

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onglyza 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg saksagliptiinia (hydrokloridina).

Apuaineet

Yksi tabletti sisältää 99 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

Onglyza 5 mg on vaaleanpunainen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on sinisellä musteella tehty merkintä "5" ja toisella puolella merkintä "4215".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yhdistelmähoito

Onglyza on tarkoitettu käytettäväksi tyyppin 2 diabetesta sairastaville, yli 18-vuotiaille 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 potilaille, joille metformiinin käyttöä ei voida pitää tarkoituksenmukaisena,
- tiatsolidiinidioniin yhdistettynä, kun tiatsolidiinidionilla yksinään, ruokavalion ja liikunnan kanssa, ei saavuteta riittävää glukoositasapainoa potilaille, joille tiatsolidiinidionin käyttöä voidaan pitää tarkoituksenmukaisena.
- insuliiniin yhdistettynä (joko yhdessä metformiinin kanssa tai ilman), kun tällä hoidolla yksinään, ruokavalion ja liikunnan kanssa, ei saavuteta riittävää glukoositasapainoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yhdistelmähoito

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

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

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Annosta ei tarvitse muuttaa pelkän iän vuoksi. Koska kokemus 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta on hyvin vähäistä, tämän potilasryhmän hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. myös kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen sovittamisesta lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole annettu suosituksia.

Onglyza-annosta tulee pienentää 2,5 mg:aan kerran vuorokaudessa hoidettaessa potilaita, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Kokemus vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vähäistä. Siksi saksagliptiinia tulee käyttää varoen näille potilaille. Onglyza-valmistetta ei suositella hemodialyysihoitoa saaville potilaille, joilla on loppuvaiheessa oleva munuaisten vajaatoiminta (end-stage renal disease, ESRD) (ks. kohta 4.4).

Koska Onglyza-annos tulee rajoittaa 2,5 mg:aan heikentyneen munuaistoiminnan vuoksi, munuaistoiminnan arviointia suositellaan ennen Onglyza-hoidon aloittamista, ja se tulee, rutiinihoidon tavoin, tehdä säännöllisesti myös tämän jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Onglyza-valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta alle 18-vuotiaille lapsille ei ole osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla.

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 tai esitiedoissa on minkä tahansa dipeptidyylipeptidaasi 4:n estäjän (DPP-4-estäjän) aiheuttama vakava yliherkkyysreaktio kuten anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki tai angioedeema (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Onglyzaa ei tule käyttää tyypin 1 diabetesta tai diabeettista ketoasidoosia sairastavien hoitoon.

Onglyza ei korvaa insuliinihoitoa insuliinia tarvitsevilla potilailla.

Haimatulehdus

Saksagliptiinin myyntiintulon jälkeen spontaaneissa haittavaikutusraporteissa on ilmoitettu akuuttia haimatulehdusta. Potilaille on kerrottava akuutin haimatulehduksen tyypioireesta eli pitkittyvästä,

vaikeasta vatsakivusta. Haimatulehduksen on havaittu korjautuneen, kun saksagliptiinihoito on lopetettu. Jos potilaalla epäillään haimatulehdusta, Onglyzen ja mahdollisten muiden reaktion aiheuttajiksi epäiltyjen lääkevalmisteiden käyttö on lopetettava.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista suositellaan potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Saksagliptiinia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, eikä sitä suositella hemodialyysihoitoa saaville potilaille, joilla on loppuvaiheessa oleva munuaissairaus (ESRD). Munuaistoiminnan arviointia suositellaan ennen Onglyza-hoidon aloittamista, ja se tulee, rutiinihoidon tavoin, tehdä säännöllisesti myös tämän jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Saksagliptiinia tulee käyttää varoen, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, eikä sitä suositella käytettäväksi, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö tunnetusti hypoglykemiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa

Sulfonyyliurea-valmisteiden ja insuliinin tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa. Siksi saattaa olla tarpeen pienentää sulfonyyliurean tai insuliinin annosta hypoglykemian riskin alentamiseksi silloin, kun lääkettä käytetään samanaikaisesti Onglyzan kanssa.

