

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onglyza, 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Onglyza, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Onglyza, 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 2,5 mg saksagliptiini (vesinikkloriidina).

Onglyza, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 5 mg saksagliptiini (vesinikkloriidina).

Teadaoleva toimega abiaine

Üks tablett sisaldab 99 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Onglyza, 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Onglyza 2,5 mg tablett on helekollast värvi, kaksikkumer, ümmarguse kujuga, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on sinise tindiga print "2.5" ja teisel küljel "4214".

Onglyza, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Onglyza 5 mg tabletid on roosad, kaksikkumerad, ümmargused, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on sinise tindiga print "5" ja teisel küljel "4215".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Onglyza on näidustatud 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientidel täiendava ravina vere glükoosisisalduse kontrolli parandamiseks:

- monoravina patsientidel, keda ei saa ravida metformiiniga vastunäidustuste või talumatuse tõttu;
- kombinatsioonravina koos teiste diabeedivastaste ravimitega, kaasa arvatud insuliin, kui teiste diabeedivastaste ravimitega ei saavutata piisavat vere glükoosisisalduse vähenemist (vt lõikudes 4.4, 4.5 ja 5.1 olemasolevaid andmeid erinevate kombinatsioonide kohta).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Onglyza soovitatav annus on 5 mg üks kord ööpäevas. Kui Onglyzat kasutatakse kombinatsioonis koos insuliini või sulfonüüluureaga, tuleb hüpoglükeemia riski vähendamiseks insuliini või sulfonüüluurea annust langetada (vt lõik 4.4).

Saksagliptiini ohutust ja efektiivsust suukaudse kolmikravina kombineerituna metformiini ja tiasolidiindiooniga ei ole kindlaks tehtud.

Patsientide erirühmad

Kasutamine eakatel (üle 65-aastastel)

Vanusest lähtuvalt ei ole vaja annust kohandada (vt ka lõigud 5.1 ja 5.2).

Neerukahjustus

Annust ei ole vaja muuta kerge neerupuudulikkuse korral või mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel, kelle $GFR \geq 45$ ml/min.

Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel, kelle $GFR < 45$ ml/min ja raske neerupuudulikkusega patsientidel tuleb annust vähendada annuseni 2,5 mg üks kord ööpäevas.

Onglyzat ei soovitata kasutada hemodialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaiguse korral (vt lõik 4.4).

Kuna 2,5 mg annuse valik sõltub neerufunktsioonist, on soovitatav enne ravi alustamist ning regulaarselt ravi jooksul kontrollida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksapuudulikkuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Saksagliptiini tuleb ettevaatusega kasutada mõõduka maksapuudulikkuse korral ning seda ei soovitata kasutada raske maksapuudulikkuse korral (vt lõik 4.4).

Lapsed

Onglyza efektiivsus lastel vanuses 10 kuni < 18 aastat ei ole tõestatud. Seetõttu ei ole laste ja noorukite ravi saksagliptiiniga soovitatav. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2. Onglyzat ei ole uuritud alla 10 aasta vanustel lastel.

Manustamisviis

Tablette võib võtta koos toiduga või ilma mistahes kellaajal ööpäevas. Onglyza tablette ei tohi poolitada ega lõigata.

Kui annust on unustatud võtta, tuleb see sisse võtta niipea, kui patsiendile meelde tuleb. Samal päeval ei tohi kahte annust sisse võtta.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise lõigus 6.1 toodud abiaine suhtes või raske ülitundlikkusreaktsioon anamneesis, k.a. anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk ja angioödeem ükskõik millise dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP4) inhibiitori suhtes (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Ravimit Onglyza ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõve või diabeetilise ketoatsidoosiga haigetel.

Onglyza ei ole insuliini asendusravi insuliinravi vajavatel patsientidel.

Äge pankreatiit

DPP-4 inhibiitorite kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkeriskiga. Patsiendid peaksid teadma ägedale pankreatiidile iseloomulikke sümptomeid: püsiv tugev kõhuvalu. Pankreatiidi kahtlusel tuleb ravi Onglyzaga katkestada; kui ägeda pankreatiidi diagnoos on kinnitatud, ei tohi ravi Onglyzaga taasalustada. Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kellel on anamneesis pankreatiit.

Saksagliptiini turuletuleku järgselt on ühe kõrvaltoimena teatatud ägedast pankreatiidist.

Neerukahjustus

Patsientidel, kelle GFR on < 45 ml/min, on soovitatav annus 2,5 mg üks kord ööpäevas. Saksagliptiini ei soovitata hemodialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaiguse korral. Neerufunktsiooni on soovitatav kontrollida enne ravi alustamist ning regulaarselt ravi jooksul (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustus

Saksagliptiini tuleb ettevaatusega kasutada mõõduka maksapuudulikkuse korral ning seda ei soovitata kasutada raske maksapuudulikkuse korral (vt lõik 4.2).

Koosmanustamine teadaolevalt hüpoglükeemiat põhjustavate ravimitega

Sulfonüüluurea preparaadid ja insuliin põhjustavad teadaolevalt hüpoglükeemiat. Seetõttu tuleks kombinatsioonis Onglyzaga hüpoglükeemia riski vähendamiseks kasutada sulfonüüluurea preparaati või insuliini madalamas annuses.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ravimit Onglyza ei tohi kasutada haigetel, kellel on teadaolevalt ülitundlikkus dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP4) inhibiitori suhtes (vt lõik 4.3).

Turuletuleku järgselt, nii spontaanselt kui kliinilistest uuringutest, on saksagliptiini kasutamise ajal teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: rasked ülitundlikkusreaktsioonid, k.a. anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk ja angioödeem. Kui saksagliptiiniga seoses kahtlustatakse rasket ülitundlikkusreaktsiooni, tuleb ravi Onglyzaga katkestada, hinnata kõrvaltoime teisi võimalikke põhjuseid ning alustada suhkurtõve alternatiivset ravi (vt lõik 4.8).

Nahakahjustused

Haavanduvaid ja nekrootilisi nahakahjustusi jäsemetel on kirjeldatud mittekliinilistes toksikoloogilistes uuringutel ahvidega (vt lõik 5.3). Kliinilistes uuringutes ei täheldatud nahakahjustuste sageduse suurenemist. Turuletulekujärgsetes kõrvaltoimete teatistes on kirjeldatud löövet seoses DPP4 inhibiitorite rühmaga. Lööve on ka Onglyza üheks kõrvaltoimeks (vt lõik 4.8). Seetõttu on soovitatav diabeetilisel patsiendil ühe osana regulaarsest kontrollist hinnata nahakahjustusi, nagu villide teket, haavandumist või löövet.

Bulloosne pemfigoid

DPP4 inhibiitorite, kaasa arvatud saksagliptiini, kasutamisel on turuletulekujärgselt teatatud bulloosse pemfigoidi juhtumitest, mis vajasis haiglaravi. Avaldatud juhtudel patsiendid reageerisid paiksele või süsteemsele immunosupresseerivale ravile ja DPP4 inhibiitori katkestamisele. Kui patsiendil tekivad saksagliptiinravi ajal villid või erosioonid ning kahtlustatakse bullooset pemfigoidi, siis tuleb ravi selle ravimiga katkestada ning suunata patsient diagnoosimiseks ja sobiva ravi määramiseks dermatoloogi juurde (vt lõik 4.8).

Südamepuudulikkus

Kogemused III ja IV NYHA klassi kuuluvatel patsientidel on veel piiratud. SAVOR-uuringus ilmnes kerge tõus hospitaliseerimistes südamepuudulikkuse tõttu saksagliptiinravi saavate patsientide seas võrreldes kontrollrühmaga, kuigi põhjuslikku seost ei ole tuvastatud (vt lõik 5.1). Täiendavas analüüsis toime avaldumise sõltuvust NYHA klassist ei ilmnunud. Onglyzat tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esinevad teadaolevad riskitegurid hospitaliseerimiseks südamepuudulikkuse tõttu, nt südamepuudulikkus anamneesis või keskmise raskusega kuni raske neerupuudulikkus. Patsiente tuleb teavitada südamepuudulikkusele iseloomulikest sümptomitest ning sellest, et nad peavad sellistest sümptomitest nende ilmnemisel kohe teatama.

Liigesevalu

Turuletulekujärgselt on teatatud DPP4 inhibiitoritega seotud liigesevalust, mis võib olla tõsine (vt lõik 4.8). Patsientidel tekkinud sümptomid leevenesid pärast ravi katkestamist, mõnel patsiendil ilmnemise sümptomid uuesti ravi taasalustamisel sama või erineva DPP4 inhibiitoriga. Sümptomid võivad tekkida ravi alustamisel kiiresti, aga võivad ilmneda ka pärast pikemaajalisi ravikuure. Kui patsiendil tekib tõsine liigesevalu, tuleb individuaalselt hinnata vajadust jätkata ravimi kasutamist.

Immuunpuudulikkusega patsiendid

Immuunpuudulikkusega patsiente, nagu siirdatud elundiga või inimese immuunpuudulikkuse sündroomiga patsiente, ei ole Onglyza kliinilises programmis uuritud. Seetõttu puuduvad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta saksagliptiini kasutamisel nendel patsientidel.

Kasutamine koos tugevate CYP 3A4 indutseerijatega

CYP 3A4 indutseerijate, nagu karbamasepiini, deksametasooni, fenobarbitaali, fenütoiini ja rifampitsiini kasutamisel võib Onglyza glükeemiat langetav toime väheneda (vt lõik 4.5).

Laktoos

Tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Allpool kirjeldatud kliinilised andmed näitavad, et risk kliiniliselt olulisteks koostoimeteks koosmanustatud ravimitega on madal.

Saksagliptiin metaboliseerub eelkõige tsütokroom P450 3A4/5 (CYP3A4/5) vahendusel.

Saksagliptiini ja CYP3A4/5 indutseerijate, välja arvatud rifampitsiin (karbamasepiin, deksametasoon, fenobarbitaal ja fenütoiin) koosmanustamist ei ole uuritud ning sel juhul võib saksagliptiini kontsentratsioon plasmas väheneda ning tema peamise metaboliidi kontsentratsioon tõusta. Saksagliptiini koosmanustamisel tugevate CYP3A4 indutseerijatega tuleb vere glükoosisisaldust hoolikalt hinnata.

Saksagliptiini samaaegsel manustamisel CYP3A4/5 mõõduka inhibiitori diltiaseemiga tõusid saksagliptiini $C_{\max}$ ja AUC vastavalt 63% ja 2,1 korda ning aktiivse metaboliidi vastavad väärtused langesid vastavalt 44% ja 34%.

Saksagliptiini samaaegsel manustamisel CYP3A4/5 tugeva inhibiitori ketokonasooliga tõusid saksagliptiini $C_{\max}$ ja AUC vastavalt 62% ja 2,5 korda ning aktiivse metaboliidi vastavad väärtused langesid vastavalt 95% ja 88%.

Saksagliptiini samaaegsel manustamisel CYP3A4/5 tugeva indutseerija rifampitsiiniga langesid saksagliptiini $C_{\max}$ ja AUC vastavalt 53% ja 76%. Rifampitsiin ei mõjutanud aktiivse metaboliidi ekspositsiooni ja plasma DPP4 aktiivsuse pärssimist üle annuse intervalli (vt lõik 4.4).

