

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onglyza 2,5 mg comprimate filmate

Onglyza 5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Onglyza 2,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține 2,5 mg saxagliptin (sub formă de clorhidrat).

Onglyza 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține 5 mg saxagliptin (sub formă de clorhidrat).

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză 99 mg (sub formă de monohidrat).

Onglyza conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Onglyza 2,5 mg comprimate filmate

Comprimate de Onglyza 2,5 mg sunt rotunde, biconvexe, de culoare galben pal până la galben deschis, având inscripționat pe una dintre fețe “2.5” și pe cealaltă “4214”, cu cerneală albastră.

Onglyza 5 mg comprimate filmate

Comprimatele de Onglyza 5 mg sunt rotunde, biconvexe, de culoare roz, având inscripționat pe una dintre fețe “5” și pe cealaltă “4215”, cu cerneală albastră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Onglyza este indicat la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2, ca tratament adjuvant la dietă și exercițiu fizic în scopul îmbunătățirii controlului glicemic:

- în monoterapie, la pacienții pentru care metforminul nu poate fi utilizat din cauza intoleranței sau contraindicațiilor.
- în terapia combinată, în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului, inclusiv cu insulină, când acestea nu asigură un control adecvat al glicemiei (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru datele disponibile pentru diferite combinații).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Onglyza este de 5 mg o dată pe zi. În cazul administrării Onglyza în asociere cu insulină sau o sulfoniluree, poate fi necesară reducerea dozelor de insulină sau de sulfonilureice, în scopul diminuării riscului de hipoglicemie (vezi pct. 4.4).

Siguranța și eficacitatea saxagliptin ca terapie orală triplă în asociere cu metformin și o tiazolidindionă nu au fost stabilite.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 de ani)

Nu se recomandă ajustarea dozelor numai pe baza vârstei. (vezi, de asemenea, pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este recomandată ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau la pacienții cu insuficiență renală moderată care au RFG ≥ 45 ml/min .

Doza trebuie redusă la 2,5 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată cu RFG < 45 ml/min și la pacienții cu insuficiență renală severă.

Onglyza nu este recomandat la pacienții cu boală renală în stadiul terminal (BRST) care necesită hemodializă (vezi pct. 4.4).

Deoarece doza trebuie limitată la 2,5 mg ținând cont de funcția renală, se recomandă evaluarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului și, conform practicii de rutină, evaluarea renală trebuie făcută periodic după aceea (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Saxagliptin trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu Onglyza la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente în orice moment al zilei. Comprimatele nu trebuie divizate sau tăiate.

În cazul omiterii unei doze, aceasta trebuie luată imediat ce pacientul își reamintește. Nu se vor lua două doze în aceeași zi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP4) (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Onglyza nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Onglyza nu este un substitut pentru insulină la pacienții care necesită tratament cu insulină.

Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor DPP4 a fost asociată cu riscul crescut de dezvoltare a pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă. În cazul în care se suspectează pancreatita, se va întrerupe administrarea Onglyza; dacă diagnosticul de pancreatită acută se confirmă, tratamentul cu Onglyza nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenție sporită pacienților cu pancreatită în antecedente.

În experiența după punerea pe piață a saxagliptinu s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală cu RFG < 45 ml/min, doza recomandată este de 2,5 mg o dată pe zi. Nu este recomandată utilizarea saxagliptin la pacienții cu boală renală în stadiul terminal (BRST) ce necesită hemodializă. Evaluarea funcției renale este recomandată înainte de inițierea tratamentului cu Onglyza și, conform practicii de rutină, evaluarea renală trebuie făcută periodic după aceea (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Saxagliptin trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Administrarea în asociere cu medicamente cu efect hipoglicemiant

Preparatele sulfonilureice și insulina au efect hipoglicemiant recunoscut. Din acest motiv, la administrarea acestora în asociere cu Onglyza, poate fi necesară reducerea dozelor de sulfonilureice sau de insulină, în scopul diminuării riscului de hipoglicemie.

Reacții de hipersensibilitate

Onglyza nu trebuie administrat la pacienții care au prezentat reacții grave de hipersensibilitate la un inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP4) (vezi pct. 4.3).

După punerea pe piață incluzând și cazurile raportate spontan și în studiile clinice, s-au raportat următoarele reacții adverse asociate administrării saxagliptin: reacții grave de hipersensibilitate, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem. În cazul în care se suspectează apariția unei reacții severe de hipersensibilitate la saxagliptin, tratamentul cu Onglyza trebuie oprit, se evaluează alte cauze posibile ale apariției acestei reacții și se instituie un tratament alternativ pentru diabetul zaharat (vezi pct. 4.8).

Afecțiuni cutanate

Au fost raportate leziuni ulcerative și necrotice ale pielii extremităților la maimuțe, în studii nonclinice de toxicitate (vezi pct. 5.3). Leziunile cutanate nu s-au observat cu incidență crescută în studiile clinice. În cazul clasei inhibitorilor DPP4, s-au descris raportări după punerea pe piață de erupții cutanate. Erupția cutanată este, de asemenea, observată ca reacție adversă (RA) a Onglyza (vezi pct. 4.8). De aceea, este recomandată monitorizarea afecțiunilor cutanate, cum sunt vezicularea, ulceratiile sau erupțiile, în îngrijirea de rutină a pacientului diabetic.

Insuficiența cardiacă

Experiența pentru clasele III-IV NYHA este încă limitată. În studiul clinic SAVOR s-a observat o creștere ușoară a ratei de spitalizare pentru insuficiență cardiacă în cazul pacienților tratați cu

saxagliptin, comparativ cu placebo, cu toate că nu a fost stabilită o relație cauzală (vezi pct. 5.1). Analizele suplimentare nu au indicat un efect diferit între clasele NYHA. Este necesară o atenție sporită în cazul pacienților cu factori de risc cunoscuți pentru spitalizare pentru insuficiență cardiacă, cum sunt antecedente de insuficiență cardiacă sau insuficiență renală moderată și severă. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice insuficienței cardiace și sfătuiți să raporteze imediat astfel de simptome.

Artralgie

Durerile articulare, care pot fi severe, au fost incluse în rapoartele de după punerea pe piață pentru inhibitorii DPP4 (vezi pct. 4.8). Pacienții au experimentat remisia simptomelor după întreruperea medicației iar unii au experimentat reapariția simptomelor la reluarea tratamentului cu același inhibitor DPP4, sau cu un altul. Apariția simptomelor după inițierea tratamentului medicamentos poate fi rapidă sau se poate întâmpla după perioade lungi de tratament. Dacă un pacient prezintă artralгии severe, continuarea tratamentului trebuie evaluată individual.

Pacienți imunocompromiși

Pacienții imunocompromiși, cum ar fi cei cu transplant de organ sau cei diagnosticați cu sindromul imunodeficienței umane, nu au fost investigați în programul clinic al Onglyza. Prin urmare, nu s-a stabilit profilul de siguranță și eficacitate al saxagliptin la această categorie de pacienți.

Utilizarea cu inductori potenți ai CYP3A4

Utilizarea de inductori ai CYP3A4, precum carbamazepina, dexametazona, fenobarbitalul, fenitoina și rifampicina, poate reduce efectul Onglyza de scăderea a glicemiei (vezi pct. 4.5).