Yliherkkyysoireet

Onglyzaa ei tule käyttää, jos potilaalla on ollut vakava yliherkkyysoireet dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP4) estäjien käytön yhteydessä.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen spontaaneissa raporteissa ja kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu seuraavia saksagliptiinin käyttöön liittyneitä haittavaikutuksia: vakavat yliherkkyysoireet kuten anafylaktiset reaktiot, anafylaktinen sokki ja angioedeema. Jos saksagliptiinin epäillään aiheuttaneen vakavan yliherkkyysoireen, Onglyza-hoito on lopetettava tapahtuman muut mahdolliset syyt on selvitettävä ja on aloitettava jokin muu diabeteshoito (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

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

Prekliinisissä toksisuustutkimuksissa on raportoitu apinoiden raajoissa esiintyneen haavaisia ja nekroottisia iholeesioita (ks. kohta 5.3). Iholeesioiden esiintyvyyden kasvua ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta on niukasti kokemusta käytöstä potilaille, joilla on diabetekseen liittyviä ihokomplikaatioita. DPP4:n estäjäryhmän lääkeaineiden käytön yhteydessä on niiden markkinoille tulon jälkeen raportoitu esiintyneen ihottumaa. Ihottumaa on todettu myös Onglyzan haittavaikutuksena (ks. kohta 4.8). Siksi ihomuutosten, kuten rakkuloiden, haavaumien tai ihottuman seuranta suositellaan, kuten diabeetikkojen rutiinihoitoon kuuluu.

Sydämen vajaatoiminta

Kokemusta NYHA-luokkien I ja II potilaiden hoidosta Onglyzalla on niukasti, eikä ole lainkaan kokemusta kliinisistä tutkimuksista, jotka olisi tehty NYHA-luokkien III-IV potilaille.

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 näitä potilaita hoidettaessa ei ole selvitetty.

Käyttö voimakkaiden CYP 3A4:n indusojien kanssa

Voimakkaiden CYP 3A4:n indusioijien, kuten karbamatsepiinin, deksametasonin, fenobarbitaalin, fenytoiinin tai rifampisiinin, samanaikainen käyttö voi heikentää Onglyzan glukoosipitoisuutta alentavaa tehoa (ks. kohta 4.5).

Laktoosi

Tabletit sisältävät 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 merkitsevien yhteisvaikutusten riski samanaikaisesti annettujen 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 merkitsevästi metformiinin, glibenklamidin, pioglitatsonin, digoksiinin, simvastatiinin, omepratsolin, antasidien tai famotidiinin vaikutuksesta. Lisäksi saksagliptiini ei merkitsevästi muuttanut metformiinin, glibenklamidin, pioglitatsonin, digoksiinin, simvastatiinin, diltiatseemin tai ketokonatsolin farmakokinetiikkaa.

Saksagliptiinin samanaikainen anto keskivoimakkaan CYP 3A4/5:n estäjän, diltiatseemin, kanssa suurensi saksagliptiinin C_{max} -arvoa 63% ja suurensi AUC-arvon 2,1-kertaiseksi, ja vastaavat päämetaboliitin arvot pienenevät 44% ja 34%.

Saksagliptiinin samanaikainen anto voimakkaan CYP 3A4/5:nestäjän, ketokonatsolin, kanssa suurensi saksagliptiinin C_{max} -arvoa 62% ja suurensi AUC-arvon 2,5-kertaiseksi, ja vastaavat päämetaboliitin arvot pienenevät 95% ja 88%.

Saksagliptiinin samanaikainen anto voimakkaan CYP 3A4/5:n indusioijan, rifampisiinin, kanssa pienensi saksagliptiinin C_{max} -arvoa 53% ja AUC-arvoa 76%. Rifampisiinilla ei ollut vaikutusta päämetaboliitin altistukseen ja plasman DPP4-aktiivisuuden estoon antovälin 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 käyttö saattaa kuitenkin pienentää saksagliptiinin pitoisuutta ja suurentaa sen aktiivisen metaboliitin pitoisuutta plasmassa. Glukoositasapaino tulisi huolellisesti arvioida, kun saksagliptiinia käytetään samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4:n indusioijan kanssa.

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

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Saksagliptiinin käyttöä raskaana olevien naisten hoitoon ei ole tutkittu. 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, erittyykö 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.

Hedelmällisyys

Saksagliptiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Suurilla annoksilla havaittiin olevan vaikutuksia uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen. Nämä annokset aiheuttivat ilmeisiä myrkytyksen merkkejä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Onglyza-valmisteella saattaa olla hyvin vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita on kuitenkin otettava huomioon, että huimausta on raportoitu ilmenneen saksagliptiinitutkimuksissa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kuuteen kaksoissokkoutettuun, kontrolloituun kliiniseen turvallisuus- ja tehotutkimukseen satunnaistettiin 4 148 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joista 3 021 käytti Onglyzaa. Tutkimuksissa arvioitiin saksagliptiinin vaikutuksia glukoositasapainoon.