In vitro uuringutes ei pärssinud saksagliptiin ning tema peamine metaboliit alatüüpe CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ega 3A4, samuti ei indutseerinud alatüüpe CYP1A2, 2B6, 2C9 ega 3A4. Tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringutes ei muutunud saksagliptiini ega tema peamise metaboliidi farmakokineetika metformiini, glibenklamiidi, pioglitasoni, digoksiini, simvastatiini, omeprasooli, antatsiidide või famotidiiniga koosmanustamisel. Samuti ei muutnud saksagliptiin oluliselt järgmiste ravimite farmakokineetilisi omadusi: metformiin, glibenklamiid, pioglitagoon, digoksiin, simvastatiin, kombineeritud suukaudse rasestumisvastase preparaadi toimeained (etünnülostradiol ja norgestimaat), diltiaseem või ketokonasool.

Suitsetamise, dieedi, taimsete toodete ja alkoholi toimet saksagliptiinile ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Saksagliptiini kasutamist ei ole rasedatel naistel uuritud. Loomkatsetes on kõrgete annuste kasutamisel ilmnenud lootetoksilisust (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimesele on teadmata. Ravimit Onglyza ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhtudel, kui selle vajadus on selgelt põhjendatud.

Imetamine

Ei ole teada, kas saksagliptiin eritub rinnapiima. Loomkatsetes on ilmnenud saksagliptiini ja/või metaboliidi eritumine piima. Ei saa välistada riski rinnapiimal olevale lapsele. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Saksagliptiini toimet inimeste fertiilsusele ei ole uuritud. Toimeid viljakusele täheldati isastel ja emastel rottidel suurte annuste puhul, mis tekitasid ilmseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Onglyza võib omada kerget toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel tuleb arvestada, et saksagliptiini kasutamisel uuringutes on kirjeldatud peeringlust. Lisaks tuleb patsiente hoiatada hüpoglükeemia riski eest, kui Onglyzat kasutatakse kombinatsioonis teiste teadaolevalt hüpoglükeemiat põhjustavate diabeedivastaste ravimitega (nt insuliin, sulfonüüluuread).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutuslane kokkuvõte

Kontrollrühmaga uuringutes on kõige sagedasemateks, $\geq 5\%$ patsientidel ja sagedasemad kui platseebot kasutanud patsientidel, teatatud kõrvaltoimeteks ülemiste hingamisteede infektsioon (7,7%), kuseteede infektsioon (6,8%) ja peavalu (6,5%).

Saksagliptiini toime uurimiseks vere glükoosisisaldusele on läbi viidud kuus topeltpimedat kontrollitud kliinilist ohutus- ja efektiivsuselast uuringut, millesse randomiseeriti 4148 2. tüüpi suhkurtõvega haiget, kellest 3021 haiget said raviks Onglyzat. Randomiseeritud kontrollitud topeltpimedates kliinilistes uuringutes (sh turuletulekueelsed ja -järgsed kogemused) osales üle 17 000 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendi, keda raviti saksagliptiiniga.

Viie randomiseeritud topeltpimedat platseeboga kontrollitud kliinilise ohutus- ja efektiivsuselase uuringu, milles osales 1681 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti, kellest 882 raviti 5 mg saksagliptiiniga, summeeritud analüüsi põhjal oli saksagliptiiniga annuses 5 mg ravitud patsientidel kõrvaltoimete üldine esinemissagedus võrreldav platseebot rühmaga. Saksagliptiini 5 mg annuse rühmas katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu rohkem patsiente kui platseebot rühmas (vastavalt 3,3% ja 1,8%).

Kõrvaltoimed tabelina

Kõrvaltoimed, mis avaldusid $\geq 5\%$ 5 mg saksagliptiiniga ravitud patsientidel ning sagedamini, kui platseeboga ravitud patsientidel või need, millest teatati $\geq 2\%$ 5 mg saksagliptiiniga ravitud patsientidel ning $\geq 1\%$ sagedamini, kui platseeboga ravitud patsientidel, pärinevad vere glükoosisisalduse kontrolli viie uuringu ja lisaks aktiivse kontrolliga metformiiniga esmase kombinatsiooni ühe uuringu summeeritud analüüsist, mis on toodud Tabelis 1.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Sagedused on defineeritud kui: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) või väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (olemasolevate andmete järgi ei saa hinnata).

Tabel 1 Kõrvaltoimete esinemissagedus organsüsteemi klasside kaupa kliinilistes uuringutes ja vastavalt turustamisjärgsele kogemusele

Organsüsteemi klass/kõrvaltoime nimetus	Kõrvaltoimete esinemissagedus vastavalt ravile				
	Saksagliptiin monoravi	Saksagliptiin ja metformiin ¹	Saksagliptiin ja sulfonüül-uurea (glibenklamiid)	Saksagliptiin ja tiasolidiindioon	Saksagliptiini, metformiini ja sulfonüül-uurea lisatud kombinatsioon ravi
Infektsioonid ja infestatsioonid					
Ülemiste hingamisteede infektsioonid	Sage	Sage	Sage	Sage	
Kuseteede infektsioonid	Sage	Sage	Sage	Sage	
Gastroenteriit	Sage	Sage	Sage	Sage	
Sinusiit	Sage	Sage	Sage	Sage	
Nasofarüüngiit		Sage ²			

Immuunsüsteemi häired					
Ülitundlikkus-reaktsioonid ^{†‡}	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	
Anafülaktilised reaktsioonid, k.a. anafülaktiline šokk ^{†‡}	Harv	Harv	Harv	Harv	
Ainevahetus- ja toitumishäired					
Hüpoglükeemia			Väga sage ³		
Düslipideemia			Aeg-ajalt		
Hüpertriglütserideemia					
Närvisüsteemi häired					
Pearinglus	Sage				Sage
Peavalu	Sage	Sage	Sage	Sage	
Seedetrakti häired					
Kõhuvalu [†]	Sage	Sage	Sage	Sage	
Kõhulahtisus ⁴	Sage	Sage	Sage	Sage	
Seedehäire		Sage			
Kõhupuhitus					Sage
Gastriit		Sage			
Iiveldus [†]	Sage	Sage	Sage	Sage	
Oksendamine	Sage	Sage	Sage	Sage	
Pankreatiit [†]	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	
Kõhukinnisus [†]	Teadmata	Teadmata	Teadmata	Teadmata	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused					
Lööve [†]	Sage	Sage	Sage		
Dermatiit [†]	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	
Sügelus [†]	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	
Urtikaaria [†]	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	
Angioödeem ^{†‡}	Harv	Harv	Harv	Harv	
Bulloosne pemfigoid	Teadmata	Teadmata	Teadmata	Teadmata	Teadmata
Lihaskoe ja liigeskoe kahjustused					
Liigesevalu [*]		Aeg-ajalt			
Lihasevalu ⁵		Sage			
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired					
Erektsiooni-häired		Aeg-ajalt			
Üldised häired ja manustamis-koha					

reaktsioonid					
Väsimus	Sage		Aeg-ajalt		Sage
Perifeerne turse				Sage	

¹ Hõlmab saksagliptiini kasutamist metformiiniga nii lisatud kui esmase kombinatsioonravina.

² Ainult esmane kombinatsioonravi.

³ Platseeboga võrreldes ei ilmnenud statistiliselt olulist erinevust. Tõestatud hüpoglükeemia esmasavaldumusi ilmnes aeg-ajalt 5 mg Onglyza (0,8%) ja platseebo (0,7%) kasutamisel.

⁴ Kõhulahtisuse sagedus oli 4,1% (36/882) 5 mg saksagliptiini rühmas ja 6,1% (49/799) kontrollrühmas.

⁵ Metformiini esmase kombinatsioonravi korral on lihasvalust teatatud aeg-ajalt.

[†] Kõrvaltoimetest saadi teada turuletulekujärgsel jälgimisel.

[‡] Vt lõigud 4.3 ja 4.4.

*Teatatud ka turuletulekujärgselt (vt lõik 4.4).

SAVOR-uuringu tulemused

SAVOR-uuringus osales 8240 patsienti, kes said raviks 2,5 mg või 5 mg Onglyzat üks kord ööpäevas, ning 8173 platseeborühma patsienti. Selles uuringus oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus Onglyza ravil olevate patsientide ning platseeborühma patsientide seas võrdne (vastavalt 72,5% ja 72,2%).

Lahendatud pankreatiidi kõrvaltoimete esinemissagedus oli 0,3% nii Onglyza-ravi saavatel kui kontrollrühma patsientidel ravikavatsuslikus valimis.

Ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedus oli 1,1% nii Onglyza-ravi saavatel kui platseeborühma patsientidel.

Teatatud hüpoglükeemia üldine esinemissagedus (patsiendipäevikute põhjal) oli 17,1% Onglyza rühma ja 14,8% kontrollrühma patsientidel. Ravi ajal tekkinud olulisest hüpoglükeemiast (määratletud kui sündmus, mis nõudis abi teise isiku poolt) teatanud isikute hulk oli suurem saksagliptiinrühmas võrreldes kontrollrühmaga (vastavalt 2,1% ja 1,6%). Üldise hüpoglükeemia ja olulise hüpoglükeemia riski tõus saksagliptiinrühmas tekkis peamiselt isikutel, keda uuringusse sisenemisel raviti sulfonüüluureaga, ja mitte isikutel, kes alguses olid insuliini või metformiini monoravil. Üldise ja olulise hüpoglükeemia riski tõus ilmnes peamiselt isikutel, kellel A1C < 7% uuringusse sisenemisel.

Lümfotsüütide arvu langus ilmnes 0,5% patsientidest Onglyza ja 0,4% kontrollrühmas.

Hospitaliseerimisi südamepuudulikkuse tõttu leidis aset sagedamini saksagliptiinrühmas (3,5%) kui kontrollrühmas (2,8%), nominaalne statistiline olulisus ilmnes platseebo kasuks [HR = 1,27; 95% CI 1,07, 1,51; P = 0,007]. Vt ka lõik 5.1.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpoglükeemia

Hüpoglükeemiaga seotud kõrvaltoimed põhinesid kõikidel hüpoglükeemiat sisaldavatel teadetal; samaaegset veresuhkru mõõtmist ei nõutud.

Kui saksagliptiini kasutati lisatud kombinatsioonravis metformiini ja sulfonüüluureaga, oli registreeritud hüpoglükeemia üldine sagedus 10,1% 5 mg Onglyza rühmas ning 6,3% platseeborühmas.

Kui Onglyzat kasutati lisatud kombinatsioonravina insuliinile (koos või ilma metformiinita), esines hüpoglükeemia raporteeritud juhte 18,4% 5 mg Onglyza rühmas võrreldes 19,9% platseeborühmas.