Lactoză

Comprimatele conțin lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datele clinice descrise mai jos sugerează că riscul de interacțiuni relevante clinic cu medicamente administrate concomitent este mic.

Metabolizarea saxagliptin este mediată în principal de citocromul P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Administrarea concomitentă de saxagliptin și inductori CYP3A4/5, alții decât rifampicină (precum carbamazepină, dexametazonă, fenobarbital sau fenitoină) nu a fost studiată și poate duce la scăderea concentrației plasmatice de saxagliptin și creșterea concentrației metabolitului său principal. Controlul glicemic trebuie să fie evaluat cu atenție atunci când saxagliptin este utilizat concomitent cu un inductor potent al CYP3A4.

Administrarea concomitentă a saxagliptin cu inhibitorul moderat al CYP3A4/5, diltiazem, a determinat creșterea C_{max} și ASC a saxagliptinei cu 63%, respectiv, de 2,1 ori, iar valorile corespunzătoare pentru metabolitul activ au fost scăzute cu 44%, respectiv 34%.

Administrarea concomitentă a saxagliptin cu inhibitorul potent al CYP3A4/5, ketoconazol, a determinat creșterea C_{max} și ASC a saxagliptinei cu 62%, respectiv, de 2,5 ori, iar valorile corespunzătoare pentru metabolitul activ au fost scăzute cu 95%, respectiv 88%.

Administrarea concomitentă de saxagliptin cu inductorul potent CYP3A4/5, rifampicină, a determinat scăderea C_{max} și ASC a saxagliptinei cu 53%, respectiv, 76%. Expunerea la metabolitul activ și inhibarea activității plasmatice a DPP4 pe parcursul unui interval de doze nu au fost influențate de rifampicină (vezi pct. 4.4).

În studiile *in vitro*, saxagliptin și principalul său metabolit nici nu au inhibat CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4, nici nu au indus CYP1A2, 2B6, 2C9 sau 3A4. În studii la voluntari sănătoși, nici farmacocinetica saxagliptin și nici cea a metabolitului său principal nu au fost semnificativ modificate de metformin, glibenclamidă, pioglitazonă, digoxină, simvastatină, omeprazol, antiacide sau famotidină. În plus, saxagliptina nu a modificat semnificativ farmacocinetica metforminului, glibenclamidei, pioglitazonei, digoxinei, simvastatinei, componentei active a contraceptivelor orale combinate (etinilestradiol și norgestimat), diltiazemului sau ketoconazolului.

Nu au fost studiate în mod specific efectele fumatului, alimentației, produselor din plante și consumului de alcool asupra farmacocineticii saxagliptin.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu a fost studiată administrarea saxagliptin la gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om este necunoscut. Onglyza nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă saxagliptina se excretă în laptele uman. Studiile la animale au demonstrat prezența saxagliptin și/sau metabolitului în lapte. Riscul pentru sugar nu poate fi exclus. Se va lua o decizie referitoare la întreruperea alăptării sau a terapiei ținând cont de beneficiile alăptării pentru copil și de beneficiile tratamentului pentru femeia care alăptează.

Fertilitatea

Efectul saxagliptin asupra fertilității nu a fost studiat la om. Efectele asupra fertilității au fost observate la șobolani masculi și femele, la doze mari producând semne manifeste de toxicitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Onglyza poate avea o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

În cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se țină seama de faptul că în studiile cu saxagliptin au fost raportate amețeli. În plus, pacienții trebuie informați asupra riscului de hipoglicemie la utilizarea Onglyza în asociere cu alte medicamente antidiabetice cu efect hipoglicemiant recunoscut (de exemplu insulină, preparate sulfonilureice).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse în studiile clinice placebo-controlate, raportate la $\geq 5\%$ dintre pacienții tratați cu Onglyza 5 mg și mai puțin frecvent decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo sunt infecții ale tractului respirator (7,7%), infecții ale tractului urinar (6,8%) și cefalee (6,5%).

4148 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, incluzând 3021 de pacienți tratați cu Onglyza, au fost randomizați în șase studii clinice controlate, dublu-orb, de siguranță și eficacitate, derulate în scopul evaluării efectelor saxagliptin asupra controlului glicemic. Mai mult de 17000 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost tratați cu Onglyza în studii clinice randomizate, controlate, dublu-orb (incluzând experiența de dezvoltare și de după punerea pe piață).

Într-o analiză cumulată cu 1681 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, incluzând 882 pacienți tratați cu Onglyza 5 mg, randomizați în cinci studii clinice dublu-orb, controlate placebo, de siguranță și eficacitate, desfășurate pentru evaluarea efectului saxagliptin asupra controlului glicemic, incidența

totală a evenimentelor adverse la pacienții tratați cu saxagliptin 5 mg a fost similară cu cea observată sub placebo. Întreruperea tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost mai mare la pacienții cărora li s-a administrat saxagliptin 5 mg în comparație cu placebo (3,3% în comparație cu 1,8%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate la $\geq 5\%$ dintre pacienții tratați cu saxagliptin 5 mg și mai frecvent decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo sau care au fost raportate la $\geq 2\%$ dintre pacienții tratați cu saxagliptin 5mg și $\geq 1\%$ mai frecvent comparativ cu placebo dintr-o analiză cumulată a cinci studii referitoare la controlul glicemic, plus un studiu adițional controlat activ referitor la combinația inițială cu metformin, sunt prezentate în Tabelul 1.

Reacțiile adverse sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) sau foarte rare ($< 1/10000$), sau cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimată pe baza datelor disponibile).

Tabelul 1: Frecvența reacțiilor adverse din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață, pe aparate, sisteme și organe

Clasificare pe aparate, sisteme și organe Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse în funcție de schema de tratament				
	Saxagliptin în monoterapie	Saxagliptin cu metformin ¹	Saxagliptin cu un preparat sulfonilureic (glibenclamidă)	Saxagliptin cu o tiazolidindionă	Saxagliptin în asocieră cu metformin și o sulfoniluree
Infecții și infestări					
Infecții ale căilor respiratorii superioare	Frecvent	Frecvent	Frecvent	Frecvent	
Infecții ale tractului urinar	Frecvent	Frecvent	Frecvent	Frecvent	
Gastroenterită	Frecvent	Frecvent	Frecvent	Frecvent	
Sinuzită	Frecvent	Frecvent	Frecvent	Frecvent	
Nazofaringită		Frecvent ²			
Tulburări ale sistemului imunitar					
Reacții de hipersensibilitate †‡	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent	
Reacții anafilactice inclusiv șoc anafilactic †‡	Rar	Rar	Rar	Rar	
Tulburări metabolice și de nutriție					
Hipoglicemie			Foarte frecvent ³		
Dislipidemie			Mai puțin frecvent		
Hipertrigliceridemie			Mai puțin frecvent		
Tulburări ale sistemului nervos					

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse în funcție de schema de tratament				
Reacții adverse					
Ameteli	Frecvent				Frecvent
Cefalee	Frecvent	Frecvent	Frecvent	Frecvent	
Tulburări gastro-intestinale					
Durere abdominală [†]	Frecvent	Frecvent	Frecvent	Frecvent	
Diaree ⁴	Frecvent	Frecvent	Frecvent	Frecvent	
Dispepsie		Frecvent			
Flatulență					Frecvent
Gastritis		Frecvent			
Greață [†]	Frecvent	Frecvent	Frecvent	Frecvent	
Vărsături	Frecvent	Frecvent	Frecvent	Frecvent	
Pancreatită [†]	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent	
Constipație [†]	Frecvență necunoscută	Frecvență necunoscută	Frecvență necunoscută	Frecvență necunoscută	Frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat					
Erupție cutanată tranzitorie [†]	Frecvent	Frecvent	Frecvent		
Dermatită [†]	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent	
Prurit [†]	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent	
Urticarie [†]	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent	
Angioedem ^{†‡}	Rar	Rar	Rar	Rar	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv					
Artralgie [*]		Mai puțin frecvent			
Mialgie ⁵		Frecvent			
Tulburări ale aparatului genital și sânului					
Disfuncție erectilă		Mai puțin frecvent			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare					
Astenie	Frecvent		Mai puțin frecvent		Frecvent
Edem periferic				Frecvent	

¹ Include saxagliptin ca terapie adjuvantă la metformin și asocierea inițială cu metformin.

