

## Testo comprensivo di tutti i dosaggi in commercio

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

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

**Eccipienti con effetti noti:** ogni compressa contiene 99 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA.

Onglyza 2,5 mg. Compressa rivestita con film (compressa). 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. Compressa rivestita con film (compressa). 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 a partire dai 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico: in monoterapia • in pazienti inadeguatamente controllati con la dieta e l'esercizio fisico solamente e per i quali la metformina non è appropriata a causa di controindicazioni o intolleranza; in duplice terapia orale in associazione con • metformina, quando metformina da sola, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia; • una sulfanilurea, quando la sulfanilurea da sola, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia, nei pazienti per i quali non è appropriato l'uso di metformina; • un tiazolidinedione, quando il tiazolidinedione da solo, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia nei pazienti per i quali è appropriato l'uso di tiazolidinedione; in triplice terapia orale in associazione con • metformina più una sulfanilurea quando questo regime da solo, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia. In terapia di associazione con insulina (con o senza metformina), quando questo regime da solo, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

**Posologia.** La dose raccomandata di Onglyza è di 5 mg una volta al giorno. Le compresse di Onglyza non devono essere divise o tagliate. Quando Onglyza è usato in combinazione con insulina o una sulfanilurea, può essere necessaria una dose inferiore di insulina o sulfanilurea per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). La sicurezza e l'efficacia di saxagliptin come triplice terapia orale, in combinazione con metformina e un tiazolidinedione non sono state dimostrate.

#### Popolazioni speciali.

**Persone anziane (≥ 65 anni).** Non è necessario alcun aggiustamento della dose basandosi esclusivamente sull'età. L'esperienza in pazienti con età uguale o superiore a 75 anni è molto limitata e deve essere posta attenzione quando viene trattata questa popolazione (vedere anche paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).

**Insufficienza renale.** Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Onglyza in pazienti con lieve insufficienza renale. La dose di Onglyza deve essere ridotta a 2,5 mg una volta al giorno in pazienti con insufficienza renale moderata o grave. L'esperienza nei pazienti con insufficienza renale grave è molto limitata. Pertanto, saxagliptin deve essere usato con cautela in questa popolazione. Onglyza non è raccomandato per i pazienti con malattia renale terminale (ESRD) che richiede emodialisi (vedere paragrafo 4.4). Dato che la dose di Onglyza deve essere limitata a 2,5 mg sulla base della funzionalità renale, 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 4.4 e 5.2).

**Insufficienza epatica.** Non è necessario un aggiustamento di dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). Saxagliptin deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata, e non è raccomandato per l'uso nei pazienti con insufficienza epatica 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 stabilite. Non sono disponibili dati.

**Modo di somministrazione.** Onglyza può essere assunto indipendentemente dai pasti in ogni momento della giornata. 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 (DPP-4), incluse reazioni anafilattiche, shock anafilattico e angioedema.

#### 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.** Nell'esperienza di post marketing sono state segnalate spontaneamente reazioni avverse di pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati sui sintomi caratteristici della pancreatite acuta: persistente grave dolore addominale. La risoluzione della pancreatite è stata osservata dopo la sospensione di saxagliptin. Se si sospetta una pancreatite, Onglyza e gli altri prodotti medicinali potenzialmente sospetti devono essere sospesi.

**Insufficienza renale.** Si raccomanda un singolo aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale moderata o grave. Saxagliptin deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale grave, e non è raccomandato 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 4.4 e 5.2).

**Insufficienza epatica.** Saxagliptin deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata, e non è raccomandato per l'uso nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2).

**Uso con prodotti 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 (DPP-4). 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, interrompere Onglyza, valutare altre possibili cause dell'evento e istituire un trattamento alternativo del diabete (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

**Pazienti anziani.** L'esperienza nei pazienti con 75 anni di età ed oltre è molto limitata e deve essere usata cautela nel trattare questa popolazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

**Alterazioni cutanee.** In studi non-clinici tossicologici sulle scimmie sono state riportate lesioni ulcerative e necrotiche della cute alle estremità (vedere paragrafo 5.3). Sebbene negli studi clinici non sia stata osservata un'umentata incidenza delle lesioni della cute, l'esperienza è limitata in pazienti con complicazioni diabetiche alla cute. Nei report post marketing della classe degli inibitori DPP-4 è stato riportato rash. Rash è anche elencato come evento avverso di Onglyza (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, durante la cura abituale del paziente diabetico, si raccomanda il monitoraggio delle alterazioni cutanee quali vesciche, ulcerazione e rash.