Laboratoorsed uuringud

Kõikides kliinilistes uuringutes oli 5 mg saksagliptiini ning platseebo rühmades ilmnenud laboratoorsete analüüsides kõrvalekallete sagedus sarnane. Täheldati vähest lümfotsüütide absoluutväärtuse langust. Kontrollitud summeeritud analüüsil, kus lümfotsüütide absoluutväärtuse

keskmine algfase oli 2200 rakku/ μ l, langes see keskmiselt ligikaudu 100 rakku/ μ l võrreldes platseeboga. Keskmine lümfotsüütide absoluutväärtus püsis stabiilsena igapäevase ravi juures kestusega kuni 102 nädalat. Lümfotsüütide absoluutväärtuse langus ei olnud seotud kliiniliselt oluliste kõrvaltoimetega. Kliiniline tähendus kirjeldatud lümfotsüütide arvu langusel võrreldes platseeboga on teadmata.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Onglyza ei avaldanud kliiniliselt olulist toimet QTc-intervallile ega südame löögisagedusele suukaudses annuses kuni 400 mg ööpäevas kahe nädala jooksul (80-kordne soovitatav annus). Üleannustamise korral tuleb alustada sobiva toetava raviga, mis lähtub patsiendi kliinilisest seisundist. Saksagliptiini ja selle peamist metaboliiti saab hemodialüüsil eemaldada (23% annusest 4 tunni jooksul).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Diabeedi raviks kasutatavad ained. Dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP4) inhibiitorid, ATC-kood: A10BH03

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Saksagliptiin on potentne (K_i : 1,3 nM) selektiivne pöörduva toimega võistlev ensüümi dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP4) inhibiitor. 2. tüüpi suhkurtõve patsientidel pärssis saksagliptiin DPP4 ensüümi aktiivsuse 24 tunniks. Pärast suukaudselt manustatud glükoosi koormust tekitas DPP4 pärssimine 2...3-kordse aktiivsete tsirkuleerivate inkretiinhormoonide (sealhulgas glükagoonitaolise peptiid-1 (GLP-1) ja glükoos-sõltuva insulino트로پse polüpeptiidi (GIP)) taseme tõusu, glükagooni taseme languse ja glükoos-sõltuva beetarakkude vastuse tõusu, mis omakorda andis tulemuseks insuliini ja c-peptiidi taseme tõusu. Pankrease beetarakkudest pärineva insuliini tõus ning pankrease alfarakkudest pärineva glükagooni langus oli seotud tühja kõhuga mõõdetud plasma glükoosi madalama tasemega ning selle väiksema tõusuga pärast glükoosi suukaudset manustamist või söömist. Saksagliptiin parandab vere glükoosisisalduse kontrolli 2. tüüpi suhkurtõve korral, kuna vähendab nii tühja kõhu kui einejärgse glükoosi kontsentratsioone.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Randomiseeritud kontrollitud topeltpimedates kliinilistes uuringutes (sh turuletuleku eelsed ja järgsed kogemused) osales üle 17 000 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendi, keda raviti saksagliptiiniga.

Vere glükoosisisalduse kontroll

Kuues topeltpimedas kontrollitud kliinilise ohutuse ja efektiivsuse uuringus, mis viidi läbi hindamaks saksagliptiini toimet vere glükoosisisalduse kontrollile, osales kokku 4148 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti, kellest 3021 kasutasid saksagliptiini. Ravi 5 mg saksagliptiiniga üks kord ööpäevas andis kontrolliga võrreldes kliiniliselt ja statistiliselt olulise glükeeritud hemoglobiini A1c (HbA1c), tühja kõhu plasma glükoosi (FPG) ja einejärgse glükoosi (PPG) näitude paranemise monoravi korral ja kombinatsioonis metformiini (lisatud või esmane ravi), sulfonüüluurea või tiasolidiindiooniga (vt Tabel 2). Saksagliptiini kasutamisel ei ilmnenud seost kehakaalu muutusega. HbA1c vähenemist oli näha kõikides alarühmades, erinevates soo-, vanuse-, rassi ja algse kehamassiindeksi (KMI) järgi

jaotatud rühmades. Kõrgem HbA1c algväärtus oli seotud suurema kohandatud keskmise muutusega algväärtusest saksagliptiini ravi ajal.

Saksagliptiin monoravina

Kahes topeltpimedas platseebo-kontrolliga 24-nädalases uuringus hinnati saksagliptiini üksikravi ohutust ja efektiivsust 2. tüüpi suhkurtõve patsientidel. Mõlemas uuringus parandas ravi saksagliptiiniga üks kord ööpäevas annustamisel oluliselt HbA1c taset (vt Tabel 2). Nendest uuringutest pärinevad andmed leidsid kinnitust kahes järjestikuses 24-nädalases regionaalses (Aasia) monoravi uuringus, milles 5 mg saksagliptiini võrreldi platseeboga.

Saksagliptiini ja metformiini lisatud kombinatsioonravi

24-nädalases lisatud kombinatsioonravis metformiiniga kontrollitud uuringus hinnati saksagliptiini ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis metformiiniga patsientidel, kellel metformiini monoravi ei taganud piisavat vere glükoosisisalduse kontrolli (HbA1c 7-10%). Saksagliptiin (n=186) parandas oluliselt HbA1c, FPG ja PPG väärtusi võrreldes platseeboga (n=175). HbA1c, PPG ja FPG paranemine 5 mg saksagliptiini kombineerimisel metformiiniga püsis 102. nädalani. HbA1c muutus 5 mg saksagliptiini kombineerimisel metformiiniga (n=31) oli 102. nädalal -0,8% võrreldes platseebo ja metformiini kombinatsiooniga (n=15).

Saksagliptiini ja metformiini lisatud kombinatsioonravi võrreldes sulfonüüluurea ja metformiini lisatud kombinatsioonraviga

52-nädalases uuringus hinnati 858 patsiendil, kellel veresuhkur ei olnud ainult metformiiniga piisavalt kontrollitud (HbA1c 6,5...10%) 5 mg saksagliptiini kombinatsiooni metformiiniga (428 patsienti) võrreldes sulfonüüluurea (glipitsiid annuses 5 kuni 20 mg, keskmine annus 15 mg) ja metformiini kombinatsiooniga (430 patsienti). Kummaski ravirühmas oli keskmine metformiini annus ligikaudu 1900 mg. 52. nädala järel langes nii saksagliptiini kui glipitsiidi rühmas HbA1c väärtused võrdselt võrreldes algtasemega protokollijärgses analüüsis (vastavalt -0,7% ja -0,8%, mõlema rühma keskmine HbA1c algväärtus 7,5%). Ravikavatsusliku rühma analüüsil ilmnis sarnane tulemus. FPG paranemine oli veidi väiksem saksagliptiini rühmas ning esines rohkem ravikatkestusi (vastavalt 3,5% ja 1,2%) FPG kriteeriumidel põhineva efektiivsuse vähesuse tõttu uuringu esimese 24 nädala jooksul. Saksagliptiiniga tekkis ka oluliselt vähem hüpoglükeemiat võrreldes glipitsiidiga, vastavalt 3% (19 juhtu 13 isikul) ja 36,3% (750 juhtu 156 patsiendil). Saksagliptiiniga ravi saavate patsientide kehakaal langes uuringu ajal oluliselt võrreldes glipitsiidiga ravi saavate patsientidega, kel kehakaal tõusis (vastavalt -1,1 ja +1,1 kg).

Saksagliptiini ja metformiini lisatud kombinatsioonravi võrreldes sitagliptiini ja metformiini lisatud kombinatsioonraviga

18-nädalases uuringus hinnati 801 patsiendil, kellel veresuhkur ei olnud ainult metformiiniga piisavalt kontrollitud, 5 mg saksagliptiini kombinatsiooni metformiiniga (403 patsienti) võrreldes 100 mg sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooniga (398 patsienti). 18. nädala järel ei olnud saksagliptiin vähemefektiivsem kui sitagliptiin HbA1c keskmise vähenemise järgi algväärtusest, seda nii protokollijärgses kui kogu andmestiku analüüsis. HbA1c väärtuste langus võrreldes algtasemega oli saksagliptiini ja sitagliptiini rühmas vastavalt -0,5% (keskmine ja mediaan) ning -0,6% (keskmine ja mediaan) protokollijärgses analüüsis. Kinnitavas kogu andmestiku analüüsis oli keskmine vähenemine -0,4% saksagliptiini ja -0,6% sitagliptiini rühmas ning vähenemise mediaan -0,5% mõlemas rühmas.

Saksagliptiini ja metformiini esmane kombinatsioonravi

24-nädalases kontrolliga uuringus hinnati saksagliptiini ja metformiini esmase kombinatsioonravi ohutust ja efektiivsust patsientidel, kellel suhkurtõbe ei olnud varem ravitud (HbA1c 8-12%). 5 mg saksagliptiini ja metformiini esmane kombinatsioonravi (n=306) andis FPG, PPG ja HbA1c väärtuste olulise paranemise võrreldes nii saksagliptiini (n=317) kui metformiini kasutamisega (n=313) eraldi alustava ravina. Kõikides HbA1c algväärtusega määratud alarühmades ilmnis HbA1c väärtuste paranemine 24. nädalaks võrreldes algväärtusega, kusjuures olulisem paranemine toimus patsientidel, kelle HbA1c algväärtus oli $\geq 10\%$ (vt tabel 3). HbA1c, PPG ja FPG paranemine 5 mg saksagliptiini kombineerimisel metformiiniga püsis 76. nädalani. HbA1c muutus 5 mg saksagliptiini

kombineerimisel metformiiniga (n=177) oli 76. nädalal -0,5% võrreldes platseebo ja metformiini kombinatsiooniga (n=147).

Saksagliptiini ja glibenklamiidi lisatud kombinatsioonravi

24-nädalases kontrolliga uuringus hinnati saksagliptiini ja glibenklamiidi lisatud kombinatsioonravi ohutust ja efektiivsust patsientidel, kellel monoravi submaksimaalses annuses glibenklamiidiga ei olnud piisav vere glükoosisisalduse kontrolli saavutamiseks (HbA1c 7,5-10%). Saksagliptiini ja fikseeritud keskmises annuses sulfonüüluurea (glibenklamiid 7,5 mg) kombinatsiooni võrreldi kõrges annuses glibenklamiidiga, mille annust järk-järgult tõsteti (ligikaudu 92% patsientidest platseebo ja glibenklamiidi kombinatsiooni rühmas tõsteti glibenklamiidi ööpäevane annus 15 mg-ni). Saksagliptiini (n=250) toimet paranesid oluliselt HbA1c, FPG ja PPG väärtused võrreldes glibenklamiidiga (n=264), mille annust järk-järgult tõsteti. HbA1c, PPG ja FPG paranemine 5 mg saksagliptiini ravil püsis 76. nädalani. HbA1c muutus 5 mg saksagliptiini (n=56) ravil oli 76. nädalal -0,7% võrreldes ülestitreeritud glibenklamiidi ja platseebo kombinatsiooniga (n=27).

Saksagliptiini lisatud kombinatsioonravi insuliiniga (koos või ilma metformiinita)

24-nädalases randomiseeritud topeltpimedas kontrolliga uuringus hinnati 455 mitteadekvaatse vere glükoosisisalduse kontrolliga (HbA1c $\geq$ 7,5% ja $\leq$ 11%) 2. tüüpi suhkurtõve patsiendil, kes kasutasid insuliini (n=141) või insuliini kombineerituna stabiilses annuses metformiiniga (n=314), saksagliptiini ja stabiilses annuses insuliini (keskmine algväärtus 54,2 ühikut) efektiivsust ja ohutust. 5 mg saksagliptiini lisatuna insuliinile parandas 24 nädala pärast oluliselt HbA1c ja PPG väärtusi võrreldes platseebo ja insuliini kombinatsiooniga koos või ilma metformiinita. Sarnane HbA1c väärtuste langus võrreldes platseeboga saavutati patsientidel, kes kasutasid 5 mg saksagliptiini lisatuna insuliinile, sõltumata metformiini kasutamisest (-0,4% mõlemas alarühmas). HbA1c väärtuste paranemine algväärtusest püsis saksagliptiini lisatuna insuliinile kasutavas rühmas võrreldes platseebot lisatuna insuliinile kasutavas rühmas, koos või ilma metformiinita, ka 52. nädalal. HbA1c muutus saksagliptiini rühmas (n=244) võrreldes platseeboga (n=124) oli -0,4% 52. nädalal.