² Numai în terapia asociată inițială

³ Nu a existat o diferență semnificativă statistic în comparație cu placebo. Incidența hipoglicemiei confirmate a fost mai puțin frecventă pentru Onglyza 5 mg (0,8%) și placebo (0,7%).

⁴ Incidența diareei a fost de 4,1% (36/882) în grupul tratat cu saxagliptin 5 mg și de 6,1% (49/799) în grupul tratat cu placebo.

⁵ În asociere inițială cu metformin, mialgia este raportată mai puțin frecvent

† Reacțiile adverse au fost identificate prin supravegherea de după punerea pe piață

‡Vezi pct 4.3 și 4.4

* A fost de asemenea identificată prin supravegherea de după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

Rezultatele studiului clinic SAVOR

În studiul clinic SAVOR au fost incluși 8240 pacienți tratați cu Onglyza 5 mg sau 2,5 mg o dată pe zi și 8173 pacienți la care s-a administrat placebo. Incidența totală a reacțiilor adverse la pacienții tratați cu Onglyza în acest studiu a fost similară cu cea obținută la pacienții la care s-a administrat placebo (72,5% , respectiv 72,2%).

Incidența evenimentelor atribuite pancreatitei a fost de 0,3% atât în cazul pacienților tratați cu Onglyza, cât și la pacienții tratați cu placebo, la populația care a luat cel puțin o doză din medicația de studiu.

Incidența reacțiilor de hipersensibilitate a fost de 1,1% a atât în cazul pacienților tratați cu Onglyza, cât și la administrarea de placebo.

Incidența totală a raportărilor de hipoglicemie (înregistrate în jurnalele zilnice ale pacienților) a fost de 17,1% la pacienții tratați cu Onglyza și de 14,8% în grupul tratat cu placebo. Procentul subiecților cu raportări de evenimente de hipoglicemie majoră (definită ca un eveniment care necesită asistență din partea altei persoane) a fost mai mare în grupul tratat cu saxagliptin decât în grupul placebo (2,1% și respectiv 1,6%). Riscul general crescut de hipoglicemie și de hipoglicemie majoră observat în grupul tratat cu saxagliptin a apărut mai ales la pacienții tratați inițial cu SU și nu la pacienții tratați inițial cu insulină sau metformin în monoterapie. Riscul crescut de hipoglicemie și de hipoglicemie majoră a fost observat mai ales la pacienții cu valoarea inițială a A1C <7%.

Scăderea numărului de limfocite a fost raportată la 0,5% dintre pacienții tratați cu Onglyza și la 0,4% dintre pacienții tratați cu placebo.

Spitalizarea pentru insuficiență cardiacă, care a apărut mai frecvent în grupul tratat cu saxagliptin (3,5%) comparativ cu grupul placebo (2,8%), cu semnificație statistică în favoarea placebo [RR = 1,27; 95% ÎI 1,07; 1,51); P = 0.007]. Vezi și pct. 5.1.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipoglicemie

Reacțiile adverse de hipoglicemie au fost bazate pe toate raportările de hipoglicemie; nu a fost solicitată o determinare concomitentă a glucozei.

La utilizarea ca adjuvant la tratamentul asociat cu metformin și sulfoniluree, incidența totală a hipoglicemiei a fost de 10,1% pentru administrare de Onglyza 5 mg și de 6,3% pentru administrare de placebo.

În asociere inițială cu insulină (cu sau fără metformin), incidența totală a raportărilor de hipoglicemie a fost de 18,4% pentru Onglyza 5 mg și 19,9% pentru placebo.

Investigații

În toate studiile clinice, incidența evenimentelor adverse de laborator a fost similară la pacienții tratați cu saxagliptin 5 mg comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo. A fost observată o mică reducere a numărului absolut de limfocite. Într-o analiză cumulată placebo-controlată, a fost observată o scădere medie de aproximativ 100 celule/μl în comparație cu placebo, față de o valoare medie la momentul inițial de aproximativ 2200 celule/μl a numărului absolut de limfocite. Valorile medii ale numărului absolut de limfocite au rămas stabile în condițiile administrării zilnice timp de până la

102 săptămâni. Reducerea numărului de limfocite nu a fost asociată cu reacții adverse clinic relevante. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei reduceri a numărului de limfocite față de placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la: Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Onglyza a fost bine tolerată, fără efecte semnificative clinic asupra intervalului QTc sau a frecvenței cardiace, în doze administrate oral de până la 400 mg pe zi timp de 2 săptămâni (de 80 de ori mai mult decât doza recomandată). În eventualitatea unui supradozaj, trebuie inițiat tratamentul de susținere adecvat, în funcție de statusul clinic al pacientului. Saxagliptin și principalul său metabolit pot fi eliminate prin hemodializă (23% din doză în 4 ore).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente folosite în diabet. Inhibitori ai dipeptil peptidazei 4 (DPP4), codul ATC: A10BH03

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Saxagliptin este un inhibitor al DPP4 foarte potent (K_i : 1,3 nM), selectiv, reversibil, competitiv. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, administrarea saxagliptin a dus la inhibarea activității enzimice a DPP4 timp de 24 ore. După o doză de încărcare orală cu glucoză, această inhibare a DPP4 a condus la creșteri de 2-3 ori ale nivelurilor circulante de hormoni endogeni activi, precum peptidul-1 glucagon-like (PGL-1) și polipeptidul insulinotrop glucozo-dependent (IGT), la reducerea concentrațiilor de glucagon și la creșterea responsivității celulelor beta glucozo-dependente, ceea ce a determinat concentrații mai mari ale insulinei și peptidului C. Creșterea secreției de insulină din celulele beta pancreatice și reducerea secreției de glucagon din celulele alfa pancreatice au fost asociate cu concentrații mai mici ale glicemiei în condiții de repaus alimentar și cu reducerea variațiilor glicemiei după o doză de încărcare orală cu glucoză sau postprandial. Saxagliptin îmbunătățește controlul glicemic prin reducerea valorilor în condiții de repaus alimentar și postprandiale ale glicemiei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Eficacitate și siguranță clinică

Mai mult de 17000 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost tratați cu saxagliptin în studii clinice randomizate, controlate, dublu-orb (incluzând experiența de dezvoltare și după punerea pe piață).

