

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onglyza 2,5 mg compresse rivestite con film
Onglyza 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Onglyza 2,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 2,5 mg di saxagliptin (come cloridrato).

Onglyza 5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 5 mg di saxagliptin (come cloridrato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene 99 mg di lattosio (come monoidrato).

Onglyza contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente 'privo di sodio'.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Onglyza 2,5 mg compresse rivestite con film

Le compresse rivestite con film di Onglyza 2,5 mg sono di colore da giallo pallido a giallo chiaro, biconvesse, rotonde, con "2,5" stampato su un lato e "4214" stampato sull'altro lato, con inchiostro blu.

Onglyza 5 mg compresse rivestite con film

Le compresse rivestite con film di Onglyza 5 mg sono di colore rosa, biconvesse, rotonde, con "5" stampato su un lato e "4215" stampato sull'altro lato, con inchiostro blu.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Onglyza è indicato in pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico:

- in monoterapia quando la metformina non è appropriata a causa di intolleranza o controindicazioni.
- in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete, inclusa l'insulina, quando questi non forniscono un controllo adeguato della glicemia (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse combinazioni).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Onglyza è di 5 mg una volta al giorno. Quando Onglyza è usato in associazione con insulina o una sulfonilurea, può essere necessaria una dose inferiore di insulina o sulfonilurea per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

La sicurezza e l'efficacia di saxagliptin come triplice terapia orale, in associazione con metformina e un tiazolidinedione non sono state dimostrate.

Popolazioni speciali

Anziani (≥ 65 anni)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose basandosi esclusivamente sull'età (vedere anche paragrafi 5.1 e 5.2).

Danno renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con lieve danno renale o nei pazienti con danno renale moderato con $\text{GFR} \geq 45$ mL/min.

La dose deve essere ridotta a 2,5 mg una volta al giorno in pazienti con danno renale moderato con $\text{GFR} < 45$ mL/min e nei pazienti con danno renale grave.

Onglyza non è raccomandato per i pazienti con malattia renale terminale (ESRD) che richiede emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

Dato che la dose deve essere limitata a 2,5 mg sulla base della funzionalità renale, è raccomandato un controllo della funzionalità renale prima di iniziare il trattamento e, da quel momento in poi deve essere eseguito un monitoraggio renale periodico, durante i controlli di routine (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Danno epatico

Non è necessario un aggiustamento di dosaggio nei pazienti con danno epatico lieve o moderato (vedere paragrafo 5.2). Saxagliptin deve essere usato con cautela nei pazienti con danno epatico moderato, e non è raccomandato per l'uso nei pazienti con danno epatico grave (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Onglyza nei bambini di età compresa tra 0 e < 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse possono essere assunte indipendentemente dai pasti in ogni momento della giornata. Le compresse non devono essere divise o tagliate.

Se viene dimenticata una dose, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda. Non si deve assumere una dose doppia nello stesso giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o storia di una grave reazione di ipersensibilità ad un inibitore della dipeptidil peptidasi-4 (DPP4), incluse reazioni anafilattiche, shock anafilattico e angioedema (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali

Onglyza non deve essere usato in pazienti con diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

Onglyza non è un sostituto dell'insulina in pazienti che richiedono l'insulina.

Pancreatite acuta

L'uso di inibitori della DPP4 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati sui sintomi caratteristici della pancreatite acuta come dolore addominale grave e persistente. Se esiste il sospetto di pancreatite, Onglyza deve essere interrotto; se la pancreatite acuta

è confermata, il trattamento con Onglyza non deve essere ripreso. Si deve esercitare cautela nei pazienti con storia di pancreatite.

Nell'esperienza post-marketing con saxagliptin, sono state riportate spontaneamente reazioni avverse di pancreatite acuta.

Danno renale

Nei pazienti con GFR < 45 mL/min, la dose raccomandata è 2,5 mg una volta al giorno. Saxagliptin non è raccomandato per l'uso in pazienti con malattia renale terminale (ESRD) che richiede emodialisi. È raccomandato un controllo della funzionalità renale prima di iniziare Onglyza e, da quel momento in poi deve essere eseguito un monitoraggio renale periodico, durante i controlli di routine (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Danno epatico

Saxagliptin deve essere usato con cautela nei pazienti con danno epatico moderato, e non è raccomandato per l'uso nei pazienti con danno epatico grave (vedere paragrafo 4.2).

Uso con medicinali che notoriamente causano ipoglicemia

Le sulfaniluree e l'insulina sono note per causare ipoglicemia. Pertanto, può essere necessaria una riduzione della dose di sulfanilurea o insulina, quando usata in associazione con Onglyza, per ridurre il rischio di ipoglicemia.

Reazioni di ipersensibilità

Onglyza non deve essere utilizzato in pazienti che hanno avuto gravi reazioni di ipersensibilità ad un inibitore della dipeptidil peptidasi-4 (DPP4) (vedere paragrafo 4.3).

Durante l'esperienza di post marketing, includendo le segnalazioni spontanee e gli studi clinici, sono state riportate, con l'uso di saxagliptin, le seguenti reazioni avverse: gravi reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche, shock anafilattico e angioedema. Se si sospetta una grave reazione di ipersensibilità a saxagliptin, Onglyza deve essere interrotto, valutare altre possibili cause dell'evento e istituire un trattamento alternativo del diabete (vedere paragrafo 4.8).

Alterazioni cutanee

In studi non-clinici tossicologici, le scimmie hanno riportato alle estremità lesioni cutanee ulcerative e necrotiche (vedere paragrafo 5.3). Negli studi clinici non è stata osservata un'aumentata incidenza delle lesioni della cute. Nei reports postmarketing della classe degli inibitori DPP4 sono state riportate eruzioni cutanee. L'eruzione cutanea è anche nota come reazione avversa di Onglyza (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, durante la cura abituale del paziente diabetico, si raccomanda il monitoraggio delle alterazioni cutanee quali vesciche, ulcerazione ed eruzioni cutanee.

Pemfigoide bolloso

Sono stati riportati casi post-marketing di pemfigoide bolloso che hanno richiesto ospedalizzazione a seguito dell'uso di inibitori della DPP4 incluso saxagliptin. Nei casi riportati, i pazienti hanno generalmente risposto al trattamento immunosoppressivo topico o sistemico e all'interruzione dell'inibitore della DPP4.

Se un paziente sviluppa vescicole o eruzioni cutanee mentre assume saxagliptin ed esiste il sospetto di pemfigoide bolloso, questo medicinale deve essere interrotto e deve essere rinviato dal dermatologo che deve valutarlo per la diagnosi e per un trattamento appropriato (vedi paragrafo 4.8)

Insufficienza cardiaca

L'esperienza nelle classi III-IV NYHA è ancora limitata. Nello studio SAVOR è stato osservato un piccolo incremento del tasso di ospedalizzazioni dovute a insufficienza cardiaca nei pazienti trattati con saxagliptin rispetto al placebo, anche se non è stata stabilita una relazione causale (vedere paragrafo 5.1). Ulteriori analisi non hanno indicato un effetto differenziale tra le classi NYHA. Bisogna prestare attenzione se Onglyza viene usato in pazienti con fattori di rischio noti per l'ospedalizzazione dovuta a insufficienza cardiaca, come un'anamnesi di insufficienza cardiaca o di

danno renale da moderato a grave. I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici dell'insufficienza cardiaca e devono segnalare immediatamente tali sintomi.