**Insufficienza cardiaca.** L'esperienza nelle classi I-II NYHA è limitata e non c'è esperienza di studi clinici con saxagliptin nella classe III-IV NYHA.

**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 con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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). Negli studi *in vitro*, saxagliptin e il suo principale metabolita non inibiscono né il CYP1A2, 2A6, 2B6, 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. 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 del DPP-4 oltre l'intervallo di dose non sono stati influenzati dalla rifampicina (vedere paragrafo 4.4). 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. 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 evidenziato 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 venga escreto nel latte umano. Studi sull'animale hanno mostrato l'escrezione di saxagliptin e/o del metabolita nel latte. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. La decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del 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. Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guida o si usano macchinari, si deve, tuttavia, 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 combinazione con altri medicinali antidiabetici noti per causare ipoglicemia (ad esempio insulina, sulfaniluree).

#### 4.8 Effetti indesiderati.

**Sommario del profilo di sicurezza.** 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 un'analisi combinata, la totalità dell'incidenza degli eventi avversi nei pazienti trattati con saxagliptin 5 mg è stata simile al placebo. L'interruzione della terapia a causa di eventi avversi è stata più alta in pazienti trattati con saxagliptin 5 mg rispetto al placebo (3,3% rispetto a 1,8%).

Tabella 1 - Frequenza di reazioni avverse secondo la classificazione per organi e sistemi

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza di reazioni avverse dal regime di trattamento			
Reazioni avverse	Saxagliptin monoterapia	Saxagliptin con metformina <sup>1</sup>	Saxagliptin con una sulfanilurea (glibenclamide)	Saxagliptin con un tiazolidinedione
<b>Infezioni ed infestazioni</b>				
Infezioni alle 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 <sup>2</sup>		
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>				
Ipoglicemia			Molto comune <sup>3</sup>	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>				
Cefalea	Comune	Comune	Comune	Comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
Vomito	Comune	Comune	Comune	Comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>				
Edema periferico				Comune <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Inclusa saxagliptin in terapia di associazione con metformina e di associazione iniziale con metformina.  
<sup>2</sup> Solamente nella terapia di associazione iniziale.  
<sup>3</sup> Non 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%).  
<sup>4</sup> Tutte le reazioni avverse al farmaco riportate di edema periferico sono state da media a moderata intensità e nessuna persisteva dopo l'interruzione del farmaco.

**Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare.** Le reazioni avverse riportate nel ≥5% dei pazienti trattati con saxagliptin 5 mg e più comunemente rispetto ai pazienti trattati con placebo o che sono state riportate nel ≥2% dei pazienti trattati con saxagliptin 5 mg e ≥1% più frequentemente rispetto al placebo 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 (≥1/10), Comune (≥1/100, <1/10), Non comune (da ≥1/1.000 a <1/100), Raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000) o Molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).  
**Esperienza di post marketing da studi clinici e segnalazioni spontanee.** La **tabella 2** mostra le ulteriori reazioni avverse che sono state riportate durante l'esperienza di post marketing. Le frequenze sono basate sull'esperienza da studi clinici.

Tabella 2 - Frequenza di ulteriori reazioni avverse secondo la classificazione per organi e sistemi	
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza di reazioni avverse <sup>1</sup>
<b>Reazioni avverse</b>	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Diarrea <sup>2</sup>	Comune
Nausea	Comune
Pancreatite	Non comune
Dolore addominale	Non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Reazioni di ipersensibilità <sup>3</sup> (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	Non comune
Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	Raro
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	Raro
Dermatite	Non comune
Prurito	Non comune
Rash <sup>3</sup>	Comune
Orticaria	Non comune

<sup>1</sup> Le frequenze sono stimate sulla base di un'analisi combinata di studi clinici di saxagliptin in monoterapia, in associazione aggiuntiva con metformina e combinazione iniziale con metformina, in associazione aggiuntiva con sulfanilurea e in associazione aggiuntiva con tiazolidinedione.  
<sup>2</sup> L'incidenza di diarrea è stata del 4,1% (36/882) nel gruppo saxagliptin 5 mg e del 6,1% (49/799) nel gruppo placebo.  
<sup>3</sup> Queste reazioni sono state evidenziate anche negli studi clinici pre-registrativi ma non hanno incontrato i criteri della Tabella 1.