Control glicemic

Un total de 4148 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, dintre care 3021 pacienți tratați cu saxagliptin au fost randomizați în șase studii clinice de eficacitate și siguranță, desfășurate în regim controlat și dublu-orb, în scopul evaluării efectelor saxagliptin asupra controlului glicemic. Tratamentul cu saxagliptin 5 mg o dată pe zi a determinat îmbunătățiri relevante clinic și semnificative statistic ale hemoglobinei A1c (HbA1c), glicemiei în condiții de repaus alimentar (GRP) și glicemiei postprandiale (GPP) în comparație cu placebo, în monoterapie, în terapie asociată cu metformin (inițială sau adjuvantă), în asociere cu o sulfoniluree și în asociere cu o tiazolidindionă (vezi tabelul 2). De asemenea, saxagliptin nu s-a asociat cu nicio modificare evidentă a greutateii corporale. Reducerile HbA1c au fost observate în toate subgrupurile clasificate în funcție de sex, vârstă, rasă și valoarea de la momentul inițial a indicelui de masă corporală (IMC), iar valoarea inițială mai mare a HbA1c s-a asociat cu o modificare medie ajustată mai mare față de momentul inițial sub tratament cu saxagliptin.

Saxagliptin în monoterapie

Pentru evaluarea eficacității și siguranței monoterapiei cu saxagliptin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au fost realizate două studii placebo-controlate, dublu-orb, cu durata de 24 săptămâni. În ambele studii, tratamentul cu saxagliptin o dată pe zi a îmbunătățit semnificativ HbA1c (vezi tabelul 2). Datele acestor studii au fost confirmate de două studii consecutive, cu durata de 24 săptămâni, regionale (cu populație asiatică), cu monoterapie, care au comparat saxagliptin 5 mg cu placebo.

Saxagliptin adjuvant la terapia cu metformin

S-a realizat un studiu placebo-controlat cu durata de 24 săptămâni, cu scopul de a evalua eficacitatea și siguranța saxagliptin în asociere cu metformin, la pacienți cu control glicemic inadecvat ($HbA1c \geq 7-10\%$) sub monoterapie cu metformin. Saxagliptin (n=186) a determinat îmbunătățiri semnificative ale HbA1c, GRP și GPP în comparație cu placebo (n=175). Îmbunătățirea concentrațiilor de HbA1c, GPP și GRP după tratamentul cu saxagliptin 5 mg în asociere cu metformin s-a menținut până la săptămâna 102. Modificarea HbA1c cu saxagliptin 5 mg în asociere cu metformin (n=31), comparativ cu placebo (n=15) plus metformin a fost de -0,8% la săptămâna 102.

Saxagliptin adjuvant la terapia cu metformin comparativ cu SU adjuvant la terapia cu metformin

Un studiu, de 52 săptămâni a fost efectuat cu scopul de a evalua eficacitatea și siguranța saxagliptin 5 mg în asociere cu metformin (428 pacienți) comparativ cu sulfoniluree (glipizid, 5 mg titrat dacă este necesar până la 20 mg, doza medie 15 mg) în combinație cu metformin (430 pacienți) la 858 pacienți cu control glicemic inadecvat ($HbA1c 6,5\%-10\%$) în cazul administrării metformin ca monoterapie. Doza medie de metformin a fost de aproximativ 1900 mg în fiecare grup de tratament. După 52 săptămâni, grupurile cu saxagliptin și glipizid au prezentat reduceri medii similare ale HbA1 în analiza per-protocol (-0,7% versus -0,8%, respectiv, valoarea medie a HbA1c fiind de 7,5% pentru ambele grupuri). Analiza 'intent-to-treat' a prezentat rezultate concludente. Reducerea GRP a fost ușor mai mică în grupul cu saxagliptin și au apărut mai multe întreruperi (3,5% versus 1,2%) din cauza lipsei de eficacitate bazate pe valoarea GRP în timpul primelor 24 săptămâni ale studiului. Saxagliptin a determinat o proporție scăzută de pacienți cu hipoglicemie, 3% (19 evenimente la 13 subiecți) versus 36,3% (750 evenimente la 156 pacienți) pentru glipizid. Pacienții tratați cu saxagliptin au prezentat o scădere semnificativă a greutății corporale comparativ cu creșterea în greutate observată la pacienții tratați cu glipizid (-1,1 versus +1,1 kg).

Saxagliptin adjuvant la terapia cu metformin comparativ cu sitagliptin adjuvant la terapia cu metformin

Un studiu de 18 săptămâni, a fost efectuat cu scopul de a evalua eficacitatea și siguranța saxagliptin 5 mg în asociere cu metformin (403 pacienți), comparativ cu sitagliptin 100 mg în asociere cu metformin (398 pacienți), la 801 pacienți cu un control glicemic inadecvat în cazul administrării metformin ca monoterapie. După 18 săptămâni, saxagliptin nu a fost inferior sitagliptin în ceea ce privește reducerea medie a HbA1c, atât în analiza per-protocol cât și în seturile complete de analiză. Reducerile HbA1c pentru saxagliptin și sitagliptin în analiza per-protocol au fost -0,5% (medie și mediană) și -0,6% (medie și mediană). În setul analizei complete de confirmare, reducerile medii au fost de -0,4% și respectiv -0,6% pentru saxagliptin și sitagliptin, cu o reducere mediană de -0,5% pentru ambele grupuri.

Saxagliptin în asociere cu metformin ca terapie inițială

Un studiu, de 24 săptămâni, a fost efectuat cu scopul de a evalua eficacitatea și siguranța saxagliptin 5 mg în asociere cu metformin ca terapie asociată inițială, la pacienții netratați anterior cu control glicemic inadecvat ($HbA1c 8-12\%$). Terapia inițială cu asocierea saxagliptin 5 mg plus metformin (n=306) a asigurat îmbunătățiri semnificative ale HbA1c, ale GRP și ale GPP în comparație cu saxagliptin (n=317) sau metformin (n=313) în monoterapie ca terapie inițială. Reducerile HbA1c în săptămâna 24 față de momentul inițial au fost observate în toate subgrupurile analizate definite prin HbA1c inițială, reduceri mai mari fiind observate la pacienții cu o valoare inițială a HbA1c $\geq 10\%$ (vezi tabelul 2). Îmbunătățirea concentrațiilor de HbA1c, GPP și GRP după tratamentul inițial cu saxagliptin 5 mg în asociere cu metformin s-a menținut până la săptămâna 76. Modificarea HbA1c cu

saxagliptin 5 mg în asociere cu metformin (n=177) comparativ cu metformin plus placebo (n=147) a fost de -0,5% la săptămâna 76.

