

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onglyza 2,5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2,5 mg de saxagliptina (como hidrocloreto).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 99 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Los comprimidos de Onglyza 2,5 mg son amarillo pálido a amarillo claro, biconvexos, redondos, recubiertos con película, con “2.5” impreso en una cara y “4214” impreso en la otra, en tinta azul.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Onglyza está indicado en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico:

- como monoterapia cuando la metformina no sea adecuada debido a intolerancia o contraindicaciones
- en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, incluyendo insulina, cuando éstos no logren un control glucémico adecuado (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1 para datos disponibles sobre diferentes combinaciones).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Onglyza es de 5 mg, una vez al día. Cuando se utiliza Onglyza en combinación con insulina o una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de insulina o de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la saxagliptina como tratamiento oral triple en combinación con metformina y una tiazolidindiona.

Poblaciones especiales

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se recomienda ningún ajuste de la dosis basado únicamente en la edad (ver también secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

La dosis debe reducirse a 2,5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

No se recomienda el uso de Onglyza en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) que precisen hemodiálisis (ver sección 4.4).

Puesto que la dosis debe limitarse a 2,5 mg dependiendo de la función renal, se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento y, conforme a los cuidados habituales, se deben realizar evaluaciones renales periódicas a partir de ese momento (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 5.2). Saxagliptina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Onglyza en niños de 0 a <18 años: No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos pueden ser administrados con o sin alimentos a cualquier hora del día. Los comprimidos no deben dividirse o cortarse.

Si se olvida una dosis, debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde. No se debe tomar una dosis doble en un mismo día.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo reacción anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema, a cualquier inhibidor de la 4-dipeptidil peptidasa (DPP4) (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

No debe utilizarse Onglyza en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Onglyza no es un sustituto de la insulina en pacientes insulino-dependientes.

Pancreatitis aguda

Se ha asociado el uso de inhibidores DPP4 al riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda; dolor abdominal persistente y grave. Si hay sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con Onglyza; si se confirma pancreatitis aguda, el tratamiento con Onglyza no se debe reiniciar. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

En la experiencia poscomercialización de saxagliptina se han recibido notificaciones espontáneas de reacciones adversas de pancreatitis aguda.

Insuficiencia renal

Se recomienda un único ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. No se recomienda el uso de saxagliptina en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) que precisen hemodiálisis. Se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con Onglyza y, conforme a los cuidados habituales, se deben realizar evaluaciones renales periódicas a partir de ese momento (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Saxagliptina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Uso con medicamentos que poseen un conocido efecto hipoglucemiante

Las sulfonilureas y la insulina poseen un conocido efecto hipoglucemiante. Por lo tanto, puede que se requiera una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se utilicen en combinación con Onglyza.

Reacciones de hipersensibilidad

No debe administrarse Onglyza a pacientes que hayan presentado alguna reacción grave de hipersensibilidad a un inhibidor de la 4-dipeptidil peptidasa (DPP4) (ver sección 4.3).

Durante la experiencia poscomercialización, incluyendo las notificaciones espontáneas y ensayos clínicos, se han registrado las siguientes reacciones adversas con el uso de saxagliptina: reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo reacción anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema. Si se sospecha de una reacción grave de hipersensibilidad a saxagliptina, Onglyza se debe interrumpir, evaluar otras causas potenciales para el acontecimiento e instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes (ver sección 4.8).

Alteraciones cutáneas

Se han notificado lesiones cutáneas ulcerosas y necróticas en las extremidades de monos en los estudios no clínicos de toxicología (ver sección 5.3). No se observaron lesiones cutáneas con una incidencia aumentada en los ensayos clínicos. En la experiencia poscomercialización se han notificado casos de erupción en la clase de los inhibidores DPP4. La erupción también se incluye como una reacción adversa para Onglyza (ver sección 4.8). Por lo tanto, en consonancia con los cuidados habituales del paciente diabético, se recomienda una monitorización de las alteraciones cutáneas, tales como formación de ampollas, ulceración o erupción.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase III-IV de la NYHA es aún limitada. En el ensayo SAVOR se observó un pequeño aumento de la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con saxagliptina en comparación con placebo, aunque no se ha establecido una relación causal (ver sección 5.1). Los análisis adicionales no indicaron un efecto diferencial entre las clases de la NYHA. Se debe tener precaución si se usa Onglyza en pacientes con factores de riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca conocidos, tales como antecedentes de insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal moderada a grave. Se debe advertir a los pacientes de los síntomas característicos de la insuficiencia cardíaca y que notifiquen tales síntomas inmediatamente.