Saksagliptiin lisatud tiasolidiindiooni ravile

24-nädalases kontrolliga uuringus hinnati saksagliptiini ja tiasolidiindiooni (TZD) kombinatsioonravi ohutust ja efektiivsust patsientidel, kellel monoravi TZD-ga ei olnud piisav vere glükoosisisalduse kontrolli saavutamiseks (HbA1c 7-10,5%). Saksagliptiini (n=183) toimet paranesid oluliselt HbA1c, FPG ja PPG väärtused võrreldes platseeboga (n=180). HbA1c, PPG ja FPG paranemine 5 mg saksagliptiini ravil püsis 76. nädalani. HbA1c muutus 5 mg saksagliptiini (n=82) ravil oli 76. nädalal -0,9% võrreldes TZD ja platseebo kombinatsiooniga (n=53).

Saksagliptiin lisatud metformiini ja sulfonüüluurea ravile

24-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrolliga uuringus hinnati 257 ebapiisava vere glükoosisisalduse kontrolliga (HbA1c $\geq$ 7% ja $\leq$ 10%) 2. tüüpi diabeediga patsiendil saksagliptiini (5 mg ööpäevas), metformiini ja sulfonüüluurea kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust. Saksagliptiin (n=127) andis HbA1c ja PPG väärtuste olulise paranemise võrreldes platseeboga (n=128). HbA1c väärtuse muutus võrreldes platseeboga oli 24. nädalal -0,7%.

Saksagliptiin lisatud dapaglifloosiin pluss metformiin ravile

24-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrolliga uuringus võrreldi 5 mg saksagliptiini platseeboga, kui lisatud kombinatsioonravi 2. tüüpi suhkurtõve patsientidel, kelle HbA1c oli vahemikus 7-10,5% ning kes juba kasutasid dapaglifloosiini (SGLT2-inhibiitor) ja metformiini. Patsientidel, kes lõpetasid esmase 24-nädalase uuringuperioodi, oli võimalik siseneda kontrolliga 28-nädalasse pikaajalisse uuringu jätkufaasi (52 nädalat).

Isikud, keda raviti saksagliptiin lisatud dapaglifloosiini ja metformiini kombinatsioonravile (n=153), saavutasid statistiliselt olulise ($p < 0,0001$) suurema HbA1c languse kui rühm, kes kasutas platseebot, dapaglifloosiin pluss metformiin (n=162) 24. nädalal (vt tabel 2). 24. nädalal fikseeritud HbA1c muutus püsis 52. nädalal. Dapaglifloosiin pluss metformiinile lisatud saksagliptiini ohutusprofiil oli sarnane sellega, mida oli täheldatud selle uuringu 24-nädalase raviperioodi jooksul ja uuringus, milles saksagliptiini ja dapaglifloosiini kasutati samaaegselt lisatud ravina patsientidel, kes kasutasid metformiini (kirjeldus allpool).

Patsientide osakaal, kes saavutasid HbA1c < 7%

Patsientide osakaal, kes saavutasid HbA1c < 7% 24. nädalal, oli kõrgem 5 mg saksagliptiini pluss dapagliflosiini pluss metformiini kombinatsiooni rühmas - 35,3% (95% CI [28,2, 42,4]) võrreldes platseebo pluss dapagliflosiini pluss metformiini rühmaga – 23,1% (95% CI [16,9, 29,3]. 24. nädalal fikseeritud HbA1c muutus püsis 52. nädalal.

Tabel 2 Peamised Onglyza 5 mg annuse efektiivsuse näitajad kontrolliga monoravi ja lisatud kombinatsioonravi uuringutes

	Keskmine HbA1c algväärtus (%)	Keskmine muutus ² HbA1c algväärtusest (%) 24. nädalal	Platseebo suhtes parandatud HbA1c (%) keskmine muutus 24. nädalal (95% usaldusvahemik)
MONORAVI UURINGUD			
• Uuring CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9, -0,4) ³
• Uuring CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (hommik)	-0,4 (-0,7, -0,1) ⁴
(n=70)	7,9	-0,6 (õhtu)	-0,4 (-0,6, -0,1) ⁵
LISATUD/ KOMBINATSIOONRAVI UURINGUD			
• Uuring CV181014: lisatud kombinatsioon metformiiniga (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ³
• Uuring CV18040: lisatud kombinatsioon, SU ¹ (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9, -0,6) ³
• Uuring D1680L00006: lisatud kombinatsioon metformiini ja sulfonüüluureaga (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9, -0,5) ³
• Uuring CV18013: lisatud kombinatsioon, TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8, -0,4) ³
• Uuring CV181039: esmane kombinatsioon, metformiin ⁶			
Üldpopulatsioon (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁷
Kiht HbA1c	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) ⁸
algväärtusega ≥10% (n=107)			
• Uuring CV181168: järk-järguline lisatud kombinatsioonile dapagliflosiini ja metformiiniga (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5, -0,2) ⁹
▪ Uuring CV181057: lisatud kombinatsioon insuliiniga (+/- metformiin)			
Üldpopulatsioon (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) ³

n=Randomiseeritud patsiendid (esmane efektiivsuse analüüs ravikavatsuslikus (Intention-to-Treat) valimis) saadaolevate andmetega.

¹ Platseeborühmas glibenklamiidi ööpäevase annuse tõstmine 7,5 mg-lt 15 mg-le.

² Kohandatud keskmine algväärtuse muutus kohandatud algväärtusele (ANCOVA).

³ p < 0,0001 võrreldes platseeboga.

⁴ p=0,0059 võrreldes platseeboga.

⁵ p=0,0157 võrreldes platseeboga.

⁶ Metformiini ööpäevase annuse tõstmine 500 mg-lt 2000 mg-le, vastavalt taluvusele.

⁷ Keskmise HbA1c muutus on erinevus saksagliptiini ja metformiini ning metformiini monoravi vaheliste rühmade vahel ($p < 0,0001$).

⁸ Keskmise HbA1c muutus on erinevus saksagliptiini ja metformiini ning metformiini monoravi vaheliste rühmade vahel.

⁹ Keskmise HbA1c muutus on erinevus saksagliptiini, dapagliflosiini ja metformiini ning dapagliflosiini ja metformiini rühmade vahel ($p < 0,0001$).

Saksagliptiini ja dapagliflosiini lisatud metformiinile

534 täiskasvanud patsienti 2. tüüpi suhkurtõvega, kelle vere glükoosisisalduse vähenemine ei olnud piisav metformiini monoraviga (HbA1c 8...12%), osales 24-nädalases randomiseeritud topeltpimedas, toimeaine-kontrolliga uuringus, milles võrreldi saksagliptiini ja dapagliflosiini kombinatsiooni, mis oli lisatud täiendavalt metformiinile, saksagliptiini või dapagliflosiiniga, mis oli lisatud metformiinile. Patsiendid olid jaotatud kolme topeltpimedasse ravirühma, mis said 5 mg saksagliptiini, 10 mg dapagliflosiini koos metformiiniga, 5 mg saksagliptiini ja platseebot lisatuna metformiinile või 10 mg dapagliflosiini ja platseebot lisatuna metformiinile.

Saksagliptiini ja dapagliflosiini rühm saavutas oluliselt suurema HbA1c väärtuste languse võrreldes nii saksagliptiini kui dapagliflosiini rühmaga 24. nädalal (vt tabel 3).

Tabel 3. HbA1c 24. nädalal toimeaine kontrolliga uuringus, milles võrreldi saksagliptiini ja dapagliflosiini lisatud kombinatsiooni metformiinile, ainult saksagliptiini või dapagliflosiini lisatuna metformiinile

Efektiivsuse parameeter	5 mg saksagliptiin + 10 mg dapagliflosiin + metformiin, n=179 ²	5 mg saksagliptiin + metformiin, n=176 ²	10 mg dapagliflosiin + metformiin, n=179 ²
HbA1c (%) 24. nädalal¹			
Algväärtus (keskmise)	8,93	9,03	8,87
Muutus algväärtusest (korrigeeritud keskmine ³) (95% usaldusvahemik [CI])	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Muutus saksagliptiini + metformiini suhtes (korrigeeritud keskmine ³) (95% CI)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Muutus dapagliflosiini + metformiini suhtes (korrigeeritud keskmine ³) (95% CI)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹ LRM=longitudinaalsed korratud mõõtmised (enne päästva annuse kasutamist hinnatud väärtused).

² Randomiseeritud ja ravitud patsiendid, kellel on määratud algväärtus ja kelle on tehtud vähemalt üks algväärtuse järgne efektiivsuse mõõtmine.

³ Vähimruutude keskmine korrigeeritud algväärtusega.

⁴ p-väärtus < 0,0001.

⁵ p-väärtus=0,0166.

HbA1c < 7% saavutanud patsientide osakaal

Saksagliptiini ja dapagliflosiini kombinatsioonrühmas saavutas 41,4% (95% CI [34,5, 48,2]) patsientidest HbA1c taseme, mis jäi alla 7%, võrreldes patsientide osakaaludega 18,3% (95% CI [13,0, 23,5]) saksagliptiini rühmas ja 22,2% 95% CI [16,1, 28,3]) dapagliflosiini rühmas.

Neerukahjustusega patsiendid

12-nädalases hulgikeskuselises randomiseeritud topeltpimedas kontrolliga uuringus hinnati saksagliptiini toimet annuses 2,5 mg üks kord ööpäevas võrreldes platseeboga 170 patsiendil (85 patsienti saksagliptiini ja 85 kontrollrühmas), kellel oli 2. tüüpi suhkurtõbi (HbA1c 7,0-11,0%) ja

neerupuudulikkus (keskmise raskusega (n=90); raske (n=41) või lõppstaadiumis neeruhaigus (n=39). 98,2% uuringu patsientidest said mingit muud hüperglükeemiavastast ravi (75,3% insuliini ja 31,2% suukaudset hüperglükeemiavastast ravi; mõned patsiendid said mõlemat). Saksagliptiin vähendas HbA1c oluliselt võrreldes platseeboga; 12. nädalal oli saksagliptiinist tingitud HbA1c muutus -0,9% (HbA1c muutus võrreldes platseeboga -0,4%). Saksagliptiinravist annuses 2,5 mg tingitud HbA1c väärtuste paranemine püsis 52. nädalani, kuid patsientide hulk, kelle ravi kestis 52 nädalat ilma muu hüperglükeemiavastase ravi muutuseta, oli madal (26 isikut saksagliptiini rühmas vrd 34 isikuga platseeborühmas). Kinnitunud hüperglükeemiliste juhtude hulk oli mõnevõrra suurem saksagliptiini (9,4%) kui platseeborühmas (4,7%), kuigi hüperglükeemia episoodiga isikute arv ei erinenud uuringurühmade vahel. Neerufunktsiooniga seotud kõrvaltoimeid ei ilmnenu vastavalt 12. ja 52. nädalal hinnatud glomerulaarfiltratsiooni tasemele.