Artralgia

Nelle segnalazioni postmarketing relative agli inibitori della DDP4 è stato riportato dolore articolare, che può essere grave (vedere paragrafo 4.8). I pazienti hanno manifestato un sollievo dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento ed alcuni hanno manifestato una ripresa dei sintomi con la reintroduzione dello stesso o di un altro inibitore della DDP4. L'insorgenza dei sintomi a seguito dell'inizio della terapia farmacologica può essere rapida o può verificarsi dopo periodi di trattamento più prolungati. Se un paziente presenta grave dolore articolare, la prosecuzione della terapia farmacologica deve essere valutata individualmente.

Pazienti immunocompromessi

I pazienti immunocompromessi, come i pazienti che sono stati sottoposti a trapianto d'organo o i pazienti a cui è stata diagnosticata sindrome da immunodeficienza, non sono stati studiati nel programma clinico di Onglyza. Pertanto, il profilo di sicurezza e tollerabilità di saxagliptin in questi pazienti non è stato stabilito.

Uso con induttori potenti del CYP3A4

L'uso di induttori del CYP3A4 come carbamazepina, desametasone, fenobarbitale, fenitoina e rifampicina può ridurre l'effetto di abbassamento glicemico di Onglyza (vedere paragrafo 4.5).

Lattosio

Le compresse contengono lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I dati clinici descritti di seguito suggeriscono che il rischio di interazioni clinicamente significative con i medicinali in somministrazione concomitante è basso.

Il metabolismo di saxagliptin è mediato primariamente dal citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

La somministrazione concomitante di saxagliptin e induttori del CYP3A4/5, tranne rifampicina (come carbamazepina, desametasone, fenobarbitale e fenitoina) non è stata studiata e potrebbe portare ad una riduzione della concentrazione plasmatica di saxagliptin ed ad un aumento della concentrazione del suo metabolita principale. Il controllo glicemico deve essere valutato con cura quando saxagliptin è usato in concomitanza con un potente induttore del CYP3A4/5.

La somministrazione concomitante di saxagliptin con diltiazem, inibitore moderato del CYP3A4/5, ha aumentato la C_{max} e l'AUC di saxagliptin del 63% e di 2,1 volte, rispettivamente, e i valori corrispondenti dei metaboliti attivi sono diminuiti del 44% e del 34%, rispettivamente.

La somministrazione concomitante di saxagliptin con ketoconazolo, potente inibitore del CYP3A4/5, ha aumentato la C_{max} e l'AUC di saxagliptin del 62% e di 2,5 volte, rispettivamente, e i valori corrispondenti dei metaboliti attivi sono diminuiti del 95% e dell'88%, rispettivamente.

La somministrazione concomitante di saxagliptin con rifampicina, potente induttore del CYP3A4/5, ha ridotto la C_{max} e l'AUC di saxagliptin del 53% e del 76%, rispettivamente. L'esposizione del metabolita attivo e l'attività inibitrice plasmatica dei DPP4 oltre l'intervallo di dose non sono stati influenzati dalla rifampicina (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi *in vitro*, saxagliptin e il suo principale metabolita non inibiscono né il CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, né il 3A4, né inducono il CYP1A2, 2B6, 2C9 o 3A4. Negli studi condotti su soggetti sani, la farmacocinetica sia di saxagliptin che del suo principale metabolita non è

significativamente alterata da metformina, glibenclamide, pioglitazone, digossina, simvastatina, omeprazolo, antiacidi o famotidina. Inoltre, saxagliptin non altera significativamente la farmacocinetica di metformina, glibenclamide, pioglitazone, digossina, simvastatina, i componenti attivi di un contraccettivo orale combinato (etinilestradiolo e norgestimato), diltiazem o ketoconazolo.

Non sono stati studiati nello specifico gli effetti di fumo, dieta, prodotti a base di erbe e l'uso di alcol sulla farmacocinetica di saxagliptin.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di saxagliptin in donne in gravidanza non è stato studiato. Gli studi condotti su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva ad alte dosi (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Onglyza non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Non è noto se saxagliptin sia escreto nel latte materno. Studi sull'animale hanno mostrato l'escrezione di saxagliptin e/o del metabolita nel latte. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

L'effetto di saxagliptin sulla fertilità umana non è stato studiato. Sono stati osservati degli effetti sulla fertilità nel ratto maschio e femmina in seguito a somministrazione di dosaggi elevati che hanno prodotto segni evidenti di tossicità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Onglyza potrebbe alterare in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Quando si guida o si usano macchinari si deve tenere presente che in studi con saxagliptin sono stati segnalati capogiri. Inoltre, i pazienti devono essere messi al corrente del rischio di ipoglicemia quando Onglyza è usato in associazione con altri medicinali antidiabetici noti per causare ipoglicemia (ad esempio insulina, sulfaniluree).

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate negli studi controllati con placebo e riportate nel $\geq 5\%$ dei pazienti trattati con Onglyza 5 mg e più comunemente rispetto ai pazienti trattati con placebo sono le infezioni delle vie respiratorie superiori (7,7%), le infezioni al tratto urinario (6,8%) e cefalea (6,5%).

Sono stati condotti sei studi clinici di sicurezza ed efficacia in doppio cieco, controllati su 4.148 pazienti randomizzati con diabete di tipo 2, inclusi 3.021 pazienti trattati con Onglyza, per valutare gli effetti di saxagliptin sul controllo della glicemia. In studi clinici randomizzati, controllati, in doppio cieco (pre e post-marketing) sono stati trattati con Onglyza oltre 17.000 pazienti con diabete di tipo 2.

In un'analisi combinata, 1.681 pazienti con diabete di tipo 2 di cui 882 trattati con Onglyza 5mg, sono stati randomizzati in cinque studi clinici per valutare l'efficacia e la sicurezza in doppio cieco, controllati verso placebo. Questi studi sono stati condotti per valutare l'effetto di saxagliptin sul controllo della glicemia e l'incidenza complessiva degli eventi avversi nei pazienti trattati con saxagliptin 5 mg è risultata simile al placebo. L'interruzione della terapia a causa di eventi avversi è

stata più alta in pazienti trattati con saxagliptin 5 mg rispetto ai pazienti trattati con placebo (3,3% rispetto a 1,8%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nel $\geq 5\%$ dei pazienti trattati con saxagliptin 5 mg e più comunemente rispetto ai pazienti trattati con placebo o che sono state riportate nel $\geq 2\%$ dei pazienti trattati con saxagliptin 5 mg e $\geq 1\%$ più frequentemente rispetto al placebo ottenute dall'analisi combinata di cinque studi sul controllo della glicemia, più un ulteriore studio controllato verso principio attivo dell'associazione iniziale con metformina sono riportate nella Tabella 1.