**Descrizione di reazioni avverse selezionate.** Eventi avversi, considerati dagli sperimentatori possibilmente correlati al farmaco e riportati in almeno più di due pazienti trattati con saxagliptin 5 mg in confronto al gruppo di controllo, sono descritti qui di seguito secondo il trattamento. In monoterapia: capogiro (comune) e stanchezza (comune). In terapia di associazione con metformina: dispepsia (comune) e mialgia (comune). In terapia di associazione con sulfanilurea (glibenclamide): stanchezza (non comune), dislipidemia (non comune) e ipertrigliceridemia (non comune). Come terapia di associazione iniziale con metformina: gastrite (comune), artralgia (non comune), mialgia (non comune) e disfunzione erettile (non comune). In terapia di associazione aggiuntiva con metformina più una sulfanilurea: vertigini (comune), affaticamento (comune) e flatulenza (comune).  
**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/μl, è stata osservata, tramite un'analisi combinata vs placebo, una diminuzione media di approssimativamente 100 cellule/μl 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 all'indirizzo "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".**  
**4.9 Sovradosaggio.**  
Onglyza si è dimostrato sicuro e ben tollerato senza 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 peptidasi 4 (DPP-4), Codice ATC: A10BH03.  
**Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici.** Saxagliptin è un inibitore molto potente (Ki:1,3 nM), selettivo, reversibile e competitivo della DPP-4. Nei pazienti con diabete di tipo 2, la somministrazione di saxagliptin porta ad una inibizione dell'attività dell'enzima DPP-4 per un periodo di 24 ore. In seguito ad un carico orale di glucosio, questo inibitore della DPP-4 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 glucosiodipendente (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.** 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. In questi studi 634 pazienti avevano 65 anni di età e oltre, mentre 59 avevano 75 anni e oltre. Il trattamento con saxagliptin 5 mg una volta al giorno ha prodotto miglioramenti clinicamente rilevanti e statisticamente significativi nell'emoglobina A1c (HbA<sub>1c</sub>), nel glucosio plasmatico a digiuno (FPG) e nel glucosio postprandiale (PPG) in confronto a placebo in monoterapia, in combinazione con metformina (terapia iniziale o in associazione), in combinazione con una sulfanilurea, e in combinazione con un tiazolidinedione (vedere **Tabella 3**). Non è stato rilevato nessun apparente cambio di peso associato a saxagliptin. La riduzione della HbA<sub>1c</sub> è stata osservata in tutti i sottogruppi, inclusi quelli relativi a sesso, età, razza e indice di massa corporea (BMI) e una più alta HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> (vedere Tabella 3). 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 con metformina.** È 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 combinazione con metformina nei pazienti con un inadeguato controllo glicemico (HbA<sub>1c</sub> 7-10%) con la sola metformina. Saxagliptin (n=186) ha mostrato un miglioramento significativo di HbA<sub>1c</sub>, FPG e PPG verso placebo (n=175). I miglioramenti di HbA<sub>1c</sub>, PPG, e FPG in seguito al trattamento con saxagliptin 5 mg più metformina sono stati confermati fino alla settimana 102. La variazione della HbA<sub>1c</sub> conseguita con saxagliptin 5 mg più metformina (n=31) confrontata a placebo più metformina (n=15) è stata di -0,8% alla Settimana 102.

Tabella 3 - 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 HbA <sub>1c</sub> (%)	Variazione media <sup>2</sup> dal basale HbA <sub>1c</sub> (%) alla Settimana 24	Variazione media corretta-placebo in HbA <sub>1c</sub> (%) alla Settimana 24 (95% CI)
<b>STUDI IN MONOTERAPIA</b>			
• Studio CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9, -0,4) <sup>3</sup>
• Studio CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (mattino)	-0,4 (-0,7, -0,1) <sup>4</sup>
(n=70)	7,9	-0,6 (sera)	-0,4 (-0,6, -0,1) <sup>5</sup>
<b>STUDI IN TERAPIA DI COMBINAZIONE</b>			
• Studio CV181014: associazione con metformina (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) <sup>3</sup>
• Studio CV181040: associazione con SU <sup>1</sup> (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9, -0,6) <sup>3</sup>
• Studio D1680L00006: associazione con metformina più SU (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9, -0,5) <sup>3</sup>
• Studio CV181013: associazione con TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8, -0,4) <sup>3</sup>
• Studio CV181039: combinazione iniziale con metformina <sup>6</sup>			
Popolazione totale (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) <sup>7</sup>
Basale HbA <sub>1c</sub> ≥10% strato (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) <sup>8</sup>
• Studio CV181057: associazione con insulina (+/- metformina)			
Popolazione totale (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) <sup>3</sup>

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

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

<sup>2</sup> Modifica media dal basale aggiustata per il valore basale (ANCOVA).