Yhdistetyssä analyysissä haittavaikutuksia ilmeni saksagliptiinin 5 mg:n annosta käyttäneille potilaille saman verran kuin lumelääkettä käyttäneille. Saksagliptiinin 5 mg:n annosta käyttäneet potilaat keskeyttivät hoidon haittavaikutusten vuoksi useammin kuin lumelääkettä käyttäneet potilaat (3,3% vs. 1,8%).

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 1 esitetään ne haittavaikutukset, joita raportoitiin esiintyneen $\geq 5\%$:lla saksagliptiinin 5 mg annoksella hoidetuista potilaista ja yleisemmin kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä. Taulukossa esitetään myös haittavaikutukset, joita raportoitiin esiintyneen $\geq 2\%$:lla saksagliptiinin 5 mg annoksella hoidetuista potilaista ja $\geq 1\%$ useammin saksagliptiinilääkityksen kuin lumelääkityksen aikana.

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 Haittavaikutus	Haittavaikutusfrekvenssi hoitotavan mukaan			
	Saksagliptiini- monoterapia	Saksagliptiini metformiinin kanssa ¹	Saksagliptiini sulfonyyliurean kanssa (glibenklamidi)	Saksagliptiini tiatsolidiinidionin kanssa

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 yhdistelmähoito.

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.

Markkinoille tulon jälkeen saadut kliiniset tutkimustiedot ja spontaanit raportit

Taulukossa 2 luetellaan valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut muut haittavaikutukset. Esiintymistiheydet perustuvat kliinisten tutkimusten tietoihin.

Taulukko 2 Muiden haittavaikutusten esiintymistiheys elinjärjestelmäluokittain

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutusten esiintymistiheys¹
Haittavaikutus	
Ruoansulatuselimistö	
Pahoinvointi	Yleinen
Haimatulehdus	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	
Yliherkkyysoireet ² (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	Melko harvinainen
Anafylaktiset reaktiot, myös anafylaktinen sokki (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudokset	
Angioedeema (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	Harvinainen
Ihotulehdus	Melko harvinainen
Kutina	Melko harvinainen
Ihottuma ²	Yleinen
Nokkosihottuma	Melko harvinainen

¹ Esiintymistiheysten arviot perustuvat yhdistettyihin tietoihin kliinisistä tutkimuksista, joissa saksagliptiinia käytettiin monoterapiana, metformiinihoidon lisänä, yhdessä metformiinin kanssa aloitushoitona, sulfonyyliurean lisänä tai tiatsolidiiniidionin lisänä.

² Näitä reaktioita havaittiin myös ennen myyntiluvan myöntämistä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, mutta ne eivät täytä taulukon 1 kriteereitä.

Valikoitujen häiritsevien vaikutusten kuvaus

Häiritsevät vaikutukset, jotka tutkijan arvion mukaan liittyivät ainakin mahdollisesti lääkkeeseen ja joita raportoitiin esiintyneen ainakin kahta useammalla saksagliptiinin 5 mg:n annosta käyttäneellä potilaalla vertailuryhmään verrattuna, on kuvattu alla hoitotavan mukaisesti.

Monoterapiana: heitehuimaus (yleinen) ja uupumus (yleinen).

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

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

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

Kun Onglyzaa käytettiin insuliinihoidon lisänä (joko yhdessä metformiinin kanssa tai ilman), ilmoitettujen hypoglykemioiden kokonaisilmaantuvuus oli Onglyza-ryhmässä (5 mg) 18,4 % ja lumeryhmässä 19,9 %.

Tutkimukset

Yleisesti ottaen kliinisissä tutkimuksissa poikkeavuuksia laboratoriotuloksissa oli saksagliptiinin 5 mg annosta käyttävillä potilailla saman verran kuin lumelääkeryhmässä. Lymfosyyttien absoluuttisen määrän pientä vähenemistä havaittiin. Kun lähtötason absoluuttinen lymfosyyttimäärän keskiarvo oli noin 2 200 solua/mikrolitra, lumekontrolloidussa yhdistetyssä analyysissä havaittiin keskimäärin noin 100 solun/mikrol suuruista alenemista lumelääkkeeseen verrattuna. Absoluuttisen lymfosyyttimäärän keskiarvo pysyi stabiilina, kun tutkimuslääkettä annettiin päivittäin korkeintaan 102 viikon ajan. Lymfosyyttimäärän vähenemiseen ei liittynyt kliinisesti merkitseviä häiritseviä vaikutuksia. Lymfosyyttimäärän vähenemisen kliinistä merkitystä lumelääkkeeseen verrattuna ei tunneta.