Le reazioni avverse sono elencate secondo classificazione per organi e sistemi e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Frequenza di reazioni avverse secondo la classificazione per organi e sistemi, identificate dagli studi clinici e dall'esperienza post marketing

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza di reazioni avverse dal regime di trattamento				
	Reazioni avverse	Saxagliptin monoterapia	Saxagliptin con metformina ¹	Saxagliptin con una sulfanilurea (glibenclamide)	Saxagliptin con un tiazolidinedione
Infezioni ed infestazioni					
Infezioni delle vie respiratorie superiori	Comune	Comune	Comune	Comune	
Infezione del tratto urinario	Comune	Comune	Comune	Comune	
Gastroenterite	Comune	Comune	Comune	Comune	
Sinusite	Comune	Comune	Comune	Comune	
Nasofaringite		Comune ²			
Disturbi del sistema immunitario					
Reazioni di ipersensibilità ^{††}	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune	
Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico ^{††}	Raro	Raro	Raro	Raro	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione					
Ipoglicemia			Molto comune ³		
Dislipidemia			Non comune		
Ipertrigliceridemia			Non comune		
Patologie					

delsistema nervoso					
Capogiri	Comune				Comune
Cefalea	Comune	Comune	Comune	Comune	
Patologie gastrointestinali					
Dolore addominale [†]	Comune	Comune	Comune	Comune	
Diarrea ⁴	Comune	Comune	Comune	Comune	
Dispepsia		Comune			
Flatulenza					Comune
Gastrite		Comune			
Nausea [†]	Comune	Comune	Comune	Comune	
Vomito	Comune	Comune	Comune	Comune	
Pancreatite [†]	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune	
Stipsi	Non Nota	Non Nota	Non Nota	Non Nota	Non Nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					
Rash [†]	Comune	Comune	Comune		
Dermatite [†]	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune	
Prurito [†]	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune	
Orticaria [†]	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune	
Angioedema ^{†‡}	Raro	Raro	Raro	Raro	
Pemfigoide bolloso [†]	Non noto	Non noto	Non noto	Non noto	Non noto
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					
Artralgia*		Non comune			
Mialgia ⁵		Comune			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella					
Disfunzione erettile		Non comune			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione					
Stanchezza	Comune		Non comune		Comune
Edema periferico				Comune	

¹Inclusa saxagliptin in terapia di associazione con metformina e di associazione iniziale con metformina.

²Solamente nella terapia di associazione iniziale.

³Non ci sono differenze statisticamente significative rispetto al placebo. L'incidenza di ipoglicemia confermata è stata non comune per Onglyza 5 mg (0,8%) e placebo (0,7%).

⁴L'incidenza di diarrea è stata del 4,1% (36/882) nel gruppo saxagliptin 5 mg e del 6,1% (49/799) nel gruppo placebo.

⁵In terapia di associazione iniziale con metformina: mialgia è stata riportata come non comune.

[†]Reazioni avverse identificate durante la sorveglianza post-marketing.

[‡]Vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

*Riportata anche durante la sorveglianza postmarketing (vedere paragrafo 4.4)

Risultati dello studio SAVOR

Lo studio SAVOR ha coinvolto 8.240 pazienti trattati con Onglyza 5mg o 2,5 mg una volta al giorno e 8.173 pazienti trattati con placebo. L'incidenza complessiva delle reazioni avverse nei pazienti trattati con Onglyza in questo studio è risultata simile al placebo (72,5% vs. 72,2%, rispettivamente).

L'incidenza della pancreatite accertata è stata pari allo 0,3% sia nei pazienti trattati con Onglyza sia nei pazienti trattati con placebo nella popolazione intent-to-treat.

L'incidenza delle reazioni di ipersensibilità è stata pari all'1,1% sia nei pazienti trattati con Onglyza sia nei pazienti trattati con placebo.

L'incidenza complessiva delle segnalazioni di ipoglicemia (registrata nei diari giornalieri dei pazienti) è stata pari al 17,1% nei soggetti trattati con Onglyza e al 14,8% tra i pazienti trattati con placebo. La percentuale di soggetti che durante il trattamento, hanno riportato eventi di ipoglicemia maggiore (definita come un evento che ha richiesto assistenza da parte di un'altra persona) è stata più alta nel gruppo saxagliptin che nel gruppo placebo (2,1% e 1,6%, rispettivamente). L'aumentato rischio di ipoglicemia e di ipoglicemia maggiore osservato nel gruppo trattato con saxagliptin si è verificato soprattutto nei pazienti trattati con SU al basale e non in soggetti trattati al basale con insulina o metformina in monoterapia. L'aumentato rischio di ipoglicemia e di ipoglicemia maggiore è stato osservato soprattutto nei soggetti con A1C al basale <7%.

La riduzione della conta dei linfociti è stata riportata nello 0,5% dei pazienti trattati con Onglyza e nello 0,4% dei pazienti trattati con placebo.

L'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, si è verificata più frequentemente nel gruppo trattato con saxagliptin (3,5%) rispetto al placebo (2,8%), con significatività statistica nominale a favore del placebo [HR=1,27; (IC al 95% 1,07;1,51); P=0,007]. Vedere anche paragrafo 5.1.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipoglicemia

Le reazioni avverse di ipoglicemia sono basate su tutte le segnalazioni di ipoglicemia; non è stata richiesta una simultanea misurazione del glucosio.

Quando utilizzato come terapia di associazione aggiuntiva con metformina più sulfanilurea, l'incidenza complessiva di ipoglicemia riportata è stata del 10,1% per Onglyza 5 mg e 6,3% per il placebo.

Quando utilizzato in associazione con insulina (con o senza metformina), l'incidenza totale dell'ipoglicemia riportata è stata del 18,4% per Onglyza 5 mg e 19,9% per il placebo.

Esami diagnostici

Negli studi clinici, l'incidenza di eventi avversi di diagnostica era simile in pazienti trattati con saxagliptin 5 mg confrontata con pazienti trattati con placebo. È stata osservata una lieve riduzione nella conta totale dei linfociti. Da una conta basale media totale di linfociti pari a circa 2.200 cellule/ μ l, è stata osservata, tramite un'analisi combinata vs placebo, una diminuzione media di approssimativamente 100 cellule/ μ l in comparazione al placebo. La media della conta linfocitaria totale rimaneva stabile con una dose giornaliera protratta fino a 102 settimane. La diminuzione della conta linfocitaria non era associata a reazioni avverse clinicamente rilevanti. Non è nota la rilevanza clinica di questa diminuzione nella conta linfocitaria relativa al placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Onglyza non ha effetti clinici significativi sull'intervallo QTc o sulla frequenza cardiaca a dosi orali fino a 400 mg al giorno per due settimane (80 volte la dose raccomandata). In caso di sovradosaggio, deve essere iniziato un trattamento di supporto appropriato in base alla condizione clinica del paziente.

Saxagliptin e il suo principale metabolita possono essere rimossi attraverso emodialisi (23% della dose in oltre 4 ore).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete. Inibitori della dipeptidil peptidasi4 (DPP4), Codice ATC: A10BH03

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Saxagliptin è un inibitore molto potente (K_i : 1,3 nM), selettivo, reversibile e competitivo della DPP4. Nei pazienti con diabete di tipo 2, la somministrazione di saxagliptin porta ad una inibizione dell'attività dell'enzima DPP4 per un periodo di 24 ore. In seguito ad un carico orale di glucosio, questo inibitore della DPP4 promuove un incremento di 2-3 volte nei livelli di ormoni incretine attive circolanti, incluso il peptide-1 simil-glucagone (GLP-1) e il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP), diminuendo le concentrazioni di glucagone e aumentando la responsività delle cellule beta glucosio-dipendenti, portando ad un innalzamento delle concentrazioni di insulina e del peptide C. L'aumento dell'insulina dalle cellule beta pancreatiche e la diminuzione del glucagone dalle cellule alfa pancreatiche sono state associate ad un abbassamento delle concentrazioni di glucosio a digiuno e ad una riduzione delle oscillazioni di glucosio successive ad un carico orale di glucosio o ad un pasto. Saxagliptin aumenta il controllo glicemico attraverso una riduzione delle concentrazioni di glucosio a digiuno e postprandiale nei pazienti con diabete di tipo 2.