<sup>3</sup> p<0,0001 comparato a placebo.

<sup>4</sup> p=0,0059 comparato a placebo.

<sup>5</sup> p=0,0157 comparato a placebo.

<sup>6</sup> Metformina è stata titolata da 500 a 2000 mg die dose tollerata.

<sup>7</sup> Modifica media HbA<sub>1c</sub> è la differenza tra i gruppi saxagliptin+metformina e metformina sola (p<0,0001).

<sup>8</sup> Modifica media HbA<sub>1c</sub> è la differenza tra i gruppi saxagliptin+metformina e metformina sola.

**Saxagliptin in terapia di associazione aggiuntiva con metformina comparata con SU in terapia di associazione aggiuntiva 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 combinazione con metformina (430 pazienti) in 858 pazienti con controllo glicemico inadeguato (HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> nell'analisi per-protocol (rispettivamente -0,7% vs -0,8%, valore medio basale di HbA<sub>1c</sub> pari a 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 con metformina comparata con sitagliptin in terapia di associazione aggiuntiva con metformina.** È stato condotto uno studio della durata di 18 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin 5 mg in combinazione con metformina (403 pazienti), rispetto a sitagliptin 100 mg in combinazione 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 HbA<sub>1c</sub> nell'analisi per protocol e nell'intero set di analisi sviluppate. Le riduzioni rispetto al basale di HbA<sub>1c</sub> 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 combinazione con metformina come terapia iniziale.** È stato condotto uno studio di 24 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin 5 mg in combinazione con metformina come terapia iniziale nei pazienti naïve con inadeguato controllo glicemico (HbA<sub>1c</sub> 8-12%). Saxagliptin 5 mg più metformina (n=306) come terapia iniziale di associazione ha promosso un miglioramento significativo della HbA<sub>1c</sub>, FPG e PPG comparato con saxagliptin da solo (n=317) o metformina da sola (n=313) come terapia iniziale. Sono state osservate riduzioni di HbA<sub>1c</sub> dal basale alla Settimana 24 in tutti i sottogruppi valutati definiti da HbA<sub>1c</sub> basale, con una riduzione maggiore osservata in pazienti con basale HbA<sub>1c</sub> ≥ 10% (vedere Tabella 3). I miglioramenti di HbA<sub>1c</sub>, PPG e FPG in seguito a terapia con saxagliptin 5 mg più metformina sono stati confermati fino alla Settimana 76. La variazione della HbA<sub>1c</sub> 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 iniziale con glibenclamide.** È stato condotto uno studio di combinazione controllato con placebo della durata di 24 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin in combinazione con glibenclamide nei pazienti con inadeguato controllo glicemico all'arruolamento (HbA<sub>1c</sub> 7,5-10%) con una dose submassimale di glibenclamide da sola. Saxagliptin in combinazione 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 HbA<sub>1c</sub>, FPG e PPG rispetto alla titolazione di glibenclamide (n=264) fino alla dose più alta. I miglioramenti di HbA<sub>1c</sub> e PPG in seguito al trattamento con saxagliptin 5 mg sono stati confermati fino alla Settimana 76. La variazione della HbA<sub>1c</sub> 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 (HbA<sub>1c</sub> ≥7,5% e ≤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 significativo miglioramento di HbA<sub>1c</sub> e PPG rispetto al placebo in

associazione con insulina con o senza metformina, dopo 24 settimane. Riduzioni simili di HbA<sub>1c</sub>, rispetto al placebo, sono state ottenute per i pazienti che hanno ricevuto saxagliptin 5 mg in associazione aggiuntiva indipendentemente dall'utilizzo di metformina (-0,4% per entrambi i sottogruppi). Alla settimana 52 sono stati confermati miglioramenti rispetto alla HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> 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 iniziale 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 combinazione con una tiazolidinedione (TZD) in pazienti con inadeguato controllo glicemico (HbA<sub>1c</sub> 7-10,5%) con TZD da solo. Saxagliptin (n=183) ha determinato un miglioramento significativo di HbA<sub>1c</sub>, FPG e PPG rispetto al placebo (n=180). I miglioramenti di HbA<sub>1c</sub>, PPG e FPG in seguito al trattamento con saxagliptin 5 mg sono stati confermati fino alla Settimana 76. La variazione della HbA<sub>1c</sub> 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 sulfanilurea.** 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 (HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% e ≤ 10%). Saxagliptin (n = 127) ha determinato miglioramenti significativi di HbA<sub>1c</sub> e PPG rispetto al placebo (n = 128). La variazione di HbA<sub>1c</sub> per saxagliptin rispetto al placebo è stata di -0,7% alla settimana 24.