SAVOR-uuring (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus- Thrombolysis in Myocardial Infarction)

SAVOR on 16 492 patsiendiga (12 959 isikut kardiovaskulaarse (KV) diagnoosiga, 3533 mitme riskiteguriga), kelle HbA1c $\geq 6,5\%$ ja $< 12\%$, kardiovaskulaarse tulemusnäitajaga uuring, kes randomiseeriti saama vastavalt saksagliptiini (n=8280) või platseebot (n=8212), lisaks vastavalt regionaalsetele standarditele toimuvale ravile HbA1C ja KV riskitegurite tõttu. Uuringurühma kuulusid ka ≥ 65 -aastased (n=8561) ja ≥ 75 -aastased patsiendid (n=2330), normaalse neerufunktsiooni või kerge neerukahjustusega (n=13 916), samuti keskmise raskusega (n=2240) või raske neerukahjustusega (n=336) patsiendid.

Esmane ohutusala (noninferioorsus) ja efektiivsusala (superioorsus) tulemusnäitaja oli kombinatsioon, mis koosnes ajast esimese olulise KV sündmuseni (MACE) järgnevast loetelust: KV surm, mittefataalne müokardiinfarkt või mittefataalne isheemiline insult.

Pärast keskmiselt 2-aastast jälgimist jõudis uuring esmase ohutusala tulemusnäitaja täitmiseni ning tulemused kinnitasid, et olemasolevale baasravile lisatud saksagliptiin ei tõsta kardiovaskulaarset riski 2. tüüpi suhkurtõve patsientidel võrreldes platseeboga.

Kasu ei ilmnenu MACE ega üldise suremuse osas.

Tabel 4. Primaarsed ja sekundaarsed tulemusnäitajad ravirühmade kaupa SAVOR-uuringus*

Tulemusnäitaja	Saksagliptiin (n=8280)		Platseebo (n=8212)		Riskikordaja (95% usaldusvahemik) [†]
	Isikud, kellel toimus sündmus (%)	Sündmust 100 patsientaasta kohta	Isikud, kellel toimus sündmus (%)	Sündmust 100 patsientaasta kohta	
Esmane kombineeritud tulemusnäitaja: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) ^{‡, §, #}
Teisene kombineeritud tulemusnäitaja: MACE plus	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) [¶]
Üldine suremus	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) [¶]

* Ravikavatsuslik valim.

[†] Riskikordaja, mis on kohandatud kardiovaskulaarhaiguse ja neerufunktsiooni kategooriate algväärtustega.

[‡] p-väärtus $< 0,001$ noninferioorsuse suhtes (aluseks HR $< 1,3$) võrreldes platseeboga.

[§] p-väärtus=0,09 superioorsuse suhtes (aluseks HR $< 1,0$) võrreldes platseeboga.

Aja jooksul toimunud sündmused; sündmuste määr saksagliptiin- ja platseeborühmades ei erinenud oluliselt aja jooksul.

¶ Olulisust ei ole uuritud.

Üks teisele kombineeritud tulemusnäitaja koostisosa, hospitaliseerimised südamepuudulikkuse tõttu, esines saksagliptiinrühmas sagedamini (3,5%) kui kontrollrühmas (2,8%), nominaalne statistiline olulisus ilmnes platseebo kasuks [HR=1,27; 95% CI 1,07, 1,51; p=0,007]. Kliiniliselt olulisi tegureid, mis ennustaksid saksagliptiinraviga seotud suuremat suhtelist riski, ei olnud võimalik lõplikult määrata. Isikuid, kellel oli suurem risk hospitaliseerimiseks südamepuudulikkuse tõttu, sõltumata neile määratud ravist, oli võimalik määratleda teadaolevate südamepuudulikkuse riskitegurite järgi, nagu südamepuudulikkus või häirunud neerufunktsioon anamneesis uuringusse sisenemisel. Siiski leiti, et saksagliptiinravi saavatel isikutel, kellel oli südamepuudulikkus või häirunud neerufunktsioon anamneesis uuringusse sisenemisel, ei olnud platseeboga võrreldes esmase või teisele kombineeritud tulemusnäitaja või üldise suremuse suhteline risk tõusnud.

Ühe teisele tulemusnäitaja, üldise suremuse, määr oli 5,1% saksagliptiini rühmas ja 4,6% platseeborühmas (vt tabel 4). KV suremust esines ühtlaselt mõlemas ravirühmas. Mitte-KV surmasid esines rohkem saksagliptiini (1,8%) kui platseeborühmas (1,4%) [HR=1,27; (95% CI 1,00; 1,62); p=0,051].

Uurivas analüüsis oli A1C saksagliptiinravi korral madalam kui platseebo korral.

Lapsed

Laste uuringus randomiseeriti lapsed vanuses 10 kuni < 18 aastat, kellel ei olnud 2. tüüpi suhkurtõbi piisava kontrolli all, saama saksagliptiini (88 patsienti) või platseebot (76 patsienti) lisaks metformiinile, insuliinile või metformiini ja insuliini kombinatsioonile. Selles 26-nädalases platseebokontrolliga topeltblindas randomiseeritud kliinilises uuringus, millel oli 26-nädalane ohutuse jätku-uuring, said patsiendid 2,5 mg saksagliptiini (võimaliku annuse suurendamisega 5 mg-ni) või platseebot üks kord ööpäevas pärast sissejuhatavat perioodi. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli HbA1c muutus algväärtusest kuni 26. ravinädalani. Ravierinevus võrreldes platseeboga ei olnud statistiliselt oluline [-0,44% (95% CI: -0,93; 0,05)]. Ohutusprofiil oli sarnane saksagliptiiniga ravitud täiskasvanutel täheldatuga.

Eakad patsiendid

SAVOR-uuringu üle 65-aastaste ja üle 75-aastaste isikute alarühmades kogutud efektiivsus- ja ohutusandmed olid vastavuses kogu uuringupopulatsiooni vastavate andmetega.

GENERATION oli 52-nädalane vere glükoosisisalduse kontrolli uuring, mis hõlmas 720 eakat patsienti, kelle keskmine vanus oli 72,6 aastat; 433 isikut (60,1%) olid <75-aastased ja 287 ≥75-aastased. Esmaseks tulemusnäitajaks oli patsientide hulk, kes saavutasid HbA1C taseme <7% ilma kinnitatud või raske hüpoglükeemiata. Ravile vastanute hulgas ei ilmnenud erinevust: esmase tulemusnäitaja saavutasid 37,9% saksagliptiinravi saanud ja 38,2% glimepiriidravi saanud patsientidest. Saksagliptiinrühmas saavutas HbA1C 7,0%-se eesmärkväärtuse väiksem hulk patsiente (44,7%) kui glimepiriidrühmas (54,7%). Saksagliptiinrühmas tekkis kinnitatud või rasket hüpoglükeemiat vähem (1,1%) kui glimepiriidrühmas (15,3%).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Saksagliptiini ja tema peamise metaboliidi farmakokineetika oli tervetel vabatahtlikel ning 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel sarnane.

Imendumine

Saksagliptiini imendus kiiresti pärast suukaudset manustamist tühja kõhuga ning saksagliptiini ja tema peamise metaboliidi tipmised plasma kontsentratsioonid ($C_{\max}$) saabusid vastavalt 2 ja 4 tunni ($T_{\max}$) järel. Saksagliptiini ja tema peamise metaboliidi $C_{\max}$ ja AUC suurenesid proportsionaalselt saksagliptiini annuse suurenemisega ning proportsionaalsus annusega ilmnis kuni 400 mg annuse juures. Pärast saksagliptiini 5 mg suukaudse üksikannuse andmist tervetele vabatahtlikele olid saksagliptiini ja tema peamise metaboliidi keskmised plasma AUC (plasmakõvera alune pindala) vastavalt 78 ng·h/ml ja 214 ng·h/ml. Vastavad plasma $C_{\max}$ väärtused olid 24 ng/ml ja 47 ng/ml. Saksagliptiini $C_{\max}$ ja AUC isikute vahelised erinevused tervete vabatahtlike rühmas olid väiksemad kui 12%.

Saksagliptiini püsib plasma DPP4 aktiivsust vähemalt 24 tundi pärast suukaudset manustamist tänu kõrgele potentsile, kõrgele afiinsusele ning laiaulatuslikule seondumisele retseptoritega.

Koostoime toiduga

Toidul on suhteliselt tagasihoidlik toime saksagliptiini farmakokineetikale tervetel vabatahtlikel. Koos kõrge rasvasisaldusega toiduga manustamisel saksagliptiini $C_{\max}$ ei muutunud ning plasma AUC suurenes 27% võrreldes manustamisega tühja kõhuga. Toiduga koos manustades pikenes saksagliptiini aeg maksimaalse $C_{\max}$ väärtuseni ($T_{\max}$) ligikaudu pool tundi võrreldes manustamisega tühja kõhuga. Need muutused ei ole kliiniliselt olulised.

Jaotumine

Saksagliptiini ja tema peamise metaboliidi valkudega seondumine *in vitro* on ebaoluline. Seega, erinevate haigusseisundite (nt neeru- või maksapuudulikkus) korral esinevad verevalkude taseme muutused ei peaks saksagliptiini plasma sisaldust muutma.

Biotransformatsioon

Saksagliptiini biotransformatsioon toimub eelkõige tsütokroom P450 3A4/5 (CYP3A4/5) vahendusel. Saksagliptiini peamine metaboliit on samuti selektiivne pöörduva toimega võistlev ensüümi DPP4 inhibiitor, kuid saksagliptiinist poole vähem potentne.

Eritumine

Saksagliptiini ja tema peamise metaboliidi keskmine plasma lõpp-poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on keskmiselt vastavalt 2,5 ja 3,1 tundi ning keskmine plasma DPP4 inhibeerimise $t_{1/2}$ on 26,9 tundi. Saksagliptiini eritub neerude ja maksa kaudu. 50 mg ^{14}C -saksagliptiini üksikannuse manustamise järgselt eritus sellest 75% uriiniga, sellest 24% saksagliptiinina ja 36% peamise metaboliidina. Saksagliptiini keskmine renaalne kliirens (~230 ml/min) oli suurem kui keskmine glomerulaarfiltratsiooni kiirus (~120 ml/min), viidates aktiivse renaalse eritumise mõningasele olemasolule. Peamise metaboliidi renaalse kliirensi väärtused olid võrreldavad mõõdetud glomerulaarfiltratsiooni kiirusega. Väljaheitega eritus 22% manustatud radioaktiivsusest, selle fraktsiooni moodustas sapiga eritunud saksagliptiin ja/või imendumata jäänud ravim seedetraktist.

Lineaarsus

Saksagliptiini ja tema peamise metaboliidi $C_{\max}$ ja AUC suurenesid proportsionaalselt saksagliptiini annusega. Korduva üks kord ööpäevas annustamise jooksul ei täheldatud ühegi annuse juures märgatavat saksagliptiini ega tema peamise metaboliidi kuhjumist. Saksagliptiini ja tema peamise metaboliidi kliirens ei sõltunud annusest ega ajast 14-päevase üks kord ööpäevas annustamise jooksul vahemikus 2,5 mg kuni 400 mg.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

Avatud üksikannuselises uuringus hinnati saksagliptiini 10 mg annuse farmakokineetikat erineval neerupuudulikkuse astmel olevatel isikutel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega. Uuring hõlmas neerupuudulikkusega patsiente, kelle neerupuudulikkus oli jaotatud kreatiniin kliirensi taseme alusel kergeks (ligikaudu $\text{GFR} \geq 45$ kuni < 90 ml/min), keskmise raskusega (ligikaudu $\text{GFR} \geq 30$ kuni < 45 ml/min) ja raskeks (ligikaudu $\text{GFR} < 30$ ml/min), samuti hemodialüüsi vajava lõppstaadiumi neeruhaigusega patsiente.