Efficacia e sicurezza clinica

In studi clinici randomizzati, controllati, in doppio cieco (pre e post-marketing) sono stati trattati con saxagliptin oltre 17.000 pazienti con diabete di tipo 2.

Controllo della glicemia

Sono stati condotti sei studi clinici di sicurezza ed efficacia in doppio cieco, controllati su 4.148 pazienti con diabete di tipo 2 randomizzati, inclusi 3.021 pazienti trattati con saxagliptin, per valutare gli effetti di Onglyza sul controllo della glicemia. Il trattamento con saxagliptin 5 mg una volta al giorno ha prodotto miglioramenti clinicamente rilevanti e statisticamente significativi nell'emoglobina A1c (HbA1c), nel glucosio plasmatico a digiuno (FPG) e nel glucosio postprandiale (PPG) in confronto a placebo in monoterapia, in associazione con metformina (terapia iniziale o in associazione), in associazione con una sulfanilurea, e in associazione con un tiazolidinedione (vedere Tabella 2). Non è stato rilevato nessun apparente cambio di peso associato a saxagliptin. La riduzione della HbA1c è stata osservata in tutti i sottogruppi, inclusi quelli relativi a sesso, età, razza e indice di massa corporea (BMI) e una più alta HbA1c al basale è stata associata con una maggiore variazione media corretta rispetto al basale con saxagliptin.

Saxagliptin come monoterapia

Sono stati condotti due studi in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di 24 settimane, per valutare l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin in monoterapia nei pazienti con diabete di tipo 2. In entrambi gli studi, il trattamento una volta al giorno con saxagliptin ha fornito un miglioramento significativo della HbA1c (vedere Tabella 2). I risultati di questi studi sono stati confermati con due successivi studi regionali (Asiatici) di 24 settimane in monoterapia comparando saxagliptin 5 mg con il placebo.

Saxagliptin in terapia di associazione aggiuntiva (add on) con metformina

E' stato condotto uno studio di associazione aggiuntiva con metformina controllato con placebo della durata di 24 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin in associazione con metformina nei pazienti con un inadeguato controllo glicemico (HbA1c 7-10%) con la sola metformina. Saxagliptin (n=186) ha mostrato un miglioramento significativo di HbA1c, FPG e PPG verso placebo (n=175). I miglioramenti di HbA1c, PPG, e FPG in seguito al trattamento con

saxagliptin 5 mg più metformina sono stati confermati fino alla Settimana 102. La variazione della HbA1c conseguita con saxagliptin 5 mg più metformina (n=31) confrontata a placebo più metformina (n=15) è stata di -0,8% alla Settimana 102.

Saxagliptin in terapia di associazione aggiuntiva (add on) con metformina comparata con SU in terapia di associazione aggiuntiva (add on) con metformina

È stato condotto uno studio della durata di 52 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin 5 mg in associazione con metformina (428 pazienti) rispetto a sulfanilurea (glipizide, 5 mg titolata fino a 20 mg secondo necessità, dose media 15 mg) in associazione con metformina (430 pazienti) in 858 pazienti con controllo glicemico inadeguato (HbA1c 6,5%-10%) con la sola metformina. La dose media di metformina è stata di circa 1900 mg in ogni gruppo di trattamento. Dopo 52 settimane, i gruppi trattati con saxagliptin e glipizide hanno presentato riduzioni medie simili rispetto al basale per HbA1c nell'analisi per-protocol (rispettivamente -0,7% vs -0,8%, valore medio basale di HbA1c pari al 7,5% in entrambi i gruppi). L'analisi intent-to-treat ha mostrato risultati in linea. La riduzione in FPG è stata leggermente minore nel gruppo saxagliptin e ci sono state più interruzioni (3,5% vs 1,2%) a causa della mancanza di efficacia basata sui criteri FPG durante le prime 24 settimane dello studio. Nel gruppo trattato con saxagliptin si è osservata anche una percentuale di pazienti con ipoglicemia significativamente inferiore rispetto al gruppo trattato con glipizide, 3% (19 eventi in 13 soggetti) contro 36,3% (750 eventi in 156 pazienti). I pazienti trattati con saxagliptin hanno mostrato una diminuzione significativa nel peso corporeo rispetto al basale, mentre i pazienti che hanno ricevuto glipizide hanno riportato un aumento di peso (-1,1 vs +1,1 kg).

Saxagliptin in terapia di associazione aggiuntiva (add on) con metformina comparata con sitagliptin in terapia di associazione aggiuntiva (add on) con metformina

È stato condotto uno studio della durata di 18 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin 5 mg in associazione con metformina (403 pazienti), rispetto a sitagliptin 100 mg in associazione con metformina (398 pazienti) in 801 pazienti con inadeguato controllo glicemico con la sola metformina. Dopo 18 settimane, saxagliptin ha mostrato una non-inferiorità verso sitagliptin nella riduzione media rispetto al basale per HbA1c nell'analisi per protocol e nell'intero set di analisi sviluppate. Le riduzioni rispetto al basale di HbA1c nell'analisi primaria per-protocol sono state rispettivamente, per saxagliptin e sitagliptin, di -0,5% (media e mediana) e -0,6% (media e mediana). Nell'analisi completa di conferma, le riduzioni medie sono state, rispettivamente per saxagliptin e sitagliptin, di -0,4% e -0,6%, con riduzioni mediane di -0,5% in entrambi i gruppi.

Saxagliptin in associazione con metformina come terapia iniziale

E' stato condotto uno studio di 24 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin 5 mg in associazione con metformina come terapia iniziale nei pazienti naïve con inadeguato controllo glicemico (HbA1c 8-12%). Saxagliptin 5 mg più metformina (n=306) come terapia iniziale di associazione ha promosso un miglioramento significativo della HbA1c, FPG e PPG comparato con saxagliptin da solo (n=317) o metformina da sola (n=313) come terapia iniziale. Sono state osservate riduzioni di HbA1c dal basale alla Settimana 24 in tutti i sottogruppi valutati definiti da HbA1c basale, con una riduzione maggiore osservata in pazienti con basale HbA1c $\geq 10\%$ (vedere Tabella 2). I miglioramenti di HbA1c, PPG e FPG in seguito a terapia con saxagliptin 5 mg più metformina sono stati confermati fino alla Settimana 76. La variazione della HbA1c conseguita con saxagliptin 5 mg più metformina (n=177) confrontata a metformina più placebo (n=147) è stata di -0,5% alla Settimana 76.