**Pazienti con insufficienza renale.** È 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 (HbA<sub>1c</sub> 7,0-11%) e insufficienza renale (moderata [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% con insulina e il 31,2% con antiiperglicemici orali; alcuni ricevevano entrambi). Saxagliptin ha diminuito significativamente HbA<sub>1c</sub> rispetto a placebo; la variazione di HbA<sub>1c</sub> con saxagliptin è stata del -0,9% alla Settimana 12 (variazione HbA<sub>1c</sub> del -0,4% con il placebo). Miglioramenti nell'HbA<sub>1c</sub> 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 cambiamento degli 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 differiva tra i due gruppi di trattamento. Non c'è stato alcun evento avverso sulla funzionalità renale come determinato dal tasso di filtrazione glomerulare o CrCL alla Settimana 12 e alla Settimana 52.

**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).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche.

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

**Absorbimento.** Saxagliptin è stato rapidamente assorbito dopo somministrazione orale a digiuno, con una concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) di saxagliptin e del suo principale metabolita raggiunta entro rispettivamente 2 e 4 ore (T<sub>max</sub>). I valori di C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> erano, rispettivamente, di 24 ng/ml e 47 ng/ml. I coefficienti di variazione tra soggetti per la C<sub>max</sub> e l'AUC di saxagliptin sono stati inferiori al 12%. L'inibizione dell'attività plasmatica dei DPP-4 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<sub>max</sub> 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. insufficienza renale o epatica) 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 DPP-4 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 DPP-4 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 escretata 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 giornaliera di saxagliptin in un intervallo di dosaggio da 2,5 mg a 400 mg.

#### Popolazioni speciali.

**Insufficienza 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 compromissione cronica della funzionalità renale in confronto con soggetti con funzionalità renale normale. Lo studio ha incluso pazienti con insufficienza renale classificata sulla base della clearance della creatinina (basata sulla formula di Cockcroft-Gault) come lieve (da >50 a ≤80 ml/min), moderata (da ≥30 a ≤50 ml/min) o grave (<30 ml/min), inclusi pazienti con ESRD in emodialisi. Il grado di insufficienza renale non ha toccato la  $C_{max}$  di saxagliptin o del suo principale metabolita. Nei soggetti con insufficienza 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 insufficienza renale lieve. In soggetti con insufficienza renale moderata 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. La dose di Onglyza deve essere ridotta a 2,5 mg una volta al giorno in pazienti con insufficienza renale moderata o grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

**Insufficienza epatica.** In soggetti con insufficienza epatica lieve (Classe Child-Pugh A), moderata (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.

**Persone anziane (>65 anni).** I pazienti anziani (65-80 anni) hanno mostrato un aumento di circa il 60% dell'AUC 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.

Nella scimmia cynomolgus saxagliptin 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 linfoidale 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 causato 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. Polivinil alcol, Macrogol/3350, Titanio diossido (E171), Talco (E553b), Ossido di ferro giallo (E172). Onglyza 5 mg. 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.

Onglyza 2,5 mg. Blister Alu/Alu. 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. Blister Alu/Alu. 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 pretagliati. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

##### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.

Nessuna istruzione particolare. 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.

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

Bristol-Myers Squibb House

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge

Middlesex

UB8 1DH

Regno Unito

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

Onglyza 2,5 mg. EU/1/09/545/001-015.

Onglyza 5 mg. EU/1/09/545/001-010.

#### 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.

Data della prima autorizzazione: 01 Ottobre 2009

#### 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.

Aprile 2014.

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

Classe A - Ricetta Ripetibile Limitativa (RRL)-PT-PHT

Onglyza 2,5 mg. Blister da 28 compresse: prezzo al pubblico 58,81 € \*

Onglyza 5 mg. Blister da 28 compresse: prezzo al pubblico 58,81 € \*

Le indicazioni relative all'uso di Onglyza in " monoterapia " , in " triplice terapia orale in associazione con metformina più una sulfanilurea " e in " terapia di associazione con insulina (con o senza metformina) " non sono al momento rimborsate dal SSN.

\* Rimborsabile in " monoterapia " soltanto in pazienti con creatinina clearance secondo Cockcroft-Gault <50ml/min.

\* Prezzo comprensivo delle riduzioni dei prezzi di cui alle Determinazioni AIFA del 03/07/2006 e del 27/09/2006

Il prezzo indicato non include eventuali adesioni a meccanismi di payback.