4.9 Yliannostus

Onglyzan on osoitettu olevan turvallinen ja hyvin siedetty ilman kliinisesti merkitseviä 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: Diabeteslääkkeet. Dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) estäjät, ATC-koodi: A10BH03.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Saksagliptiini on hyvin voimakas (Ki: 1,3 nM), selektiivinen, reversiibeli ja kilpaileva DPP-4:n estäjä. Tyypin 2 diabetesta sairastaville potilaille saksagliptiinin anto aiheutti DPP-4-entsyymin aktiivisuuden eston 24 tunnin ajaksi. Glukoosin nielemisen jälkeen tämä DPP-4:n esto johti aktiivisten

inkretiinihormonien, mukaanlukien glukagonin kaltainen peptidi-1 (GLP-1) ja glukosiriippuvainen insulinoitrooppinen polypeptidi (GIP), 2-3-kertaiseen pitoisuuden suurenemiseen verenkierrassa. Lisäksi glukagonipitoisuus pieneni ja glukosiriippuvainen beeta-solujen vaste suureni, minkä seurauksena C-peptidin ja insuliinin pitoisuudet suurenivat. Haiman beetasolujen insuliininerityksen suurenemiseen ja haiman alfasolujen glukagoninerityksen pienenemiseen liittyi pienempi paastoglukoosin pitoisuus ja vähäisempi glukosipitoisuuden nousu glukosin nielemisen tai aterian jälkeen. Saksagliptiini parantaa glukositasapainoa pienentämällä tyyppin 2 diabetesta sairastavien potilaiden veren glukosipitoisuuksia paaston ja aterian jälkeen.

Kliininen turvallisuus ja teho

Kaikkiaan 4 148 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joista 3 021 käytti saksagliptiinia, satunnaistettiin kuuteen kaksoissokkoutettuun, kontrolloituun kliiniseen turvallisuus- ja tehotutkimukseen, joissa arvioitiin saksagliptiinin vaikutuksia glukositasapainoon. Näissä tutkimuksissa oli 65-vuotiaita tai vanhempia potilaita 634 ja 75-vuotiaita tai vanhempia potilaita 59. Hoito saksagliptiinillä 5 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa sai aikaan kliinisesti ja tilastollisesti merkitseviä parannuksia hemoglobiini A1c-arvossa (HbA1c), plasman paastoglukoosiarvoissa ja aterian jälkeisissä glukosiarvoissa lumelääkkeeseen verrattuna monoterapiassa, yhdessä metformiinin kanssa (suoraan tai myöhemmin aloitettu yhdistelmähoito), yhdessä sulfonyyliurean kanssa ja yhdessä tiatsolidiinidionin kanssa (ks. taulukko 3). Saksagliptiinin käyttöön ei liittynyt ilmeisiä painon muutoksia. HbA1c:n pienenemistä nähtiin kaikissa alaryhmissä, mukaan lukien sukupuoli, ikä, rotu ja painoindeksi (BMI) tutkimuksen alussa. Jos HbA1c-arvo oli alussa korkea, sen keskiarvon muutos oli suurempi.

Saksagliptiini-monoterapia

Kahdessa 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tyyppin 2 diabetesta sairastaville potilaille tehdystä tutkimuksesta arvioitiin saksagliptiini-monoterapian tehoa ja turvallisuutta. Kummassakin tutkimuksessa kerran päivässä annettu saksagliptiini paransi merkitsevästi HbA1c-arvoja.

Saksagliptiini yhdistettynä metformiiniin

24 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, jotka eivät olleet metformiini-monoterapialla hyvässä glukositasapainossa (HbA1c 7,0-10,0%), arvioitiin saksagliptiinin tehoa ja turvallisuutta metformiiniin yhdistettynä. Lumelääkkeeseen (n=175) verrattuna saksagliptiini (n=186) paransi merkitsevästi HbA1c:tä, paastoglukoosiarvoa ja aterianjälkeistä glukosiarvoa. HbA1c-, paastoglukoosi- ja aterianjälkeisten glukosiarvojen paraneminen saksagliptiini 5 mg:n ja metformiinin yhdistelmähoitossa säilyi viikkoon 102 asti. Lumelääkkeen ja metformiinin (n=15) yhdistelmähoitoryhmään verrattuna HbA1c-arvon muutos saksagliptiini 5 mg:n ja metformiinin (n=31) yhdistelmähoitoryhmässä oli -0,8% viikolla 102.

Saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoito verrattuna sulfonyyliurean ja metformiinin yhdistelmähoitoon

52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa arvioitiin saksagliptiini 5 mg:n ja metformiinin yhdistelmähoidon (428 potilasta) tehoa ja turvallisuutta verrattuna sulfonyyliurean (glipitsidi 5 mg, titrattuna tarpeen mukaan 20 mg:aan, keskimääräinen annos 15 mg) ja metformiinin yhdistelmähoitoon (430 potilasta) yhteensä 858 potilaalla, joilla glukositasapaino oli riittämätön (HbA1c 6,5-10%) pelkällä metformiinilla hoidettuna. Keskimääräinen metformiiniannos oli noin 1900 mg kussakin hoitoryhmässä. 52 viikon jälkeen keskimääräinen HbA1c-arvon aleneminen lähtötasosta oli tutkimussuunnitelman mukaisessa analyysissä samanlainen saksagliptiini- ja glipitsidiryhmissä (saksagliptiini: -0,7% vs. glipitsidi: -0,8%; keskimääräinen lähtötason HbA1c: 7,5% molemmissa ryhmissä). Lähtöryhmien mukaisessa (ITT) analyysissä havaittiin yhdenmukaiset tulokset. Saksagliptiini-ryhmässä paastoglukoosiarvojen aleneminen oli hieman vähäisempää ja keskeytyksiä, jotka johtuivat paastoglukoosin mukaan arvioidusta tehon puutteesta, oli enemmän (3,5 % vs. 1,2 %) tutkimuksen ensimmäisen 24 viikon aikana. Saksagliptiinillä saavutettiin myös merkittävästi vähemmän hypoglykemia tapauksia. Niiden osuus oli 3% (19 tapausta 13 tutkittavalla) verrattuna glipitsidiryhmän 36,3%:iin (750 tapausta 156 tutkittavalla). Saksagliptiinillä

hoidetuilla havaittiin merkittävä painonlasku lähtötasosta (-1,1 kg), kun taas glipitsidillä hoidetuilla potilailla havaittiin painonnousua (+1,1 kg).

Saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoito verrattuna sitagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoitoon

18 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa arvioitiin saksagliptiini 5 mg:n ja metformiinin yhdistelmähoidon (403 potilasta) tehoa ja turvallisuutta verrattuna sitagliptiini 100 mg:n ja metformiinin yhdistelmähoitoon (398 potilasta) yhteensä 801 potilaalla, joilla glukoositasapaino oli riittämätön pelkällä metformiinilla hoidettuna. 18 viikon jälkeen saksagliptiinilla saavutettu HbA_{1c}-arvon keskimääräinen aleneminen lähtötasosta ei ollut sitagliptiinilla saatua alenemista huonompi tutkimussuunnitelman mukaisessa analyysissä eikä koko populaation analyysissä (full analysis set). HbA_{1c}-arvon alenemiset lähtötasoista olivat ensisijaisessa tutkimussuunnitelman mukaisessa analyysissä -0,5% saksagliptiinilla (keskimääräinen ja mediaani) ja -0,6% sitagliptiinilla (keskimääräinen ja mediaani). Vahvistavassa koko populaation analyysissä (full analysis set) keskimääräiset alenemiset olivat -0,4% saksagliptiinilla ja -0,6% sitagliptiinilla ja alenemisten mediaani oli -0,5% molemmissa ryhmissä.

Saksagliptiini yhdessä metformiinin kanssa aloitushoitona

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, joita ei ollut aiemmin hoidettu ja joiden glukoositasapaino oli huono (HbA_{1c} 8,0-12,0%), arvioitiin saksagliptiinin 5 mg:n ja metformiinin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta aloitushoitona. Saksagliptiinin 5 mg:n ja metformiinin yhdistelmä (n=306) aloitushoitona paransi merkittävästi HbA_{1c}:tä, paastoglukoosiarvoa ja aterianjälkeisetä glukoosiarvoa verrattuna joko pelkkään saksagliptiiniin (n=317) tai metformiiniin (n=313) aloitushoitona. HbA_{1c}:n pieneneminen lähtötasosta viikolle 24 todettiin kaikissa arvioituissa alaryhmissä lähtötasosta määriteltynä. Suuremmat pienenemiset todettiin potilaissa, joiden lähtötason HbA_{1c}-arvo oli ≥ 10 % (ks. taulukko 3). Aloitushoitona saksagliptiini 5 mg:n ja metformiinin yhdistelmällä HbA_{1c}-arvon sekä aterianjälkeisten ja paastoglukoosiarvojen paraneminen säilyi viikkoon 76 asti. HbA_{1c}-arvon muutos saksagliptiini 5 mg:n ja metformiinin yhdistelmähoitoryhmässä (n=177) oli -0,5 % viikolla 76 verrattuna lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmähoitoryhmään (n=147).