Neerupuudulikkuse tase ei mõjutanud saksagliptiini ega selle peamise metaboliidi $C_{\max}$. Kerge neerupuudulikkusega patsientide saksagliptiini ja selle peamise metaboliidi AUC-väärtused olid 1,2 kuni 1,7 korda kõrgemad kui AUC-väärtused normaalse neerufunktsiooniga isikutel. Kuna selline suurenemine ei ole kliiniliselt oluline, siis kerge neerupuudulikkusega ei ole annuse vähendamine soovitatav. Mõõduka või raske neerupuudulikkusega või hemodialüüsi saavatel patsientidel oli saksagliptiini ja selle peamise metaboliidi AUC väärtused vastavalt 2,1 ja 4,5 korda kõrgemad kui AUC väärtused normaalse neerufunktsiooniga isikutel.

Maksapuudulikkus

Võrreldes tervete isikutega, olid kerge (Child-Pugh' klass A), mõõduka (Child-Pugh' klass B) või raske (Child-Pugh' klass C) maksapuudulikkusega isikutel saksagliptiini plasmakontsentratsioonid vastavalt 1,1, 1,4 ning 1,8 korda kõrgemad ning BMS-510849 plasmakontsentratsioonid vastavalt 22%, 7% ja 33% madalamad.

Eakad (üle 65-aastased)

Eakatel patsientidel (65...80 aastased) oli AUC ligikaudu 60% kõrgem kui noortel patsientidel (18...40 aastased). Seda ei peeta kliiniliselt oluliseks, seetõttu vanuse tõttu Onglyza annuse muutmist ei soovitata.

Lapsed

Saksagliptiini ja selle põhilise metaboliidi farmakokineetika 2. tüüpi suhkurtõvega lastel vanuses 10 kuni < 18 aastat oli sarnane 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutel täheldatuga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Cynomolgus ahvidel tekitas saksagliptiin pöörduvaid nahakahjustusi (kärnu, haavandeid ja nekroosi) jäsemetel (sabal, sõrmelülidel, munandikotil ja/või ninal) annuste juures, mis olid kõrgemad kui 3 mg/kg/ööpäevas. Suurim kahjustusi veel mitte tekitav annus on saksagliptiini ja tema peamise metaboliidi ekspositsioonist inimesel vastavalt üks ja kaks korda suurem inimesel soovitatud annuse (5 mg/ööpäevas) juures. Nahakahjustuste kliiniline tähtsus ei ole teada. Uuringutes saksagliptiiniga ei ole inimestel ilmnenud naha kahjustusi, mis kliiniliselt korreleeruksid ahvide nahakahjustustega.

Kõikidel katseloomade liikidel on ekspositsioonil 7-kordsele inimesel soovitatud annusele või suuremale annusele leitud immuunsusega seotud toimeid, nagu minimaalne mitteprogresseeruv põrna, lümfisõlmede ja luuüdi lümfoidne hüperplaasia.

Uuringus ilmnes koortel toksiline toime seedetraktile, sealhulgas verine/limane väljaheide ja enteropaatia kõrgemate annuste juures, kui saksagliptiini ja tema peamise metaboliidi kõrgeim kahjustusi veel mitte tekitav tase oli vastavalt neli ja kaks korda kõrgem inimese ekspositsioonist saksagliptiinile inimesel soovitatud annuse korral.

Saksagliptiin ei olnud genotoksiline *in vitro* ja *in vivo* uuringutes. Kartsinogeensust ei ilmnenud kaheaastases kartsinogeensuse uuringus hiirtel ja rottidel.

Kõrvaltoimeid viljakusele täheldati isastel ja emastel rottidel kõrgete annuste korral, mis tekitasid varjamatuid mürgistusnähte. Saksagliptiin ei avaldanud teratogeenset toimet üheski annuses, mida

hinnati rottidel ja küülikutel. Saksagliptiin põhjustas kergeid pöörduvaid loote vaagna luustumishäireid (arengu mahajäämus) ja vähendas lootemassi (näitab toksilist toimet emale) rottidel (toimet ei ilmnenud, kui plasma ravimisisaldus oli kuni 303-kordne ning peamise metaboliidi sisaldus kuni 30-kordne inimese plasma ravimi sisaldus inimesel soovitatud annuse korral). Küülikutel piirdusid saksagliptiini toimed kergemate luustiku muutustega, mis ilmnesid ainult emapoolsete toksiliste annuste juures (toimet ei ilmnenud, kui plasma ravimisisaldus oli kuni 158-kordne ning peamise metaboliidi sisaldus kuni 224-kordne inimese plasma ravimi sisaldus inimesel soovitatud annuse korral). Pre- ja postnataalse arengu uuringutes rottidel vähenes järglaste sünnimass saksagliptiini toimet emale toksiliste annuste juures (toimet ei ilmnenud, kui plasma ravimisisaldus oli kuni 488-kordne ning peamise metaboliidi sisaldus kuni 45-kordne inimese plasma ravimi sisaldus inimesel soovitatud annuse korral). Emaste ja isaste järglaste madalam kehamass oli mõõdetav vastavalt kuni 92 ja 120 päeva pärast sündimist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos (E460i)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Magneesiumstearaat

Polümeerikate

Onglyza 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüvinüülalkohol
Makrogool 3350
Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)
Kollane raudoksiid (E172)

Onglyza 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüvinüülalkohol
Makrogool 3350
Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)
Punane raudoksiid (E172)

Trükitint

Šellak
Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumblister.

Onglyza 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

14, 28 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti mitteperforeeritud kalenderblistrites.
30x1 või 90x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üksikannuselistes blistrites.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Onglyza 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

14, 28, 56 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti mitteperforeeritud blistrites.
14, 28, 56 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti mitteperforeeritud kalenderblistrites.
30x1 või 90x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üksikannuselistes blistrites.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Onglyza 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/09/545/011 14 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderblister)
EU/1/09/545/012 28 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderblister)
EU/1/09/545/013 98 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderblister)
EU/1/09/545/014 30 x 1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/545/015 90 x 1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti

Onglyza 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/09/545/001 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/545/002 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/545/003 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/545/004 98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/545/005 14 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderblister)
EU/1/09/545/006 28 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderblister)
EU/1/09/545/007 56 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderblister)
EU/1/09/545/008 98 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderblister)
EU/1/09/545/009 30 x 1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/545/010 90 x 1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 1. oktoober 2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. juuli 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavaid ravimiohutuse toiminguid ja sekkumisi läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onglyza, 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
saksagliptiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg saksagliptiini (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
90x1 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/545/011 14 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderblister)
EU/1/09/545/012 28 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderblister)
EU/1/09/545/013 98 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderblister)
EU/1/09/545/014 30x1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/545/015 90x1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

onglyza 2,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER (PERFOREERITUD/MITTEPERFOREERITUD)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onglyza, 2,5 mg tabletid
saksagliptiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
KALENDERBLISTER (MITTEPERFOREERITUD)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onglyza 2,5 mg tabletid
saksagliptiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev Teisipäev Kolmapäev Neljapäev Reede Laupäev Pühapäev

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onglyza, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
saksagliptiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg saksagliptiini (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
90x1 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/545/001 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/545/002 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/545/003 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/545/004 98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/545/005 14 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderblister)
EU/1/09/545/006 28 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderblister)
EU/1/09/545/007 56 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderblister)
EU/1/09/545/008 98 õhukese polümeerikattega tabletti (kalenderblister)
EU/1/09/545/009 30x1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/545/010 90x1 (ühikannus) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

onglyza 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER (PERFOREERITUD/MITTEPERFOREERITUD)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onglyza, 5 mg tabletid
saksagliptiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
KALENDERBLISTER (MITTEPERFOREERITUD)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onglyza, 5 mg tabletid
saksagliptiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev Teisipäev Kolmapäev Neljapäev Reede Laupäev Pühapäev

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Onglyza, 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid saksagliptiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud ainult teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Onglyza ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Onglyza kasutamist
3. Kuidas Onglyzat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Onglyzat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Onglyza ja milleks seda kasutatakse

Onglyza sisaldab toimeainet nimega saksagliptiin, mis kuulub suu kaudu tarvitataivate suhkurtõve ravimite hulka. Need ravimid aitavad kontrollida suhkrutaset teie veres.

Onglyzat kasutatakse üle 18-aastastel täiskasvanutel 2. tüüpi suhkurtõve ravis, kui suhkurtõbe ei saa ühe suhkurtõve ravimi, dieedi ja füüsilise koormusega õigesti kontrollida. Onglyzat kasutatakse eraldi või koos insuliini või mõne teise suhkurtõve ravimiga.

Tähtis on, et te järgiksite nõuandeid toitumise ja füüsilise aktiivsuse osas, mida te saate oma arstilt või medõelt.

2. Mida on vaja teada enne Onglyza kasutamist

Onglyzat ei tohi kasutada

- kui olete saksagliptiini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on tekkinud raske allergiline reaktsioon mõnele teisele sarnasele ravimile, mida te kasutate veresuhkru kontrolliks. Vt lõik 4.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige enne Onglyza kasutamist oma arsti või apteekriga:

- kui te kasutate insuliini. Onglyzat ei tohi kasutada insuliini asendamiseks;
- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi (teie kehas ei toodeta üldse insuliini) või diabeetiline ketoatsidoos (suhkurtõve tüsistus, millega kaasneb kõrge veresuhkru tase, kiire kehakaalulangus, iiveldus ja oksendamine). Onglyzat ei tohi kasutada sellise seisundi raviks;
- kui te põete või olete põdenud kõhunäärme (pankreas) haigust;
- kui te kasutate insuliini või teatud suhkurtõve ravimit nimetusega sulfonüüluurea; teie arst võib vähendada insuliini või sulfonüüluurea annust, kui te kasutate neid koos Onglyzaga, selleks et vältida veresuhkru langemist liiga madalale;
- kui teil on organismi loomulikku vastupanuvõimet langetav seisund, näiteks AIDS või te kasutate elundi siirdamise järel ravimit, mis langetab teie keha vastupanuvõimet nakkustele;

- kui teil on südamepuudulikkus või teil on mõni teine riskitegur südamepuudulikkuse kujunemiseks, nagu neeruprobleemid. Teie arst annab teile teavet südamepuudulikkuse nähtude ja sümptomite kohta. Helistage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kohe, kui teil tekib mõni nendest sümptomitest. Sümptomiteks on (loetelu ei ole täielik) süvenev õhupuudus, kehakaalu kiire tõus ja jalgade turse;
- kui teil on neerude talitus vähenenud, siis teie arst otsustab, kas te peate kasutama Onglyzat madalamas annuses. Kui teid ravitakse hemodialüüsiga, siis teil ei soovitata Onglyzat kasutada;
- kui teil on mõõdukas või raske maksatalitluse häire. Kui teil on raske maksatalitluse häire, siis teil ei soovitata Onglyzat kasutada.