Saxagliptin in terapia di associazione aggiuntiva (add on) con glibenclamide

È stato condotto uno studio di associazione controllato con placebo della durata di 24 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin in associazione con glibenclamide nei pazienti con inadeguato controllo glicemico all'arruolamento (HbA1c 7,5-10%) con una dose submassimale di glibenclamide da sola. Saxagliptin in associazione con una dose intermedia fissa di una sulfanilurea (glibenclamide 7,5 mg) è stata confrontata con la titolazione alla più alta dose di glibenclamide (in circa il 92% dei pazienti nel gruppo trattato con placebo più glibenclamide il trattamento è stato titolato fino alla dose totale giornaliera di 15 mg). Saxagliptin (n=250) ha determinato un miglioramento significativo di HbA1c, FPG e PPG rispetto alla titolazione di glibenclamide (n=264) fino alla dose più alta. I miglioramenti di HbA1c e PPG in seguito al trattamento con saxagliptin 5 mg

sono stati confermati fino alla Settimana 76. La variazione della HbA1c conseguita con saxagliptin 5 mg (n=56) confrontata con glibenclamide titolato alla più alta dose più placebo (n=27) è stata di -0,7% alla Settimana 76.

Saxagliptin in terapia di associazione aggiuntiva (add-on) con insulina (con o senza metformina)

Un totale di 455 pazienti con diabete tipo 2 hanno partecipato ad uno studio di 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin in associazione con una dose fissa di insulina (media al basale: 54,2 Unità) in pazienti con un controllo glicemico inadeguato (HbA1c $\geq 7,5\%$ e $\leq 11\%$) su insulina da sola (n=141) o su insulina in associazione a una dose fissa di metformina (n=314). Saxagliptin 5 mg in associazione aggiuntiva a insulina con o senza metformina ha determinato un miglioramento significativo di HbA1c e PPG rispetto al placebo in associazione con insulina con o senza metformina, dopo 24 settimane. Riduzioni simili di HbA1c, rispetto al placebo, sono state ottenute per i pazienti che hanno ricevuto saxagliptin 5mg in associazione aggiuntiva indipendentemente dall'utilizzo di metformina (-0,4% per entrambi i sottogruppi).

Alla settimana 52 sono stati confermati miglioramenti rispetto alla HbA1c basale nel gruppo saxagliptin in associazione aggiuntiva con insulina rispetto al gruppo placebo in associazione aggiuntiva con insulina con o senza metformina. La variazione di HbA1c per il gruppo saxagliptin (n=244) rispetto al gruppo placebo (n=124) è stata di -0,4%, alla Settimana 52.

Saxagliptin in terapia di associazione aggiuntiva (add on) con tiazolidinedione

È stato condotto uno studio controllato con placebo della durata di 24 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin in associazione con un tiazolidinedione (TZD) in pazienti con inadeguato controllo glicemico (HbA1c 7-10,5%) con TZD da solo. Saxagliptin (n=183) ha determinato un miglioramento significativo di HbA1c, FPG e PPG rispetto al placebo (n=180). I miglioramenti di HbA1c, PPG e FPG in seguito al trattamento con saxagliptin 5 mg sono stati confermati fino alla Settimana 76. La variazione della HbA1c conseguita con saxagliptin 5 mg (n=82) confrontata con TZD più placebo (n=53) è stata di -0,9% alla Settimana 76.

Saxagliptin in terapia di associazione aggiuntiva (add-on) con metformina e sulfonilurea

Un totale di 257 pazienti con diabete di tipo 2 ha partecipato ad uno studio clinico randomizzato di 24 settimane, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin (5 mg una volta al giorno) in associazione con metformina e sulfonilurea (SU) in pazienti con un controllo glicemico inadeguato (HbA1c $\geq 7\%$ e $\leq 10\%$). Saxagliptin (n = 127) ha determinato miglioramenti significativi di HbA1c e PPG rispetto al placebo (n = 128). La variazione di HbA1c per saxagliptin rispetto al placebo è stata di -0,7% alla Settimana 24.

Saxagliptin in terapia di associazione aggiuntiva (add on) con dapagliflozin + metformina

Uno studio di 24 settimane randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato in pazienti con diabete mellito di tipo 2 ha confrontato saxagliptin 5 mg con placebo come terapia aggiuntiva in individui con HbA1c 7-10,5% trattati con dapagliflozin (inibitori SGLT2) e metformina. I pazienti che avevano completato il periodo iniziale dello studio di 24 settimane erano eleggibili per entrare nell'estensione dello studio controllato a lungo termine di 28 settimane (52 settimane).

Gli individui trattati con saxagliptin in aggiunta a dapagliflozin e metformina (n=153) hanno raggiunto riduzioni maggiori di HbA1c, statisticamente significative ($p < 0.0001$), rispetto al gruppo trattato con placebo in aggiunta a dapagliflozin + metformina (n=162) alla Settimana 24 (vedere Tabella 2). L'effetto sull'HbA1c osservato alla Settimana 24 è stato mantenuto alla Settimana 52. Il profilo di sicurezza di saxagliptin in aggiunta a dapagliflozin + metformina nel periodo di trattamento a lungo termine era in linea con quello osservato nel periodo di trattamento di 24 settimane in questo studio e nello studio in cui saxagliptin e dapagliflozin sono stati somministrati in concomitanza come terapia di associazione aggiuntiva ai pazienti trattati con metformina (descritto sotto).

Percentuale di pazienti che hanno ottenuto un HbA1c < 7%

La percentuale di pazienti che hanno ottenuto una HbA1c < 7% alla Settimana 24 era più alta nel gruppo saxagliptin 5 mg + dapagliflozin + metformina 35,3% (95% CI [28,2, 42,4]) in confronto al gruppo placebo + dapagliflozin + metformina 23,1% (95% CI [16,9, 29,3]). L'effetto sulla HbA1c osservato alla Settimana 24 è stato mantenuto alla Settimana 52.

Tabella 2 Principali risultati di efficacia di Onglyza 5 mg/die in studi in monoterapia controllati con placebo e in studi in terapia di associazione

	Media basale HbA1c (%)	Variazione media ² dal basale HbA1c (%) alla Settimana 24	Variazione media corretta-placebo in HbA1c (%) alla Settimana 24 (95% CI)
STUDI IN MONOTERAPIA			
• Studio CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9; -0,4) ³
• Studio CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (mattino)	-0,4 (-0,7; -0,1) ⁴
(n=70)	7,9	-0,6 (sera)	-0,4 (-0,6; -0,1) ⁵
STUDI IN TERAPIA DI ASSOCIAZIONE			
• Studio CV181014: associazione con metformina (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) ³
• Studio CV181040: associazione con SU ¹ (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9; -0,6) ³
• Studio D1680L00006: associazione con metformina più SU (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9; -0,5) ³
• Studio CV181013: associazione con TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8; -0,4) ³
• Studio CV181039: associazione iniziale con metformina ⁶			
Popolazione totale (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) ⁷
Basale HbA1c ≥10% strato (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) ⁸
• Studio CV181168: aggiunta sequenziale a dapaglifozin + metformina	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5; -0,2) ⁹
• Studio CV181057: associazione con insulina (+/- metformina)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) ³
Popolazione totale (n=300)			

n= Pazienti randomizzati (analisi efficacia primaria, analisi intention-to-treat) con dati disponibili.

¹ Il gruppo placebo ha avuto una titolazione di glibenclamide da 7,5 a 15 mg sulla dose totale giornaliera.