Saxagliptin adjuvant la terapia cu glibenclamidă

S-a realizat un studiu placebo-controlat, cu durata de 24 săptămâni, cu scopul de a evalua eficacitatea și siguranța tratamentului cu saxagliptin în asociere cu o glibenclamidă, la pacienții cu control glicemic inadecvat la înrolarea în studiu (HbA1c 7,5- 10%), în condițiile monoterapiei cu o doză submaximală de glibenclamidă. Saxagliptin în asociere cu o doză fixă intermediară de sulfoniluree (glibenclamidă 7,5 mg) a fost comparat cu creșterea treptată la o doză mai mare de glibenclamidă (aproximativ 92% dintre pacienții din grupul placebo plus glibenclamidă au fost supuși creșterii treptate a dozei, până la o doză zilnică totală finală de 15 mg). Saxagliptin (n=250) a determinat îmbunătățiri semnificative ale HbA1c, GRP și GPP în comparație cu glibenclamida în doze crescute treptat (n=264). Îmbunătățirea concentrațiilor de HbA1c și GPP după tratamentul cu saxagliptin 5 mg s-a menținut până la săptămâna 76. Modificarea HbA1c cu saxagliptin 5 mg (n=56) comparativ cu creșterea dozei de glibenclamidă plus placebo (n=27) a fost de - 0,7% la săptămâna 76.

Saxagliptin adjuvant la terapia cu insulină (cu sau fără metformin)

Un număr de 455 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au participat la un studiu dublu orb, randomizat, controlat-placebo, cu durata de 24 săptămâni, cu scopul de a evalua eficacitatea și siguranța saxagliptin în asociere cu o doză stabilă de insulină (valoare medie: 54,2 unități) la pacienții cu control glicemic inadecvat (HbA1c \geq 7,5% și \leq 11%) sub monoterapie cu insulină (n=141) sau combinație de insulină cu o doză stabilă de metformin (n=314). Saxagliptin 5 mg asociat cu insulină cu sau fără metformin a determinat îmbunătățiri semnificative ale HbA1c și GPP după 24 săptămâni, în comparație cu asocierea placebo insulină cu sau fără metformin. Reduceri similare ale HbA1c în comparație cu placebo au fost obținute pentru pacienții care au primit saxagliptin 5 mg adjuvant la insulină cu sau fără metformin (-0,4% pentru ambele subgrupuri). Au fost confirmate scăderi ale HbA1c față de momentul inițial în grupul tratat cu saxagliptin adjuvant la terapia cu insulină comparativ cu grupul tratat cu placebo adjuvant la terapia cu insulină cu sau fără metformin la săptămâna 52. Modificarea HbA1c pentru grupul tratat cu saxagliptin (n=244) comparativ cu placebo (n=124) a fost de -0.4% la săptămâna 52.

Saxagliptin adjuvant la terapia cu tiazolidindione

S-a realizat un studiu placebo-controlat, cu durata de 24 săptămâni, cu scopul de a evalua eficacitatea și siguranța saxagliptin în asociere cu o tiazolidindionă (TZD) la pacienții cu control glicemic inadecvat (HbA1c 7-10,5%) sub monoterapie cu TZD. Saxagliptin (n=183) a determinat îmbunătățiri semnificative ale HbA1c, GRP și GPP în comparație cu placebo (n=180). Îmbunătățirea concentrațiilor de HbA1c, GPP și GRP după tratament cu saxagliptin 5 mg s-a menținut până la săptămâna 76. Modificarea HbA1c cu saxagliptin 5 mg (n=82) comparativ cu TZD plus placebo (n=53) a fost de -0,9% la săptămâna 76.

Saxagliptin adjuvant la terapia cu metformin și sulfoniluree

Un total de 257 pacienți cu diabet de tip 2 au participat la un studiu randomizat, dublu orb, placebo-controlat, cu durată de 24 săptămâni cu scopul de a evalua eficacitatea și siguranța saxagliptin (5 mg o dată pe zi) în asociere cu combinația metformin cu sulfoniluree (SU) la pacienții cu control glicemic inadecvat (HbA1c \geq 7% and \leq 10%). Saxagliptin (n=127) a determinat îmbunătățiri semnificative ale HbA1c și GPP comparativ cu placebo (n=128). Modificarea HbA1c pentru grupul tratat cu saxagliptin comparativ cu placebo a fost de -0.7% la săptămâna 24.

Saxagliptin asociat la tratamentul cu dapagliflozin și metformin

Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu durata de 24 de săptămâni la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 a comparat saxagliptin 5 mg și placebo ca terapie de asociere la pacienți cu HbA1c 7-10,5% în tratament cu dapagliflozin (inhibitor SGLT2) și metformin. Pacienții care au finalizat perioada inițială de studiu de 24 de săptămâni au fost eligibili să participe în extensia pe termen lung, de 28 de săptămâni a studiului, cu protocol controlat (52 de săptămâni).

Pacienții tratați cu saxagliptin, ca terapie adjuvantă la dapagliflozin și metformin (n=153) au obținut, după 24 de săptămâni, reducerea semnificativă statistic (valoarea $p < 0,0001$) a valorilor HbA1c, față de grupul la care s-a administrat placebo ca adăugare la dapagliflozin plus metformin (n=162) (vezi tabelul 2). Efectul asupra HbA1c observat în săptămâna 24 a fost menținut în săptămâna 52. Profilul de siguranță al saxagliptin administrat ca terapie adjuvantă la dapagliflozin plus metformin în perioada de tratament pe termen lung a fost similar celui observat în perioada de 24 de săptămâni a studiului și în studiul în care saxagliptin și dapagliflozin au fost administrate concomitant ca terapii de asociere la pacienții în tratament cu metformin (descrie în continuare).

Pondere pacienților care au obținut HbA1c < 7%

Pondere pacienților care au obținut valori HbA1c < 7% în săptămâna 24 a fost mai mare în grupul la care s-au administrat saxagliptin 5 mg plus dapagliflozin plus metformin 35,3% (Î 95% [28,2, 42,4]) comparativ cu grupul la care s-au administrat placebo plus dapagliflozin plus metformin 23,1% (Î 95% [16,9, 29,3]). Efectul asupra HbA1c observat în săptămâna 24 a fost menținut în săptămâna 52.

Tabelul 2 Principalele rezultate de eficacitate ale Onglyza 5 mg pe zi în studiile placebo-controlate cu monoterapie și în cele cu terapie asociată adjuvantă

	Valoarea medie inițială HbA1c (%)	Modificare medie ² față de momentul inițial a HbA1c (%) la săptămâna 24	Modificarea medie cu corecție placebo a HbA1c (%) la săptămâna 24 (Î 95%)
STUDII CU MONOTERAPIE			
• Studiul CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9, -0,4) ³
• Studiul CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (dimineața)	-0,4 (-0,7, -0,1) ⁴
(n=70)	7,9	-0,6 (seara)	-0,4 (-0,6, -0,1) ⁵
STUDII CU TERAPIE ADJUVANTĂ ASOCIATĂ			
• Studiul CV181014: adjuvant la metformin (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ³
• Studiul CV181040: adjuvant la SU ¹ (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9, -0,6) ³
• Studiul D1680L00006: adjuvant la metformin și SU (n=257)	8,4	-0,7	-0,7(-0,9, -0,5) ³
• Studiul CV181013: adjuvant la TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8, -0,4) ³
• Studiul CV181039: asociere inițială cu metformin ⁶			
Populația generală (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁷
Valoarea inițială HbA1c ≥10% straturi (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) ⁸
Studiul CV181168: terapie adjuvantă la metformin + dapagliflozin (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5, -0,2) ⁹
• Studiul CV181057: adjuvant la insulină (+/-metformin)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) ³
Populația totală (n=300)			

n = Pacienți randomizați (analiză principală de eficacitate în intenție de tratament (intention-to-treat)) cu date disponibile.

