelut, epämääräiset oireet tai sekavuus.

Allamainittuja haittavaikutuksia saattaa esiintyä tiettyinä esiintymistiheyksinä, jotka määritetään seuraavasti:

- Hyvin yleiset (yli yhdellä potilaalla kymmenestä)
- Yleiset (yli 1 ja alle 10 potilaalla sadasta)
- Melko harvinaiset (yli 1 ja alle 10 potilaalla tuhannesta)
- Harvinaiset (yli 1 ja alle 10 potilaalla kymmenestä tuhannesta)
- Hyvin harvinaiset (harvemmin kuin yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta)
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Joillakin potilailla saattaa olla seuraavia haittavaikutuksia Onglyzan ja metformiinin käytön yhteydessä:

- Yleiset: ylähengitystieinfektiot, virtsatietulehdus, maha- tai suolitulehdus aiheutuu tavallisesti infektiosta (vatsatauti), ylempien hengitysteiden tulehdus, johon liittyy kivun ja paineen tuntua poskien tai silmien takana (poskiontelontulehdus), nenä- tai nielutulehdus (nasofaryngiitti, jossa oireisiin saattaa liittyä vilustuminen tai kurkkukipu), päänsärky, lihaskipu (myalgia), oksentelu, vatsatulehdus (gastriitti) ja aterianjälkeiset vatsavaivat (dyspepsia).
- Melko harvinaiset: nivelkipu (artralgia), vaikeudet erektion saamisessa ja sen ylläpitämisessä (erektiöhäiriö).

Joillakin potilailla saattaa olla seuraavia haittavaikutuksia Onglyzan ja sulfonyyliurean käytön yhteydessä:

- Hyvin yleiset: matala verensokeri (hypoglykemia).
- Yleiset: ylähengitystieinfektiot, virtsatietulehdus, maha- tai suolitulehdus aiheutuu tavallisesti infektiosta (vatsatauti), ylempien hengitysteiden tulehdus, johon liittyy kivun ja paineen tuntua poskien tai silmien takana (poskiontelontulehdus), päänsärky ja oksentelu.
- Melko harvinaiset: uupumus, epänormaalit rasva-arvot (dyslipidemia, hypertriglyseridemia).

Joillakin potilailla saattaa olla seuraavia haittavaikutuksia Onglyzan ja tiatsolidiinidionin käytön yhteydessä:

- Yleiset: ylähengitystieinfektiot, virtsatietulehdus, maha- tai suolitulehdus, aiheutuu tavallisesti infektiosta (vatsatauti), ylempien hengitysteiden tulehdus, johon liittyy kivun ja paineen tuntua poskien tai silmien takana (poskiontelontulehdus), päänsärky, oksentelu, käsien, nilkkojen tai jalkojen turvotus (perifeerinen ödeema).

Joillakin pelkästään Onglyzaa käyttäneillä potilailla on esiintynyt lisäksi yleisenä haittavaikutuksena heitehuimausta.

Joillakin potilailla on esiintynyt verikokeissa tietyn valkosolutyypin (lymfosyytti) määrän vähenemistä. Lisäksi joillakin Onglyzaa käyttäneillä potilailla on raportoitu ihottumaa ja ihoreaktioita (yliherkkyys).

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. ONGLYZAN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Onglyzaa läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä Onglyzaa, jos huomaat pakkauksessa olevan vaurioita tai pakkaukseen on kajottu.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Onglyza sisältää

- Vaikuttava aine on saksagliptiini.

Yksi Onglyza 5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg saksagliptiinia (hydrokloridina).

- Muut aineet ovat:

Tablettiydin: laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa (E460i), kroskarmelloosinatrium (E468), magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi, makrogoli/3350, titaanidioksidi (E171) ja talkki (E553b).

Onglyza 5 mg tabletit sisältävät myös punaista rautaoksidia (E172).

Painomuste: shellakka, indigokarmiini alumiinilakka (E132).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Onglyza 5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, kaksoiskuperia ja pyöreitä. Sinisellä musteella on painettu toiselle puolelle "5" ja toiselle "4215".
- Onglyzaa on saatavilla alumiiniläpipainopakkauksissa. Pakkauskoot ovat 14, 28, 56 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia ei-perforoiduissa läpipainopakkauksissa ja ei-perforoidussa kalenteriläpipainopakkauksissa sekä lisäksi pakkauskoot 30 x 1 ja 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa kerta-annosläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH

Iso-Britannia

Valmistaja:

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03021 Anagni (FR)
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM
S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM
S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: +359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: +36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: +420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: +39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: +45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: +31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO.
KGAA
Tel: +49 89 121 42 0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: +47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 640 1301

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: +30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z
O.O.
Tel.: +48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: +34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: +351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: +33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: +40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB
PHARMACEUTICALS LTD

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: +386 1 236 47 00

Tel: +353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HFSími:
+354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: +421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: +39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND)
ABPuh/
Tel: +358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: +357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: +46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: +371 750 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB
PHARMACEUTICALS LTD
Tel: +44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: +370 5 2790 762

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi .

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.