Suhkurtõve tavalisteks tüsistusteks on suhkurtõvest tingitud nahakahjustused. Lööve võib tekkida, kui kasutatakse Onglyzat (vt lõik 4) ja teatud suhkurtõve ravimeid, mis kuuluvad samasse ravimite rühma kui Onglyza. Soovitatav on järgida teile arsti või medõe poolt antud soovitusi naha ja jalgade eest hoolitsemiseks. Võtke ühendust oma arstiga, kui teil tekivad nahavillid, sest tegemist võib olla seisundiga, mida nimetatakse bulloosne pemfigoid. Teie arst võib teil paluda Onglyza võtmise lõpetada.

Lapsed ja noorukid

Onglyzat ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Onglyza

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Kindlasti peate te oma arsti informeerima, kui te kasutate ravimeid, mis sisaldavad järgmisi toimeaineid:

- karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin. Neid ravimeid kasutatakse krampide (krambihooegade) või kroonilise valu korral;
- deksametasoon – steroidravim. Seda kasutatakse erinevates kehaosades tekkida võiva põletiku raviks;
- rifampitsiin. See on antibiootikum, mida kasutatakse nakkushaiguste, näiteks tuberkuloosi raviks;
- ketokonasool. Seda kasutatakse seennakkuste raviks;
- diltiaseem. Seda kasutatakse vererõhu langetamiseks.

Rasedus ja imetamine

Enne Onglyza kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui olete rase või püüate rasestuda. Onglyzat ei tohi kasutada raseduse ajal.

Pidage nõu oma arstiga, kui te soovite Onglyzat kasutada imetamise ajal. Ei ole teada, kas Onglyza eritub rinnapiima. Seda ravimit ei tohi kasutada, kui te toidate või kavatsete toita last rinnaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekib pearinglus Onglyza kasutamisel, ärge töötage masinatega ega juhtige autot. Hüpotglükeemia võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet või mõjutada teie võimet püsti töötada. Risk hüpotglükeemiale tekib, kui te kasutate seda ravimit koos teadaolevalt hüpotglükeemiat põhjustavate ravimitega, nagu insuliin ja sulfonüüluuread.

Onglyza sisaldab laktoosi

Tabletid sisaldavad laktoosi (piimasuhkrut). Kui arst on teile öelnud, et teil esineb mõnede suhkrute talumatus, rääkige oma arstiga enne selle ravimi kasutamist.

Onglyza sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Onglyzat kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Onglyza soovitatav annus on üks 5 mg tablett üks kord ööpäevas.

Kui teil on neerude funktsioon vähenenud, määrab arst teile Onglyzat madalamas annuses. Selleks on üks 2,5 mg tablett üks kord ööpäevas.

Teie arst võib määrata teile Onglyzat eraldi või koos insuliini või mõne vere suhkrusisaldust langetava ravimiga. Pidage meeles, et te peate neid võimalikke teisi ravimeid võtma nii, nagu arst on teile määranud, et need mõjuksid teie tervisele võimalikult hästi.

Kuidas Onglyzat kasutada

Tablette ei tohi poolitada ega lõigata. Neelake tablett tervelt koos veega alla. Tabletti võib võtta koos toiduga või ilma. Tabletti võib võtta mistahel ajal päevast, kuid püüdke tabletti võtta siiski iga päev samal ajal, see aitab teil selle võtmist meeles pidada.

Kui te võtate Onglyzat rohkem kui ette nähtud

Kui manustate korraga rohkem tablette, kui teile oli määratud, võtke nii kiiresti kui võimalik ühendust arstiga.

Kui te unustate Onglyzat võtta

- Kui te olete Onglyza tableti unustanud võtmata, võtke see kohe, kui meelde tuleb. Siiski, kui järgmise tableti võtmise ajani on jäänud vähe aega, ärge unustatud tabletti enam võtke.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata. Ärge võtke kunagi kahte annust samal päeval.

Kui te lõpetate Onglyza võtmise

Võtke Onglyzat niikaua, kuni arst ütleb teile, et lõpetada. See on vajalik selleks, et teie veresuhkur oleks kontrolli all.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned haigusnähud vajavad viivitamatut arstiabi:

Katkestage viivitamatult ravi Onglyzaga ja pöörduge arsti poole, kui teil tekivad järgmised haigusnähud, mis viitavad madalale veresuhkru tasemele: värisemine, higistamine, ärevus, nägemise hägunemine, huulte kihelemine, kahvatus, meeleolumuutused, ähmasus või segasus (hüpoglükeemia): ilmneb väga sageli (rohkem kui ühel kasutajal kümnest).

Tõsise allergilise reaktsiooni sümptomid (ilmneb harva, võib ilmned kuni ühel kasutajal tuhandest) on järgmised:

- lööve;
- punased kublad nahal (nõgestõbi);
- näo, huulte, keele ja kurgu piirkonna turse, mis võib põhjustada hingamis- ja neelamisraskust.

Kui teil on sellised sümptomid, katkestage Onglyza võtmine ja helistage viivitamatult oma arstile või meditsiiniõele. Teie arst võib teile määrata ravimit allergilise reaktsiooni raviks ning mõne teise ravimi diabeedi raviks.

Katkestage Onglyza võtmine ja konsulteerige kohe arstiga, kui te täheldate järgmist kõrvaltoimet:

- tugev püsiv kõhuvalu, mis võib kiirguda selga ja kaasneda võivad iiveldus ja oksendamine – see võib olla põletikulise kõhunäärme tunnus (pankreatiit).

Helistage oma arstile, kui teil on tekkinud järgmine kõrvaltoime:

- tõsine liigesevalu.

Mõnel patsiendil on ilmnenu Onglyza ja metformiini kasutamise ajal järgmisi kõrvaltoimeid:

- sagedased (esinevad ühel kuni kümnel kasutajal sajast): ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon, mao- või soolepõletik, mis on tavaliselt nakkuslik (gastroenteriit), põskkoopaste infektsioon, millega kaasneb põskede ja silmade tagune valu ja survetunne (põskkoopapõletik), nina- või kurgupõletik (nasofarüingiit), mille tunnusteks võib olla nohu või valulik kurk, peavalu, lihasvalu (müalgia), oksendamine, maolimaskestapõletik (gastriit), kõhuvalu ja seedimatus (düspepsia);
- aeg-ajalt (esinevad ühel kuni kümnel kasutajal tuhandest): liigesvalu (artralgia) ja häired erektsiooni saavutamisel ja säilitamisel (erektsioonihäired).

Mõnel patsiendil on ilmnenu Onglyza ja sulfonüüluurea kasutamise ajal järgmisi kõrvaltoimeid:

- väga sagedased: madal veresuhkru sisaldus (hüpoglükeemia);
- sagedased: ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon, mao- või soolepõletik, mis on tavaliselt nakkuslik (gastroenteriit), põskkoopaste infektsioon, millega kaasneb põskede ja silmade tagune valu ja survetunne (põskkoopapõletik), peavalu, kõhuvalu ja oksendamine;
- aeg-ajalt: väsimus, normist erinev lipiidide (rasvhapete) tase (düslipideemia, hüpertriglütserideemia).

Mõnel patsiendil on ilmnenu Onglyza ja tiasolidiindiooni kasutamise ajal järgmisi kõrvaltoimeid:

- sagedased: ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon, mao- või soolepõletik, mis on tavaliselt nakkuslik (gastroenteriit), põskkoopaste infektsioon, millega kaasneb põskede ja silmade tagune valu ja survetunne (põskkoopapõletik), peavalu, oksendamine, kõhuvalu, käte, pahklude ja jalalabade turse (perifeerne turse).

Mõnel patsiendil on ilmnenu Onglyza ja metformiini ning sulfonüüluurea kasutamise ajal järgmisi kõrvaltoimeid:

- sagedased: pearinglus, nõrkus, kõhuvalu ja kõhupuhitus.

Mõnel patsiendil on ilmnenu Onglyza kasutamisel üksiku ravimpreparaadina järgmine kõrvaltoime:

- sage: pearinglus, kõhulahtisus ja kõhuvalu.

Mõnel patsiendil on tekkinud järgmised kõrvaltoimed Onglyza kasutamisel ainsa ravimina või kombinatsioonis teiste ravimitega:

- teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal): kõhukinnisus, nahavillid (bullossne pemfigoid).

Mõnel patsiendil on ilmnenu teatud tüüpi valgete vererakkude (lümfotsüütide) arvu langus (näha vereanalüüsil) Onglyza kasutamisel ainsa ravimina või kombinatsioonis teiste ravimitega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Onglyzat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterribale ja karbile. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui te märkate, et teie poolt avamata pakend on vigastatud või ilmsete avamistunnustega.

Ärge visake ravimeid ära kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Onglyza sisaldab

- Toimeaine on saksagliptiin. Üks Onglyza 2,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg saksagliptiini (vesinikkloriidina).
- Teised koostisosad on:
 - Tableti sisu: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos (E460i), naatriumkroskarmelloos (E468), magneesiumstearaat.
 - Polümeerikate: polüvinüülalkohol, makrogool 3350, titaandioksiid (E171), talk (E553b) ja kollane raudoksiid (E172).
 - Trükitint: šellak, indigokarmiin alumiiniumlakk (E132).

Kuidas Onglyza välja näeb ja pakendi sisu

- 2,5 mg õhukese polümeerikattega tablett on helekollast värvi, kaksikkumer, ümmarguse kujuga tablett, mille ühel küljel on sinise tindiga print “2,5” ja teisel küljel “4214”.
- Tabletid on saadaval alumiiniumblistrites.
- 2,5 mg tabletid: pakendi suurused: 14, 28 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti mitteperforeeritud kalenderblistrites; 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üksikannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootjad

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S

Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Onglyza, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid saksagliptiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud ainult teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Onglyza ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Onglyza kasutamist
3. Kuidas Onglyzat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Onglyzat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Onglyza ja milleks seda kasutatakse

Onglyza sisaldab toimeainet nimega saksagliptiin, mis kuulub suu kaudu tarvitatavate suhkurtõve ravimite hulka. Need ravimid aitavad kontrollida suhkrutaset teie veres.

Onglyzat kasutatakse üle 18-aastastel täiskasvanutel 2. tüüpi suhkurtõve ravis, kui suhkurtõbe ei saa ühe suhkurtõve ravimi, dieedi ja füüsilise koormusega õigesti kontrollida. Onglyzat kasutatakse koos insuliini või mõne teise suhkurtõve ravimiga.

Tähtis on, et te järgiksite nõuandeid toitumise ja füüsilise aktiivsuse osas, mida te saite oma arstilt või medõelt.