¹În grupul placebo, doza de glibenclamidă a fost crescută treptat de la 7,5 la 15 mg doză totală zilnică.

²Modificare medie ajustată față de momentul inițial, ajustată pentru valoarea inițială (ANCOVA).

³p<0,0001 în comparație cu placebo.

⁴p=0,0059 în comparație cu placebo.

⁵p=0,0157 în comparație cu placebo.

⁶Doza de metformin a fost crescută treptat de la 500 la 2000 mg pe zi, în funcție de tolerabilitate.

⁷ Modificarea medie a HbA1c este diferența dintre grupurile tratate cu saxagliptin+metformin și metformin în monoterapie (p<0,0001).

⁸ Modificarea medie a HbA1c este diferența dintre grupurile tratate cu saxagliptin+metformin și metformin în monoterapie.

⁹ Modificarea medie a HbA1c este reprezentată de diferența dintre grupurile la care s-au administrat saxagliptin 5 mg + dapagliflozin + metformin și dapagliflozin + metformin (p< 0,0001).

Saxagliptin și dapagliflozin ca terapie adjuvantă la metformin

În total, 534 pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 2 și control glicemic inadecvat cu metformin în monoterapie (HbA1c 8%-12%) au participat în acest studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu comparator activ și durată de 24 de săptămâni, care a comparat asocierea saxagliptin și dapagliflozin administrate concomitent la metformin cu saxagliptin sau dapagliflozin în asociere la metformin. Pacienții au fost randomizați la unul din cele trei grupuri de tratament dublu-orb cu saxagliptin 5 mg și dapagliflozin 10 mg adăugate la metformin, saxagliptin 5 mg și placebo adăugate la metformin sau dapagliflozin 10 mg și placebo adăugate la metformin.

După 24 de săptămâni, grupul cu saxagliptin și dapagliflozin a obținut reduceri semnificativ mai mari ale HbA1c comparativ atât cu grupul cu saxagliptin, cât și cu cel cu dapagliflozin (vezi tabelul 3).

Tabelul 3 HbA1c în săptămâna 24 în studiul clinic cu comparator activ, care a evaluat combinația saxagliptin și dapagliflozin adăugate concomitent la metformin cu saxagliptin sau dapagliflozin adăugate la metformin

Parametrul de eficacitate	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²	Saxagliptin 5 mg + metformin N=176 ²	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²
HbA1c (%) în săptămâna 24¹			
Valoarea inițială (medie)	8,93	9,03	8,87
Modificarea față de valoarea inițială (medie ajustată ³) (Interval de încredere [ÎÎ] 95%)	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Diferența față de saxagliptin + metformin (medie ajustată ³) (ÎÎ 95%)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Diferența față de dapagliflozin + metformin (medie ajustată ³) (ÎÎ 95%)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹ LRM = Măsurile longitudinale repetate (utilizând valorile înainte de medicația de salvare).

² Pacienți randomizați și tratați pentru care sunt disponibile valorile inițiale și cel puțin 1 valoare după momentul inițial a parametrilor de eficacitate.

³ Media celor mai mici pătrate ajustată în funcție de valorile inițiale.

⁴ valoarea $p < 0,0001$.

⁵ valoarea $p=0,0166$.

Ponderea pacienților care au obținut HbA1c < 7%

În grupul cu tratament combinat cu saxagliptin și dapagliflozin, 41,4% (ÎÎ 95% [34,5, 48,2]) dintre pacienți au obținut niveluri HbA1c sub 7%, comparativ cu 18,3% (ÎÎ 95% [13,0, 23,5]) dintre pacienți în grupul cu saxagliptin și 22,2% (ÎÎ 95% [16,1, 28,3]) dintre pacienți în grupul cu dapagliflozin.

Pacienți cu insuficiență renală

Un studiu placebo-controlat, dublu orb, randomizat, multicentric, cu durată de 12 săptămâni a fost efectuat pentru evaluarea efectului terapeutic al saxagliptinei 2,5 mg o dată pe zi comparativ cu placebo la 170 de pacienți (85 de pacienți pe saxagliptină și 85 de pacienți pe placebo) cu diabet de tip 2 (HbA1c 7,0-11%) și insuficiență renală (moderată [nr = 90]; severă [nr = 41]; sau BRST [nr = 39]). În acest studiu, 98,2% dintre pacienți au urmat alt tratament antidiabetic (75,3% tratament cu insulină și 31,2% tratament cu antidiabetice orale; unii au utilizat ambele tratamente). Saxagliptina a scăzut semnificativ HbA1c comparativ cu placebo; modificarea HbA1c a fost de -0,9% în cazul saxagliptinei la săptămâna 12 (modificare HbA1c de -0,4% în cazul placebo). Ameliorările HbA1c după tratamentul cu saxagliptină 2,5 mg au fost susținute până la Săptămâna 52, însă numărul pacienților care au terminat 52 de săptămâni fără modificarea altor tratamente antidiabetice a fost mic (26 de subiecți din lotul cu saxagliptină față de 34 de subiecți din lotul placebo). Incidența evenimentelor hipoglicemice confirmate a fost oarecum mai mare în lotul cu saxagliptină (9,4%) față de lotul cu placebo (4,7%), deși numărul de subiecți cu un eveniment hipoglicemic, indiferent care, nu a fost diferit între cele două loturi de tratament. Nu au existat efecte adverse legate de funcția renală, pe baza estimării ratei de filtrare glomerulară sau Cl_{Cr} la Săptămâna 12 și Săptămâna 52.

Evaluarea efectelor vasculare ale saxagliptin înregistrate la pacienții cu diabet zaharat - tromboliză în infarct miocardic- (Studiul SAVOR)

SAVOR a fost un studiu cu privire la efectele CV efectuat la 16492 pacienți cu HbA1c $\geq 6,5\%$ și $< 12\%$ (12959 cu afecțiuni CV stabile; 3533 numai cu factori de risc multipli) care au fost randomizați pentru administrare de saxagliptin (n=8280) sau administrare de placebo (n=8212) ca tratament asociat standardului regional de îngrijire pentru HbA1c și factorii de risc cardiovascular. Populația studiului include pacienți cu vârsta ≥ 65 ani (n=8561) și cu vârsta ≥ 75 de ani (n=2330), cu funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară (n=13916), moderată (n=2240) sau severă (n=336).

Criteriu de evaluare primar de siguranță (noninferioritate) și eficacitate (superioritate) a fost un criteriu de evaluare compus constând în determinarea timpului până la prima apariție a oricăruia dintre următoarele evenimente adverse majore cardiovasculare (major adverse CV events - MACE): deces de cauză CV, infarct miocardic neletal, sau accident vascular cerebral ischemic neletal.

După o perioadă medie de urmărire de 2 ani, studiul și-a îndeplinit criteriu de evaluare primar de siguranță demonstrând că saxagliptin nu crește riscul cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 comparativ cu placebo, când este adăugat terapiei de fond.

Nu a fost observat un beneficiu în privința MACE sau mortalității de orice cauză.