² Modifica media dal basale aggiustata per il valore basale (ANCOVA).

³ p<0,0001 comparato a placebo.

⁴ p=0,0059 comparato a placebo.

⁵ p=0,0157 comparato a placebo.

⁶ Metformina è stata titolata da 500 a 2000 mg pro die di dose tollerata.

⁷ Modifica media HbA1c è la differenza tra i gruppi saxagliptin+metformina e metformina sola (p<0,0001).

⁸ Modifica media HbA1c è la differenza tra i gruppi saxagliptin+metformina e metformina sola.

⁹ Variazione media della HbA1c è la differenza tra i gruppi saxagliptin + dapaglifozin + metformina e dapaglifozin+metformina (p<0,0001)

Saxagliptin e dapagliflozin in terapia di associazione aggiuntiva (add on) con metformina

Un totale di 534 pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 e con controllo glicemico inadeguato con metformina in monoterapia (HbA1c 8% - 12%) hanno partecipato a questo studio clinico della durata di 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso farmaco attivo, volto a confrontare la combinazione di saxagliptin e dapaglifozin in associazione a metformina *versus* saxagliptin o dapaglifozin in associazione a metformina.

I pazienti sono stati randomizzati a uno dei tre gruppi di trattamento in doppio cieco per ricevere saxagliptin 5 mg e dapagliflozin 10 mg in associazione a metformina, saxagliptin 5 mg e placebo in associazione a metformina, o dapagliflozin 10 mg e placebo in associazione a metformina.

Il gruppo di trattamento con saxagliptin e dapagliflozin ha ottenuto riduzioni significativamente maggiori dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c) rispetto al gruppo trattato con saxagliptin o al gruppo trattato con dapagliflozin a 24 settimane (vedere tabella 3).

Tabella 3 Livelli di HbA1c alla settimana 24 nello studio clinico controllato verso farmaco attivo, che ha confrontato l'associazione di saxagliptin e dapagliflozin con metformina versus saxagliptin o dapagliflozin in associazione a metformina

Parametro relativo all'efficacia	Saxagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformina N=179 ⁰	Saxagliptin 5 mg + metformina N=176 ⁰	Dapagliflozin 10 mg + metformina N=179 ⁰
HbA1c (%) alla settimana 24¹			
Basale (media)	8,93	9,03	8,87
Variazione rispetto al basale (media aggiustata ²) (Intervallo di confidenza [IC] 95 %)	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Differenza rispetto a saxagliptin + metformina (media aggiustata ²) (IC 95 %)	-0,59 ⁰ (-0,81; -0,37)	-	-
Differenza rispetto a dapagliflozin + metformina (media aggiustata ²) (IC 95 %)	-0,27 ⁰ (-0,48; -0,05)	-	-

¹LRM = misure ripetute longitudinali (usando valori registrati prima della terapia di salvataggio).

²Pazienti randomizzati e trattati con una valutazione di efficacia al basale e almeno 1 valutazione successiva al basale.

³Metodo dei minimi quadrati aggiustato per il valore basale.

⁴Valore di p <0,0001.

⁵Valore di p=0,0166.

Percentuale dei pazienti che hanno ottenuto HbA1c < 7 %

Una percentuale corrispondente al 41,4% (95% CI [34,5, 48,2]) dei pazienti nel gruppo trattato con l'associazione di saxagliptin e dapagliflozin, ha ottenuto livelli di HbA1c inferiori al 7%, in confronto al 18,3 % (IC 95% [13,0-23,5]) dei pazienti nel gruppo trattato con saxagliptin e al 22,2% (IC 95% [16,1-28,3]) dei pazienti nel gruppo trattato con dapagliflozin.

Pazienti con danno renale

E' stato condotto uno studio di 12 settimane, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l'effetto del trattamento di saxagliptin 2,5 mg una volta al giorno rispetto a placebo in 170 pazienti (85 pazienti con saxagliptin e 85 con placebo) con diabete di tipo 2 (HbA1c 7,0-11%) e danno renale (moderato [n=90]; grave [n=41]; o ESRD [n=39]). In questo studio, il 98,2% dei pazienti ha ricevuto altri trattamenti antiiperglicemici (il 75,3% insulina e il 31,2% antiiperglicemici orali; alcuni ricevevano entrambi). Saxagliptin ha diminuito significativamente l'HbA1c rispetto a placebo; la variazione di HbA1c con saxagliptin è stata di -0,9% alla Settimana 12 (variazione della HbA1c di -0,4% con il placebo). Miglioramenti nella HbA1c in seguito a trattamento con saxagliptin 2,5 mg sono stati mantenuti fino alla Settimana 52, comunque il numero dei pazienti che hanno completato le 52 settimane senza modifiche agli altri trattamenti antiiperglicemici è stata bassa (26 soggetti nel gruppo saxagliptin verso 34 soggetti nel gruppo placebo). L'incidenza di eventi

ipoglicemici confermati è stata un po' più alta nel gruppo saxagliptin (9,4%) rispetto al gruppo placebo (4,7%) sebbene il numero di soggetti con qualsiasi evento ipoglicemico non differi tra i due gruppi di trattamento. Non c'è stato alcun evento avverso sulla funzionalità renale come determinato dal tasso di filtrazione glomerulare o dalla CrCL alla Settimana 12 e alla Settimana 52.

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

SAVOR è uno studio di esito cardiovascolare condotto in 16.492 pazienti con HbA1c $\geq 6,5\%$ e $< 12\%$ (12.959 con patologie cardiovascolari confermate; 3.533 solo con fattori di rischio multipli) che sono stati randomizzati per ricevere saxagliptin (n=8.280) o placebo (n=8.212) aggiunti agli standard locali di cura per i fattori di rischio HbA1c e cardiovascolari. La popolazione dello studio includeva soggetti di età ≥ 65 anni (n=8.561) e ≥ 75 anni (n=2.330), con danno renale normale o lieve (n=13.916), moderato (n=2.240) o grave (n=336).

L'endpoint primario di sicurezza (non inferiorità) ed efficacia (superiorità) è stato un endpoint combinato costituito dal tempo per la comparsa per la prima volta di uno qualsiasi dei seguenti eventi avversi maggiori cardiovascolari (MACE): morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus ischemico non fatale.

Dopo un follow up medio di 2 anni, lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario di sicurezza dimostrando che saxagliptin non aumenta il rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2 rispetto al placebo quando somministrato in aggiunta alla terapia preesistente.

Non è stato osservato alcun beneficio per i MACE o per mortalità per qualunque causa.

Tabella 4 Endpoint clinici primari e secondari per gruppo di trattamento nello studio SAVOR*

Endpoint	Saxagliptin (n=8.280)		Placebo (n=8.212)		Hazard Ratio (IC al 95%) [†]
	Soggetti con eventi n (%)	Eventi per 100 pazienti-anni	Soggetti con eventi n (%)	Eventi per 100 pazienti-anni	
Endpoint primario combinato: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89; 1,12) ^{‡,§,#}
Endpoint secondario combinato: MACE plus	1.059 (12,8)	6,72	1.034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11) [¶]
Mortalità per qualunque causa	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27) [¶]

* Popolazione intent-to-treat.

[†] Hazard ratio corretto per la categoria funzionalità renale basale e la categoria per il rischio CVD.