Saksagliptiini yhdistettynä glibenklamidiin

24 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joka tehtiin potilailla, joiden glukoositasapaino oli riittämätön (HbA_{1c} 7,5-10%) pelkällä submaksimaalisella glibenklamidiannoksella, arvioitiin saksagliptiinin tehoa ja turvallisuutta glibenklamidiin yhdistettynä. Saksagliptiinia yhdessä kiinteän, keskisuuren sulfonyyliurea-annoksen (glibenklamidi 7,5 mg) kanssa verrattiin glibenklamidin suurennettuun annokseen (noin 92%:lle potilaista, jotka käyttivät lumelääkettä ja glibenklamidia, annosta suurennettiin lopulliseen päivittäiseen kokonaisannokseen eli 15 mg). Saksagliptiini (n=250) paransi merkittävästi HbA_{1c}:tä, paastoglukoosia ja aterianjälkeistä glukoosia verrattuna titrattuun suurempaan glibenklamidiannokseen (n=264). HbA_{1c}- ja aterianjälkeisten glukoosiarvojen paraneminen saksagliptiini 5 mg -hoitoryhmässä säilyi viikkoon 76 asti. HbA_{1c}-arvon muutos saksagliptiini 5 mg -hoitoryhmässä (n=56) oli -0,7% viikolla 76 verrattuna glibenklamidititratun annoksen ja lumelääkkeen yhdistelmähoitoryhmään (n=27).

Saksagliptiini insuliinihoidon lisänä (joko yhdessä metformiinin kanssa tai ilman)

24 viikon pituiseen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen osallistui yhteensä 455 tyyppi 2 diabeetikkoa. Tutkimuksessa arvioitiin saksagliptiinin tehoa ja turvallisuutta, kun sitä käytettiin yhdessä stabiilin insuliiniannoksen (lähtötilanteessa keskimäärin 54,2 yks.) kanssa potilailla, joiden glukoositasapaino oli riittämätön (HbA_{1c} $\geq 7,5$ % ja ≤ 11 %). Tutkimushenkilöt käyttivät joko pelkkää insuliinia (n = 141) tai insuliinin ja stabiili-annoksisen metformiinin yhdistelmää (n = 314). Saksagliptiinin (5 mg) lisääminen insuliinihoitoon, joko yhdistettynä metformiiniin tai ilman, paransi merkittävästi HbA_{1c}-arvoa ja aterianjälkeisiä glukoosiarvoja viikon 24 kohdalla, kun yhdistelmä verrattiin tilanteeseen, jossa insuliinin lisänä joko yhdistettynä metformiiniin tai ilman käytettiin lumelääkettä. Viiden mg:n saksagliptiiniannoksen lisääminen insuliinihoitoon paransi HbA_{1c}-arvoja saman verran suhteessa lumelääkkeeseen riippumatta siitä, käyttivätkö tutkimushenkilöt myös metformiinia

(-0,4 % molemmissa alaryhmissä). Saksagliptiinin käyttö insuliinihoidon lisänä joko yhdistettynä metformiiniin tai ilman ylläpiti HbA_{1c}-arvon paranemista lähtötilanteeseen nähden vielä viikolla 52, kun hoitoa verrattiin lumeen käyttöön insuliinihoidon lisänä joko yhdistettynä metformiiniin tai ilman. Viikolla 52 saksagliptiini-ryhmän (n = 244) HbA_{1c}-muutos oli -0,4 % verrattuna lumeryhmään (n = 124).

Saksagliptiini yhdistettynä tiatsolidiinidioniin

24 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, joiden glukoositasapaino ei ollut riittävässä tasapainossa (HbA_{1c} 7,0-10,5%) tiatsolidiinidionimonoterapialla, arvioitiin saksagliptiinin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä tiatsolidiinidioniin. Lumelääkkeeseen (n=180) verrattuna saksagliptiini (n=183) paransi merkitsevästi HbA_{1c}:tä, paastoglukoosia ja aterianjälkeistä glukoosia. HbA_{1c}:n, aterianjälkeisten glukoosiarvojen ja paastoglukoosiarvojen paraneminen saksagliptiini 5 mg -hoitoryhmässä säilyi viikkoon 76 asti. HbA_{1c}-arvon muutos saksagliptiini 5 mg – hoitoryhmässä (n=82) oli -0,9% viikolla 76 verrattuna lumelääkkeen ja tiatsolidiinidionin yhdistelmähoitoryhmään (n=53).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