Tabelul 4: Criterii de evaluare primare și secundare pe grupuri de tratament în studiul SAVOR*

Criteriu de evaluare	Saxagliptin (N=8280)		Placebo (N=8212)		Rata de risc (95% ÎI) [†]
	Subiecți cu evenimente n (%)	Rata evenimentelor la 100 pacienți	Subiecți cu evenimente n (%)	Rata evenimentelor la 100 pacienți	
Criteriu de evaluare primar compus: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) ^{‡,§,#}
Criteriu de evaluare primar compus: MACE plus	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) [¶]
Mortalitate de orice cauză	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) [¶]

* Populația "Intent-to-treat"

[†] Rata de risc ajustată pentru categoria funcției renale inițiale și categoria de risc cardiovascular inițial.

[‡] Valoarea p <0,001 pentru noninferioritate (bazată pe RR <1,3) comparativ cu placebo.

[§] Valoarea p = 0,99 pentru superioritate (bazată pe RR <1,0) comparativ cu placebo.

[#] Evenimente acumulate consistent în timp; rata evenimentelor pentru saxagliptin și placebo nu au diferit notabil în timp.

[¶] Semnificație netestată.

O componentă a criteriului de evaluare secundar compus, spitalizarea pentru insuficiență cardiacă, a apărut în procent mai mare în grupul tratat cu saxagliptin (3,5%) comparativ cu grupul placebo (2,8%), cu semnificație statistică nominală în favoarea placebo [RR = 1,27; (95% ÎI 1,07, 1,51); P = 0,007]. Factorii predictivi relevanți clinic ai riscului relativ crescut în cazul tratamentului cu saxagliptin nu au putut fi identificați. Subiecții cu risc mai crescut de spitalizare pentru insuficiență cardiacă, indiferent de tratamentul urmat, pot fi identificați pornind de la factorii de risc cunoscuți pentru insuficiență cardiacă precum antecedente de insuficiență cardiacă sau funcție renală alterată la momentul inițierii tratamentului. Cu toate acestea, pentru subiecții tratați cu saxagliptin cu antecedente de insuficiență cardiacă sau funcție renală alterată la momentul inițierii tratamentului, nu există un risc crescut comparativ cu placebo pentru criteriile de evaluare compuse primare și secundare sau pentru mortalitatea de orice cauză.

Un alt criteriu de evaluare secundar, mortalitatea de orice cauză, a apărut în procent de 5,1% în grupul tratat cu saxagliptin și în procent de 4,6% în grupul placebo (vezi tabelul 4). S-a observat o distribuție uniformă a deceselor de cauză CV în cadrul grupurilor de tratament. A existat un dezechilibru în ceea ce privește numărul de decese de altă cauză decât cea CV, cu mai multe evenimente în cazul saxagliptin (1,8%) decât în cazul placebo (1,4%) [RR = 1,27; (95% ÎI 1,00, 1,62); P = 0,051.

Într-o analiză exploratorie, HbA1C a fost mai scăzută în cazul saxagliptin comparativ cu placebo.

Copii și adolescenți

Agencia Europeana a Medicamentului a acordat o derogare de la obligatia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Onglyza la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Vârstnici

În subgrupurile cu vârsta de peste 65 și de peste 75 de ani din cadrul studiului SAVOR eficacitatea și siguranța au fost similare cu populația generală a studiului.

GENERATION a fost un studiu cu o durată de 52 de săptămâni referitor la controlul glicemic la 720 pacienți vârstnici; vârsta medie a fost de 72,6 ani; 433 subiecți (60,1%) au avut vârstă <75 de ani, și 287 subiecți (39,9%) au avut vârstă ≥75 de ani. Criteriu de evaluare primar a fost determinarea proporției de pacienți care ating HbA1c <7% fără hipoglicemie confirmată sau gravă. Nu s-a înregistrat o diferență în procentajul respondenților: 37,9% (pentru saxagliptin) și 38,2% (glimepirid) au atins criteriu de evaluare primar. Un procent mai scăzut de pacienți în grupul tratat cu saxagliptin (44,7%) comparativ cu grupul tratat cu glimepirid (54,7%) au atins ținta propusă privind valoarea HbA1c de 7,0%. Un procent mai scăzut de pacienți în grupul tratat cu saxagliptin (1,1%) comparativ cu grupul tratat cu glimepirid (15,3%), au experimentat un eveniment hipoglicemic confirmat sau un eveniment hipoglicemic grav.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica saxagliptin și a principalului său metabolit au fost similare la subiecții sănătoși și pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Absorbție

Saxagliptin fost rapid absorbit după administrarea orală în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatiche maxime (C_{max}) ale saxaglipinului și ale principalului său metabolit fiind atinse în decurs de 2, respectiv, 4 ore (T_{max}). Valorile C_{max} și ASC ale saxagliptin și principalului său metabolit au crescut direct proporțional cu creșterea dozei de saxagliptin, iar această proporționalitate cu doza a fost observată la doze de până la 400 mg. După administrarea unei doze orale unice de 5 mg saxagliptin la subiecți sănătoși, valorile medii plasmatiche ale ASC pentru saxagliptin și principalul său metabolit au fost de 78 ng·h/ml, respectiv, 214 ng·h/ml. Valorile corespunzătoare ale C_{max} plasmatiche au fost 24 ng/ml, respectiv, 47 ng/ml. Coeficienții de variabilitate intra-individuală ai C_{max} și ASC pentru saxagliptin au fost sub 12%.

Inhibarea de către saxagliptin a activității DPP4 plasmatiche timp de cel puțin 24 ore după administrarea pe cale orală a saxagliptin se datorează potenței sale mari, afinității mari și legării în proporție mare de situsul activ.

Interacțiunea cu alimentele

Alimentele au efecte relativ modeste asupra farmacocineticii saxagliptin la subiecții sănătoși. Administrarea împreună cu alimentele (bogate în grăsimi) nu a modificat C_{max} a saxagliptin și a crescut ASC cu 27%, față de ingestia medicamentului în condiții de repaus alimentar. Timpul necesar saxagliptin pentru a atinge C_{max} (T_{max}) a crescut cu aproximativ 0,5 ore după administrarea cu alimente, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Aceste modificări au fost considerate lipsite de semnificație clinică.

Distribuție

In vitro, legarea de proteine a saxagliptin și a principalului său metabolit în serul uman este neglijabilă. Astfel, este improbabil ca modificările concentrațiilor proteinelor sanguine din diverse boli (de exemplu, insuficiență renală sau hepatică) să modifice distribuția saxagliptin.

Metabolizare

Biotransformarea saxagliptin este în principal mediată de citocromul P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Metabolitul major al saxagliptin este, de asemenea, un inhibitor al DPP4 selectiv, reversibil, competitiv, cu o potență egală cu jumătate din cea a saxagliptin.

Eliminare

Valorile medii ale timpului de înjumătățire plasmatică terminal ($t_{1/2}$) pentru saxagliptin și principalul său metabolit au fost de 2,5, respectiv, 3,1 ore, iar valoarea medie a $t_{1/2}$ pentru inhibarea DPP4 plasmatică a fost de 26,9 ore. Saxagliptin este eliminat atât pe cale renală, cât și hepatică. După o doză unică de 50 mg ^{14}C -saxagliptin, 24%, 36%, și 75% din doză au fost excretate în urină sub formă de saxagliptin, metabolit major al acestuia, respectiv, radioactivitate totală. Valoarea medie a clearance-ului renal al saxagliptin (~230 ml/min) a depășit valoarea medie estimată a ratei de filtrare glomerulară (~120 ml/min), sugerând o componentă de excreție renală activă. În ceea ce privește metabolitul principal, valorile clearance-ului renal au fost comparabile cu rata estimată a filtrării glomerulare. 22% din radioactivitatea administrată s-a regăsit în materiile fecale, reprezentând fracțiunea din doza de saxagliptin excretată prin bilă și/sau medicament neabsorbit din tubul digestiv.