[‡] p<0,001 per la non inferiorità (basata su HR <1,3) rispetto al placebo.

[§] p=0,99 per la superiorità (basata su HR <1,0) rispetto al placebo.

[#] gli eventi accumulati costantemente nel tempo e il numero di eventi per Onglyza e placebo non sono variati particolarmente nel tempo.

[¶] significatività non valutata.

Una componente dell'endpoint secondario combinato, ovvero, l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, si è verificata più frequentemente nel gruppo trattato con saxagliptin (3,5%) rispetto al placebo (2,8%), con significatività statistica nominale a favore del placebo [HR=1,27; (IC al 95% 1,07;1,51); P=0,007]. Fattori clinicamente rilevanti predittivi di un aumento del rischio relativo con saxagliptin non possono essere identificati con sicurezza. I soggetti ad alto rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, indipendentemente dal trattamento assegnato, possono essere identificati conoscendo i fattori di rischio per insufficienza cardiaca come un'anamnesi positiva per l'insufficienza cardiaca o funzione renale ridotta al basale.

Tuttavia, i soggetti in trattamento con saxagliptin con anamnesi positiva per l'insufficienza cardiaca o danno renale al basale, non hanno avuto un aumento del rischio rispetto al placebo per gli endpoint primari o secondari combinati o per mortalità per qualunque causa.

Un altro endpoint secondario, mortalità per qualunque causa, si è verificato con una frequenza del 5,1% nel gruppo trattato con saxagliptin e con una frequenza del 4,6% nel gruppo trattato con placebo (vedere Tabella 4). Le morti cardiovascolari sono risultate bilanciate nei gruppi di trattamento. È stato osservato uno squilibrio numerico nelle morti non cardiovascolari, con un numero di eventi maggiore per saxagliptin (1,8%) rispetto al placebo (1,4%) [HR: 1,27 (IC 95% 1,00;1,62); P= 0,051].

In un'analisi esplorativa A1C è risultato essere più basso con saxagliptin rispetto a placebo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Onglyza in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del diabete mellito tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Popolazione anziana

Nel sottogruppo di pazienti sopra i 65 e sopra i 75 anni di età dello studio SAVOR, l'efficacia e la sicurezza sono state paragonabili a quelle della popolazione totale dello studio.

GENERATION è uno studio di 52 settimane sul controllo della glicemia, condotto in 720 pazienti anziani, l'età media era di 72,6 anni; 433 soggetti (60,1%) avevano <75 anni di età e 287 soggetti (39,9%) avevano ≥ 75 anni di età. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che raggiungevano un valore di HbA1c <7% senza ipoglicemia confermata o grave. Non sono emerse differenze nella percentuale di responder: 37,9% (saxagliptin) e 38,2% (glimepiride) hanno raggiunto l'endpoint primario. Una percentuale più bassa di pazienti nel gruppo saxagliptin (44,7%) ha raggiunto un valore di HbA1c target del 7,0% rispetto al gruppo glimepiride (54,7%). Una percentuale più bassa di pazienti nel gruppo saxagliptin (1,1%) ha avuto un evento ipoglicemico confermato o grave, rispetto al gruppo glimepiride (15,3%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di saxagliptin e del suo principale metabolita è risultata simile nei soggetti sani e nei pazienti con diabete di tipo 2.

Assorbimento

Saxagliptin è stato rapidamente assorbito dopo somministrazione orale a digiuno, con una concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di saxagliptin e del suo principale metabolita raggiunta entro rispettivamente 2 e 4 ore (T_{max}). I valori di C_{max} e AUC di saxagliptin e del suo principale metabolita aumentavano proporzionalmente all'aumentare della dose di saxagliptin, e questa proporzionalità nella dose è stata osservata alla dose massima di 400 mg. In seguito alla somministrazione orale di una dose di 5 mg di saxagliptin in soggetti sani, i valori plasmatici medi di AUC per saxagliptin e del suo principale metabolita sono stati, rispettivamente, di 78 ng·h/ml e 214 ng·h/ml. I valori delle corrispondenti concentrazioni plasmatiche di C_{max} erano, rispettivamente, di 24 ng/ml e 47 ng/ml. I coefficienti di variazione tra soggetti per la C_{max} e l'AUC di saxagliptin sono stati inferiori al 12%.

L'inibizione dell'attività plasmatica dei DPP4 con saxagliptin, per almeno 24 ore dalla somministrazione orale, è dovuta all'elevata potenza, all'alta affinità, e al prolungato legame al sito attivo.

Interazioni con il cibo

Il cibo ha un effetto relativamente modesto sulla farmacocinetica di saxagliptin nei soggetti sani. La somministrazione di un alimento (ad alto contenuto di grassi) non modifica la C_{max} di saxagliptin e aumenta del 27% l'AUC in confronto ad uno stato di digiuno. Il tempo necessario a saxagliptin per raggiungere la C_{max} (T_{max}) è aumentato di circa 0,5 ore con il cibo in confronto allo stato di digiuno. Questi cambiamenti non sono considerati clinicamente significativi.

Distribuzione

Il legame *in vitro* di saxagliptin e del suo principale metabolita con le proteine nel siero umano è trascurabile. Quindi, non ci si aspetta che le modifiche dei livelli delle proteine ematiche nelle diverse condizioni di malattia (es. danno renale o danno epatico) alterino la disponibilità di saxagliptin.

Biotrasformazione

La biotrasformazione di saxagliptin è mediata principalmente dal citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Il principale metabolita di saxagliptin è anch'esso un inibitore DPP4 selettivo, reversibile, competitivo, con una potenza dimezzata rispetto a saxagliptin.

Eliminazione

I valori di emivita plasmatica medi terminali ($t_{1/2}$) di saxagliptin e del suo principale metabolita sono rispettivamente 2,5 ore e 3,1 ore, e il valore medio plasmatico di $t_{1/2}$ per l'inibizione della DPP4 è stata di 26,9 ore. Saxagliptin viene eliminata sia per via renale che per via epatica. In seguito alla dose singola di 50 mg di ^{14}C -saxagliptin, il 24%, 36% e 75% della dose sono stati escreti nelle urine, rispettivamente, come saxagliptin, come il suo principale metabolita, e come radioattività totale. La media della clearance renale di saxagliptin (~230 ml/min) è risultata superiore rispetto alla velocità media di filtrazione glomerulare stimata (~120 ml/min), suggerendo una qualche escrezione renale attiva. Per il principale metabolita, i valori di clearance renale erano confrontabili con il tasso di filtrazione glomerulare stimato. Un totale pari al 22% della radioattività somministrata è stato ritrovato nelle feci rappresentando la frazione della dose di saxagliptin escreta nella bile e/o del farmaco non assorbito dal tratto gastrointestinale.

Linearità

La C_{\max} e l'AUC di saxagliptin e del suo principale metabolita sono aumentati proporzionalmente alla dose di saxagliptin. Non è stato osservato nessun apprezzabile accumulo né di saxagliptin né del suo principale metabolita con la dose giornaliera ripetuta ad ogni livello di dose. Non sono stati osservati né dose né tempo-dipendenza nella clearance della saxagliptin e del suo principale metabolita nel corso dei 14 giorni di somministrazione di una dose singola giornaliera di saxagliptin in un intervallo di dosaggio da 2,5 mg a 400 mg.