2. Mida on vaja teada enne Onglyza kasutamist

Onglyzat ei tohi kasutada

- kui olete saksagliptiini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on tekkinud raske allergiline reaktsioon mõnele teisele sarnasele ravimile, mida te kasutate veresuhkru kontrolliks. Vt lõik 4.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige enne Onglyza kasutamist oma arsti või apteekriga:

- kui te kasutate insuliini. Onglyzat ei tohi kasutada insuliini asendamiseks;
- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi (teie kehas ei toodeta üldse insuliini) või diabeetiline ketoatsidoos (suhkurtõve tüsistus, millega kaasneb kõrge veresuhkru tase, kiire kehakaalulangus, iiveldus ja oksendamine). Onglyzat ei tohi kasutada sellise seisundi raviks;
- kui te põete või olete põdenud kõhunäärme (pankreas) haigust;
- kui te kasutate insuliini või teatud suhkurtõve ravimit nimetusega sulfonüüluurea; teie arst võib vähendada insuliini või sulfonüüluurea annust, kui te kasutate neid koos Onglyzaga, selleks et vältida veresuhkru langemist liiga madalale;

- kui teil on organismi loomulikku vastupanuvõimet langetav seisund, näiteks AIDS või te kasutate elundi siirdamise järel ravimit, mis langetab teie keha vastupanuvõimet nakkustele;
- kui teil on südamepuudulikkus või teil on mõni teine riskitegur südamepuudulikkuse kujunemiseks, nagu neeruprobleemid. Teie arst annab teile teavet südamepuudulikkuse nähtude ja sümptomite kohta. Helistage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kohe, kui teil tekib mõni nendest sümptomitest. Sümptomiteks on (loetelu ei ole täielik) süvenev õhupuudus, kehakaalu kiire tõus ja jalgade turse;
- kui teil on neerude talitlus vähenenud, siis teie arst otsustab, kas te peate kasutama Onglyzat madalamas annuses. Kui teid ravitakse hemodialüüsiga, siis teil ei soovitata Onglyzat kasutada;
- kui teil on mõõdukas või raske maksatalitluse häire. Kui teil on raske maksatalitluse häire, siis teil ei soovitata Onglyzat kasutada.

Suhkurtõve tavalisteks tüsistusteks on suhkurtõvest tingitud nahakahjustused. Lööve võib tekkida, kui kasutatakse Onglyzat (vt lõik 4) ja teatud suhkurtõve ravimeid, mis kuuluvad samasse ravimite rühma kui Onglyza. Soovitav on järgida teile arsti või medõe poolt antud soovitusi naha ja jalgade eest hoolitsemiseks. Võtke ühendust oma arstiga, kui teil tekivad nahavillid, sest tegemist võib olla seisundiga, mida nimetatakse bulloosne pemfigoid. Teie arst võib teil paluda Onglyza võtmine lõpetada.

Lapsed ja noorukid

Onglyzat ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Onglyza

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Kindlasti peate te oma arsti informeerima, kui te kasutate ravimeid, mis sisaldavad järgmisi toimeaineid:

- karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin. Neid ravimeid kasutatakse krampide (krambihooegade) või kroonilise valu korral;
- deksametasoon – steroidravim. Seda kasutatakse erinevates kehaosades tekkida võiva põletiku raviks;
- rifampitsiin. See on antibiootikum, mida kasutatakse nakkushaiguste, näiteks tuberkuloosi raviks;
- ketokonasool. Seda kasutatakse seennakkuste raviks;
- diltiaseem. Seda kasutatakse vererõhu langetamiseks.

Rasedus ja imetamine

Enne Onglyza kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui olete rase või püüate rasestuda. Onglyzat ei tohi kasutada raseduse ajal.

Pidage nõu oma arstiga, kui te soovite Onglyzat kasutada imetamise ajal. Ei ole teada, kas Onglyza eritub rinnapiima. Seda ravimit ei tohi kasutada, kui te toidate või kavatsete toita last rinnaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekib pearinglus Onglyza kasutamisel, ärge töötage masinatega ega juhtige autot. Hüpotlükeemia võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet või mõjutada teie võimet püsti töötada. Risk hüpotlükeemiale tekib, kui te kasutate seda ravimit koos teadaolevalt hüpotlükeemiat põhjustavate ravimitega, nagu insuliin ja sulfonüüluuread.

Onglyza sisaldab laktoosi

Tabletid sisaldavad laktoosi (piimasuhkrut). Kui arst on teile öelnud, et teil esineb mõnede suhkrute talumatus, rääkige oma arstiga enne selle ravimi kasutamist.

Onglyza sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Onglyzat kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Onglyza soovitatav annus on üks 5 mg tablett üks kord ööpäevas.

Kui teil on neerufunktsioon vähenenud, määrab arst teile Onglyzat madalamas annuses. Selleks on üks 2,5 mg tablett üks kord ööpäevas. Selle annuse manustamiseks on saadaval eraldi tugevusega tablett.

Teie arst määrab teile Onglyzat koos insuliini või mõne vere suhkrusisaldust langetava ravimiga. Pidage meeles, et te peate neid teisi ravimeid võtma nii, nagu arst on teile määranud, et need mõjuksid teie tervisele võimalikult hästi.

Kuidas Onglyzat kasutada

Tablette ei tohi poolitada ega lõigata. Neelake tablett tervelt koos veega alla. Tabletti võib võtta koos toiduga või ilma. Tabletti võib võtta mistahel ajal päevast, kuid püüdke tabletti võtta siiski iga päev samal ajal, see aitab teil selle võtmist meeles pidada.

Kui te võtate Onglyzat rohkem kui ette nähtud

Kui manustate korraga rohkem tablette, kui teile oli määratud, võtke nii kiiresti kui võimalik ühendust arstiga.

Kui te unustate Onglyzat võtta

- Kui te olete Onglyza tableti unustanud võtmata, võtke see kohe, kui meelde tuleb. Siiski, kui järgmise tableti võtmise ajani on jäänud vähe aega, ärge unustatud tabletti enam võtke.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata. Ärge võtke kunagi kahte annust samal päeval.

Kui te lõpetate Onglyza võtmise

Võtke Onglyzat niikaua, kuni arst ütleb teile, et lõpetada. See on vajalik selleks, et teie veresuhkur oleks kontrolli all.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned haigusnähud vajavad viivitamatut arstiabi:

Katkestage viivitamatult ravi Onglyzaga ja pöörduge arsti poole, kui teil tekivad järgmised haigusnähud, mis viitavad madalale veresuhkru tasemele: värisemine, higistamine, ärevus, nägemise hägunemine, huulte kihelemine, kahvatus, meeleolumuutused, ähmasus või segasus (hüpoglükeemia): ilmneb väga sageli (rohkem kui ühel kasutajal kümnest).

Tõsise allergilise reaktsiooni sümptomid (ilmneb harva, võib ilmned kuni ühel kasutajal tuhandest) on järgmised:

- lööve;
- punased kublud nahal (nõgestõbi);
- näo, huulte, keele ja kurgu piirkonna turse, mis võib põhjustada hingamis- ja neelamisraskust.

Kui teil on sellised sümptomid, katkestage Onglyza võtmine ja helistage viivitamatult oma arstile või meditsiiniõdele. Teie arst võib teile määrata ravimit allergilise reaktsiooni raviks ning mõne teise ravimi diabeedi raviks.

Katkestage Onglyza võtmine ja konsulteerige kohe arstiga, kui te täheldate järgmist kõrvaltoimet:

- tugev püsiv kõhuvalu, mis võib kiireguda selga ja kaasneda võivad iiveldus ja oksendamine – see võib olla põletikulise kõhunäärme tunnuseks (pankreatiit).

Helistage oma arstile, kui teil on tekkinud järgmine kõrvaltoime:

- tõsine liigesevalu.

Mõnel patsiendil on ilmnenu Onglyza ja metformiini kasutamise ajal järgmisi kõrvaltoimeid:

- sagedased (esinevad ühel kuni kümnel kasutajal sajast): ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon, mao- või soolepõletik, mis on tavaliselt nakkuslik (gastroenteriit), põskkoopaste infektsioon, millega kaasneb põskede ja silmade tagune valu ja survetunne (põskkoopapõletik), nina- või kurgupõletik (nasofarüngiit), mille tunnusteks võib olla nohu või valulik kurk, peavalu, lihasvalu (müalgia), oksendamine, maolimaskestapõletik (gastriit), kõhuvalu ja seedimatus (düspepsia);
- aeg-ajalt (esinevad ühel kuni kümnel kasutajal tuhandest): liigesvalu (artralgia) ja häired erektsiooni saavutamisel ja säilitamisel (erektsioonihäired).

Mõnel patsiendil on ilmnenu Onglyza ja sulfonüüluurea kasutamise ajal järgmisi kõrvaltoimeid:

- väga sagedased: madal veresuhkru sisaldus (hüpoglükeemia);
- sagedased: ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon, mao- või soolepõletik, mis on tavaliselt nakkuslik (gastroenteriit), põskkoopaste infektsioon, millega kaasneb põskede ja silmade tagune valu ja survetunne (põskkoopapõletik), peavalu, kõhuvalu ja oksendamine;
- aeg-ajalt: väsimus, normist erinev lipiidide (rasvhapete) tase (düsliipideemia, hüpertriglütserideemia).

Mõnel patsiendil on ilmnenu Onglyza ja tiasolidiindiooni kasutamise ajal järgmisi kõrvaltoimeid:

- sagedased: ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon, mao- või soolepõletik, mis on tavaliselt nakkuslik (gastroenteriit), põskkoopaste infektsioon, millega kaasneb põskede ja silmade tagune valu ja survetunne (põskkoopapõletik), peavalu, oksendamine, kõhuvalu, käte, pahklude ja jalalabade turse (perifeerne turse).

Mõnel patsiendil on ilmnenu Onglyza ja metformiini ning sulfonüüluurea kasutamise ajal järgmisi kõrvaltoimeid:

- sagedased: pearinglus, nõrkus, kõhuvalu ja kõhupuhitus.

Mõnel patsiendil on ilmnenu Onglyza kasutamisel üksiku ravimpreparaadina järgmine kõrvaltoime:

- sage: pearinglus, kõhulahtisus ja kõhuvalu.

Mõnel patsiendil on tekkinud järgmised kõrvaltoimed Onglyza kasutamisel ainsa ravimina või kombinatsioonis teiste ravimitega:

- teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal): kõhukinnisus, nahavillid (bullossne pemfigoid).

Mõnel patsiendil on ilmnenu teatud tüüpi valgete vererakkude (lümfotsüütide) arvu langus (näha vereanalüüsil) Onglyza kasutamisel ainsa ravimina või kombinatsioonis teiste ravimitega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Onglyzat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterribale ja karbile. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui te märkate, et teie poolt avamata pakend on vigastatud või ilmsete avamistunnustega.

Ärge visake ravimeid ära kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Onglyza sisaldab

- Toimeaine on saksagliptiin. Üks Onglyza 5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg saksagliptiini (vesinikkloriidina).
- Teised koostisosad on:
 - Tableti sisu: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos (E460i), naatriumkroskarmelloos (E468), magneesiumstearaat.
 - Polümeerikate: polüvinüülalkohol, makrogool 3350, titaandioksiid (E171), talk (E553b) ja punane raudoksiid (E172).
 - Trükitint: šellak, indigokarmiin alumiiniumlakk (E132).

Kuidas Onglyza välja näeb ja pakendi sisu

- 5 mg õhukese polümeerikattega tablett on roosat värvi, kaksikkumer, ümmarguse kujuga tablett, mille ühel küljel on sinise tindiga print "5" ja teisel küljel "4215".
- Tabletid on saadaval alumiiniumblistrites.
- 5 mg tabletid: pakendi suurused: 14, 28, 56 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti mitteperforeeritud blistrites; 14, 28, 56 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti mitteperforeeritud kalenderblistrites; 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üksikannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootjad

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

AstraZeneca UK Limited

Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S

Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.