12 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joka tehtiin 170 potilaalle (85 sai saksagliptiinia, 85 lumelääkettä), verrattiin kerran vuorokaudessa annettavan saksagliptiini 2,5 mg:n tehoa lumelääkkeeseen. Kaikilla potilailla oli tyypin 2 diabetes (HbA_{1c} 7,0-11%) ja munuaisten vajaatoiminta (keskivaikea [n=90]; vaikea [n=41]; loppuvaiheessa oleva munuaisten vajaatoiminta (ESRD) [n=39]). Tutkimuksessa 98,2 % potilaista sai muuta antihyperglykemistä hoitoa (75,3 % insuliinia ja 31,2 % suun kautta otettavia antihyperglykemisiä lääkkeitä; jotkut potilaista saivat molempia). Saksagliptiini alensi merkitsevästi HbA_{1c}-arvoa lumelääkkeeseen verrattuna. Viikolla 12 HbA_{1c}-muutos oli saksagliptiinilla -0,9% ja lumelääkkeellä -0,4%. HbA_{1c}-arvon paraneminen saksagliptiini 2,5 mg -ryhmässä säilyi viikkoon 52 asti. Kuitenkin niiden potilaiden määrä, jotka olivat tutkimuksessa 52 hoitoviikkoa ilman muiden antihyperglykemisten hoitojen muutosta, oli pieni (26 tutkittavaa saksagliptiini-ryhmässä vs. 34 tutkittavaa lumelääkeryhmässä). Todettujen hypoglykemia-epäilyjen esiintyvyys oli jonkin verran suurempi saksagliptiini-ryhmässä (9,4%) kuin lumelääkeryhmässä (4,7%), vaikka niiden tutkittavien lukumäärässä, joilla esiintyi mikä tahansa hypoglykemia-epäily, ei havaittu eroja. Tutkimuksessa ei viikoilla 12 ja 52 havaittu munuaistoimintaan liittyviä haittavaikutuksia, jotka arvioitiin glomerulussuodatusnopeuden tai kreatiniinipuhdistuman (CrCL) perusteella.

Taulukko 3. Onglyzan 5 mg vuorokausiannoksen tehoa koskevat keskeiset tulokset lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa sekä yhdistelmähoitotutkimuksissa.

	HbA _{1c} lähtötason keskiarvo (%)	Muutoskeskiarvo 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: tiatsolidiinidionin 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 HbA1c \geq 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
• Tutkimus CV181057: insuliinihoidon (+/-metformiinin) lisänä Koko populaatio (n = 300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) ³

n=satunnaistetut potilaat, joista oli tietoja saatavilla (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 HbA1c-arvon muutos on saksagliptiini-metformiini-ryhmän ero metformiini-monoterapia-ryhmään (p<0,0001)

⁸ Keskimääräinen HbA1c-arvo muutos on saksagliptiini-metformiini-ryhmän ero metformiini-monoterapia-ryhmiin

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Onglyzan käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa tyyppin 2 diabeteksen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin farmakokinetiikka oli samanlainen sekä terveissä henkilöissä että potilaissa, joilla on tyyppin 2 diabetes.

Imeytyminen

Nielty saksagliptiini imeytyi nopeasti paastotilassa niin, että saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin suurin pitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutettiin kahdessa ja neljässä tunnissa (T_{max}). Saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin C_{max} - ja AUC-arvot suurenevät suhteessa saksagliptiiniannoksen lisäämiseen ja tämä annosriippuvuus todettiin 400 mg:n annokseen asti. Saksagliptiinin 5 mg kerta-annoksen oton jälkeen terveiden henkilöiden plasmassa keskimääräiset saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin AUC-arvot olivat 78 ng h/ml ja 214 ng h/ml. Vastaavat C_{max} -arvot olivat 24 ng/ml ja 47 ng/ml. Yksilölliset vaihtelukertoimet saksagliptiinin C_{max} - ja AUC-arvoille olivat alle 12%.

Saksagliptiinin nielemisen aiheuttama plasman DPP4-aktiiviteetin esto vähintään 24 tunnin ajaksi johtuu sen suuresta voimakkuudesta, affiniteetista ja pitkään kestävästä sitoutumisesta vaikutuspaikkaan.

Yhteisvaikutus ruoan kanssa

Terveiden elimistössä 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

saavuttamiseen kulunut aika (T_{\max}) piteni noin 0,5 h, kun lääke 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. Myös saksagliptiinin päämetaboliitti on selektiivinen, reversiibeli ja kilpaileva DPP-4:n estäjä ja se on puoleksi niin voimakas kuin saksagliptiini.