Popolazioni speciali

Danno renale

È stato condotto uno studio a dose singola in aperto per valutare la farmacocinetica di una dose orale di 10 mg di saxagliptin in soggetti con differenti gradi di danno renale cronico rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Lo studio ha incluso pazienti con danno renale, classificato, sulla base della clearance della creatinina come lieve (circa GFR da ≥ 45 a < 90 mL/min), moderato (circa GFR da ≥ 30 a < 45 mL/min) o grave (circa GFR < 30 mL/min), inclusi pazienti con ESRD in emodialisi.

Il grado di danno renale non ha toccato la C_{\max} di saxagliptin o del suo principale metabolita. Nei soggetti con danno renale lieve, i valori medi di AUC di saxagliptin e del suo principale metabolita sono stati rispettivamente 1,2 e 1,7 volte maggiori, rispetto ai valori medi di AUC nei soggetti con funzionalità renale normale. Dato che aumenti di questa grandezza non sono clinicamente rilevanti, non è raccomandato un aggiustamento della dose nei pazienti con danno renale lieve. In soggetti con danno renale moderato o grave o in soggetti con ESRD in emodialisi, i valori di AUC di saxagliptin e del suo principale metabolita sono stati rispettivamente fino a 2,1 e 4,5 volte maggiori, rispetto ai valori di AUC nei soggetti con funzionalità renale normale.

Danno epatico

In soggetti con danno epatico lieve (Classe Child-Pugh A), moderato (Classe Child-Pugh B) o grave (Classe Child-Pugh C), l'esposizione a saxagliptin è stata rispettivamente 1,1, 1,4 e 1,8 volte maggiore e l'esposizione a BMS-510849 è stata, rispettivamente, 22%, 7% e 33% più bassa rispetto a quella osservata in soggetti sani.

Anziani (≥ 65 anni)

I pazienti anziani (65-80 anni) hanno mostrato un aumento di circa il 60% dell'AUC di saxagliptin in confronto ai pazienti giovani (18-40 anni). Questo non è considerato clinicamente significativo, pertanto, non è raccomandato un adattamento del dosaggio di Onglyza sulla base della sola età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Saxagliptin nella scimmia cynomolgus ha prodotto lesioni cutanee reversibili (croste, ulcerazioni e necrosi) alle estremità (coda, dita, scroto e/o naso) a dosi ≥ 3 mg/kg/die. La dose senza effetto (NOEL) per le lesioni è 1 e 2 volte l'esposizione umana, rispettivamente, a saxagliptin e al principale metabolita, alla dose raccomandata umana di 5 mg/die (RHD).

La rilevanza clinica delle lesioni cutanee non è nota, comunque non sono state osservate correlazioni cliniche tra le lesioni cutanee nelle scimmie e gli studi clinici condotti nell'uomo con saxagliptin.

Osservazioni correlate al sistema immunitario di minima, non progressiva, iperplasia linfoide nella milza, nei linfonodi e nel midollo osseo senza conseguenze sono state riportate in tutte le specie ad esposizioni 7 volte l'RHD.

Saxagliptin causa tossicità gastrointestinale nei cani, con la comparsa di sangue/muco nelle feci ed enteropatia alle dosi più alte con una NOEL pari a 4 e 2 volte l'esposizione umana per saxagliptin ed il principale metabolita, rispettivamente, all'RHD.

Saxagliptin non è risultato genotossico in una serie di studi convenzionali di genotossicità *in vitro* ed *in vivo*. Non è stato osservato alcun potenziale cancerogeno nei due anni di prove carcinogeniche sui topi e ratti.

Sono stati osservati effetti sulla fertilità nei maschi e nelle femmine di ratto alle alte dosi che hanno prodotto segni di palese tossicità. Saxagliptin non è risultata teratogena a nessuna dose valutata in ratti e conigli. A dosi elevate nei ratti, saxagliptin ha causato una riduzione dell'ossificazione (un ritardo dello sviluppo) del bacino fetale e diminuito peso corporeo fetale (in presenza di tossicità materna), con un NOEL 303 e 30 volte l'esposizione umana per saxagliptin ed il principale metabolita, rispettivamente, alla RDH. Nei conigli, l'effetto di saxagliptin è stato limitato a variazioni scheletriche minori osservate solo a dosi tossiche per la madre (NOEL 158 e 224 volte superiore all'esposizione umana per saxagliptin ed il principale metabolita, rispettivamente, alla RHD). In uno studio di sviluppo pre- e postnatale nei ratti, saxagliptin ha causato una diminuzione del peso dei cuccioli a dosi tossiche per la madre, con NOEL 488 e 45 volte l'esposizione umana per saxagliptin ed il principale metabolita, rispettivamente, alla RHD. Gli effetti sul peso corporeo postnatale della prole sono stati rilevati fino al giorno 92 e fino al 120, rispettivamente, in maschi e femmine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa, microcristallina (E460i)
Croscarmellosa sodica (E468)
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Onglyza 2,5 mg compresse rivestite con film

Polivinil alcol
Macrogol 3350
Titanio diossido (E171)
Talco (E553b)

Ossido di ferro giallo (E172)

Onglyza 5 mg compresse rivestite con film

Polivinil alcol

Macrogol 3350

Titanio diossido (E171)

Talco (E553b)

Ossido di ferro rosso (E172)

Inchiostro di stampa

Gommalacca

Lacca indigotina carmine alluminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Alu/Alu.

Onglyza 2,5 mg compresse rivestite con film

Confezioni da 14, 28, e 98 compresse rivestite con film in blister non perforati calendarizzati.

Confezioni da 30x1 e 90x1 compresse rivestite con film in blister monodose perforati.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Onglyza 5 mg compresse rivestite con film

Confezioni da 14, 28, 56 e 98 compresse rivestite con film in blister non perforati.

Confezioni da 14, 28, 56 e 98 compresse rivestite con film in blister non perforati calendarizzati.

Confezioni da 30x1 e 90x1 compresse rivestite con film in blister monodose perforati.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Onglyza 2,5 mg compresse rivestite con film

EU/1/09/545/01114 compresse rivestite con film (blister con calendario)
EU/1/09/545/012 28 compresse rivestite con film (blister con calendario)
EU/1/09/545/013 98 compresse rivestite con film (blister con calendario)
EU/1/09/545/014 30x1 (dose unitaria) compresse rivestite con film
EU/1/09/545/015 90x1 (dose unitaria) compresse rivestite con film

Onglyza 5 mg compresse rivestite con film

EU/1/09/545/00114 compresse rivestite con film
EU/1/09/545/002 28 compresse rivestite con film
EU/1/09/545/003 56 compresse rivestite con film
EU/1/09/545/004 98 compresse rivestite con film
EU/1/09/545/005 14 compresse rivestite con film (blister con calendario)
EU/1/09/545/006 28 compresse rivestite con film (blister con calendario)
EU/1/09/545/007 56 compresse rivestite con film (blister con calendario)
EU/1/09/545/008 98 compresse rivestite con film (blister con calendario)
EU/1/09/545/009 30x1 (dose unitaria) compresse rivestite con film
EU/1/09/545/010 90x1 (dose unitaria) compresse rivestite con film

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01 Ottobre 2009

Data del rinnovo più recente: 18 Luglio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Svezia

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSURs)**

I requisiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par.7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).