Liniaritate

Valorile C_{\max} și ASC ale saxagliptin și principalului său metabolit au crescut direct proporțional cu creșterea dozei de saxagliptin. În cazul administrării repetate a unei doze unice pe zi, la niciun nivel de dozaj nu au fost observate fenomene apreciabile de acumulare pentru saxagliptin sau metabolitul major al acestuia. Nu au fost observate nici fenomene de dependență de doză sau de timp în ceea ce privește clearance-ul saxagliptin și al metabolitului său major, pe parcursul a 14 zile de administrare de saxagliptin o dată pe zi, în doze variind între 2,5 mg și 400 mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

S-a efectuat un studiu deschis, cu o singură doză, cu scopul de a evalua farmacocinetica saxagliptin în doză orală de 10 mg la subiecți cu diverse grade de insuficiență renală cronică, în comparație cu subiecți cu funcție renală normală. Studiul a inclus pacienți cu insuficiență renală clasificată pe baza clearance-ului creatininei ca insuficiență renală ușoară (aproximativ de la $\text{RFG} \geq 45$ la < 90 ml/min), moderată (aproximativ de la $\text{RFG} \geq 30$ la < 45 ml/min) sau severă (aproximativ $\text{RFG} < 30$ ml/min), precum și pacienți cu BRST pe hemodializă.

Gradul de insuficiență renală nu a afectat C_{\max} de saxagliptină sau a metabolitului său principal. La subiecții cu insuficiență renală ușoară, valorile ASC medii de saxagliptină și a metabolitului său principal au fost de 1,2 și, respectiv, 1,7 ori mai mari decât valorile ASC medii la subiecții cu funcție renală normală. Deoarece aceste creșteri nu sunt semnificative clinic, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară. La subiecții cu insuficiență renală moderată sau severă sau la subiecții cu BRST pe hemodializă, valorile ASC de saxagliptină sau ale metabolitului său principal au fost de până la 2,1 și, respectiv, 4,5 ori mai mari decât valorile ASC la subiecții cu funcție renală normală.

Insuficiența hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh), moderată (clasa B Child-Pugh), sau severă (clasa C Child-Pugh), expunerile la saxagliptin au fost de 1,1, 1,4, respectiv 1,8 mai mari, iar expunerile la BMS-510849 au fost cu 22%, 7%, respectiv 33% mai mici decât cele observate la subiecți sănătoși.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Pacienții vârstnici (65-80 ani) au avut valori ale ASC ale saxagliptin cu aproximativ 60% mai mari decât cei tineri (18-40 ani). Nu se consideră că aceste valori au semnificație clinică, din acest motiv nu se recomandă nicio ajustare a dozelor de Onglyza numai pe baza vârstei.

5.3 Date preclinice de siguranță

La maimuțele cynomolgus, saxagliptin a provocat leziuni cutanate reversibile (cruste, ulceratii și necroze) la nivelul extremităților (coadă, degete, scrot și/sau nas) la doze ≥ 3 mg/kg și zi. Doza la care nu apare nicio reacție adversă (no effect level, NOEL) în cazul leziunilor este de 1 și 2 ori mai mare

decât expunerea umană la saxagliptin, respectiv la metabolitul său major, la doza recomandată la om de 5 mg pe zi (DRO).

Relevanța clinică a leziunilor cutanate nu este cunoscută, totuși nu au fost observate corelări clinice ale leziunilor cutanate la maimuțe în studiile clinice cu saxagliptin la om.

Efecte la nivelul sistemului imunitar, de hiperplazie limfoidă, nonprogresivă, minimă la nivelul splinei, ganglionilor limfatici și măduvei osoase hematogene fără sechele adverse, au fost raportate la toate speciile testate la expuneri de la 7 ori mai mari decât DRO.

Saxagliptin a cauzat toxicitate gastro-intestinală la câini, inclusiv scaune mucosanguinolente și enteropatie la doze mai mari cu NOEL de 4 și 2 ori mai mari decât expunerea umană la saxagliptin, respectiv, la metabolitul său major, la DRO.

Saxagliptin nu a fost genotoxic într-o baterie convențională de studii de genotoxicitate in vitro și in vivo. Nu s-a observat potențial carcinogen într-un studiu de carcinogeneză cu durata de doi ani la șoareci și șobolani.

S-au observat efecte asupra fertilității la femelele și masculii de șobolan la doze mari care produc semne manifeste de toxicitate. Saxagliptin nu s-a dovedit teratogen la niciuna din dozele evaluate la șobolani sau iepuri. La doze mari, la șobolani, saxagliptin a provocat o întârziere a dezvoltării, și anume un retard de osificare a pelvisului fetal, și greutate fetală scăzută (în prezența toxicității pentru organismul matern), cu un NOEL de 303 și 30 de ori mai mare decât expunerea umană, pentru saxagliptin, respectiv, metabolitul său major, la DRO. La iepuri, efectele saxagliptin s-au limitat la variații schelatele minore, observate numai la doze toxice pentru organismul matern (NOEL de 158 și 224 de ori expunerea umană pentru saxagliptin, respectiv, metabolitul său major, la DRO). Într-un studiu de dezvoltare pre- și post-natală la șobolani, saxagliptin a cauzat greutate scăzută a puilor la doze toxice pentru organismul matern, cu NOEL de 488 și 45 de ori mai mare decât expunerea umană pentru saxagliptin, respectiv, metabolitul său major, la DRO. Efectul asupra greutății puilor a fost observat până în zilele 92 și 120 post-natal la femele, respectiv masculi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat

Celuloză, microcristalină (E460i)

Croscarmeloză sodică (E468)

Stearat de magneziu

Filmul

Onglyza 2,5 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic

Macrogol 3350

Dioxid de titan (E171)

Talc (E553b)

Oxid galben de fer (E172)

Onglyza 5 mg comprimate filmate

Alcool polivinilic

Macrogol 3350

Dioxid de titan (E171)

Talc (E553b)

Oxid roșu de fer (E172)

Cerneala de inscripționare
Shellac
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister Al/Al

Onglyza 2,5 mg comprimate filmate

Mărimi de ambalaj cu 14, 28, și 98 comprimate filmate în blistere neperforate tip calendar.
Mărimi de ambalaj cu 30 x 1 și 90 x 1 comprimate filmate în blistere perforate cu doze unitare.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Onglyza 5 mg comprimate filmate

Mărimi de ambalaj cu 14, 28, 56, și 98 comprimate filmate în blistere neperforate.
Mărimi de ambalaj cu 14, 28, 56, și 98 comprimate filmate în blistere neperforate tip calendar.
Mărimi de ambalaj cu 30 x 1 și 90 x 1 comprimate filmate în blistere perforate doze unitare.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Onglyza 2,5 mg comprimate filmate
EU/1/09/545/011-015

Onglyza 5 mg comprimate filmate
EU/1/09/545/001-010

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 1 octombrie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 iulie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI
August 2018

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.