Eliminaatio

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

Lineaarisuus

Saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin C_{\max} - ja AUC-arvot suurenivat samana pysyneessä suhteessa saksagliptiiniannokseen. Saksagliptiinin tai sen päämetaboliitin kumuloitumista ei havaittu toistetulla kerran vuorokaudessa annolla millään annoksella. Annoksen suuruuteen tai antoaikaan liittyvää riippuvuutta ei havaittu saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin puhdistumassa 14 päivän aikana, kun saksagliptiinia annettiin kerran vuorokaudessa 2,5-400 mg annoksina.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Avoimessa kerta-annostutkimuksessa arvioitiin suun kautta otetun 10 mg:n saksagliptiiniannoksen farmakokinetiikkaa tutkittavissa, joilla oli eriasteinen krooninen munuaisten vajaatoiminta. Vertailuryhmänä käytettiin tutkittavia, joiden munuaistoiminta oli normaali. Tutkimuksessa oli mukana sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita että loppuvaiheessa olevaa munuaissairautta sairastavia potilaita, jotka saivat hemodialyysihoitoa. Munuaisten vajaatoiminta luokiteltiin Cockcroft-Gaultin kaavaan perustuen kreatiniinipuhdistuman mukaan seuraavasti: lievä vajaatoiminta [$> 50 \leq 80$ ml/min], keskivaikea vajaatoiminta [$\geq 30 \leq 50$ ml/min] tai vaikea vajaatoiminta [< 30 ml/min]).

Munuaisten vajaatoiminnan vaikeusaste ei vaikuttanut saksagliptiinin tai sen päämetaboliitin C_{\max} -arvoon. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavista mitattu saksagliptiinin keskimääräinen AUC-arvo oli 1,2-kertainen ja sen päämetaboliitin keskimääräinen AUC-arvo oli 1,7-kertainen verrattuna AUC-arvoihin, jotka mitattiin munuaistoiminnaltaan normaaleista henkilöistä. Koska tämänsuuruinen lisäys ei ole kliinisesti merkitsevää, annosmuutosta ei suositella potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ja hemodialyysihoitoa saavista potilaista, joilla oli loppuvaiheessa oleva munuaisten vajaatoiminta (ESRD), mitattu saksagliptiinin keskimääräinen AUC-arvo oli 2,1-kertainen ja sen päämetaboliitin keskimääräinen AUC-arvo oli 4,5-kertainen verrattuna keskimääräisiin AUC-arvoihin, jotka mitattiin munuaistoiminnaltaan normaaleista.

Onglyza-annosta tulee pienentää 2,5 mg:aan kerran vuorokaudessa hoidettaessa potilaita, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Lievässä (Child-Pugh-luokka A) maksan vajaatoiminnassa saksagliptiinialtistus 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 henkilöistä, joiden maksan toiminta oli normaali.

Vanhukset (≥65-vuotiaat)

Vanhuksista (65-80-vuotiaat) mitattu AUC-arvo oli noin 60% suurempi kuin nuorista potilaista (18-40vuotiaat) mitattu. 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 apinoista todettuja iholeesioita ole havaittu ihmisille tehdyissä saksagliptiinitutkimuksissa.

Kaikilla testatuilla lajeilla raportoitiin esiintyneen 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 hiiriin ja rottiin kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisyystutkimuksissa.

Vaikutuksia uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen havaittiin suurilla annoksilla, jotka tuottivat selviä toksisuuden merkkejä. Saksagliptiini ei ollut teratogeeninen millään rotilla tai kaneille annetuilla annoksilla. Rotissa suuret saksagliptiiniannokset hidastivat sikiön lantion luutumista (hidas kehittyminen) ja pienensivät sikiön painoa (emoon kohdistuva toksisuus). Saksagliptiinin NOEL oli 303-kertainen ja päämetaboliitin 30-kertainen ihmisen altistukseen nähden RHD:llä. Kaneissa saksagliptiinin vaikutukset rajoittuivat pieniin luustomuutoksiin, jotka todettiin vain emolle toksisilla annoksilla (saksagliptiinin NOEL oli 158-kertainen ja päämetaboliitin 224-kertainen ihmisen altistukseen nähden RHD:llä). Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalisessa kehitystutkimuksessa saksagliptiini pienensi poikasten painoa emolle toksisilla annoksilla. Saksagliptiinin NOEL oli 488-kertainen ja päämetaboliitin 45-kertainen ihmisen altistukseen nähden RHD:llä. Vaikutus jälkeläisten painoon huomattiin naaraista 92 päivään ja uroksista 120 päivään asti syntymästä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460i)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi
Makrogoli 3350
Titaanidioksidi (E171)
Talkki (E553b)
Punainen rautaoksidi (E172)

Painomuste

Sellakka
Indigokarmiinalumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

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.
30x1 ja 90x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoidussa kerta-annosläpipainopakkauksessa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

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)

EU/1/09/545/001-010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 1. lokakuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22. joulukuuta 2011

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