Artralgia

Se ha notificado dolor articular, que puede ser grave en informes pos-comercialización para inhibidores DPP4 (ver sección 4.8). Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas después de la interrupción de la medicación y algunos experimentaron una recurrencia de los síntomas con la reintroducción del mismo u otro inhibidor DPP4. El inicio de los síntomas tras el comienzo del tratamiento con el fármaco puede ser rápido o puede aparecer tras periodos de tratamiento más largos. Si un paciente presenta dolor articular grave, la continuación del tratamiento con el fármaco debe ser evaluada de forma individual.

Pacientes inmunodeprimidos

Los pacientes inmunodeprimidos, tales como pacientes sometidos a un trasplante de órganos o pacientes diagnosticados con el síndrome de inmunodeficiencia humana, no han sido estudiados en el programa clínico de Onglyza. Por lo tanto, no se ha establecido el perfil de seguridad y eficacia de saxagliptina en estos pacientes.

Uso con inductores potentes del CYP 3A4

El uso de inductores del CYP3A4 tales como carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína y rifampicina puede disminuir el efecto reductor de la glucemia de Onglyza (ver sección 4.5).

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos clínicos expuestos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas con medicamentos administrados de manera concomitante es bajo.

El metabolismo de la saxagliptina está mediado principalmente por el citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

La administración concomitante de saxagliptina e inductores del CYP3A4/5 distintos de la rifampicina, (tales como carbamazepina, dexametasona, fenobarbital y fenitoína) no se ha estudiado y puede producir una reducción de las concentraciones plasmáticas de la saxagliptina y un aumento de la concentración de su principal metabolito. El control glucémico se debe evaluar con atención cuando se emplee saxagliptina de forma concomitante con un inductor potente del CYP3A4/5.

La administración concomitante de saxagliptina y el inhibidor moderado del CYP3A4/5, diltiazem, aumentó la C_{max} y el AUC de la saxagliptina en un 63% y 2,1 veces, respectivamente y los valores correspondientes para el metabolito activo disminuyeron en un 44% y 34%, respectivamente.

La administración concomitante de saxagliptina y el potente inhibidor del CYP3A4/5, ketoconazol, aumentó la C_{max} y el AUC de la saxagliptina en un 62% y 2,5 veces, respectivamente y los valores correspondientes para el metabolito activo disminuyeron en un 95% y 88%, respectivamente.

La administración concomitante de saxagliptina y el potente inductor del CYP3A4/5, rifampicina, disminuyó la C_{max} y el AUC de la saxagliptina en un 53% y 76%, respectivamente. La exposición del metabolito activo y la inhibición de la actividad del DPP4 plasmático a lo largo del intervalo de dosificación no fueron afectados por la rifampicina (ver sección 4.4).

En los estudios *in vitro*, la saxagliptina y su principal metabolito no inhibieron al CYP1A2, 2A6, 2C8, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A4, ni indujeron al CYP1A2, 2B6, 2C9 ni 3A4. En los ensayos llevados a cabo en sujetos sanos, ni la farmacocinética de la saxagliptina ni de su principal metabolito fueron modificados de forma significativa por metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, simvastatina, omeprazol, antiácidos o famotidina. Además, la saxagliptina no modificó de manera significativa la farmacocinética de la metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, simvastatina, los principios activos de un anticonceptivo oral combinado (etinil estradiol o norgestimato), diltiazem o ketoconazol.

No se han estudiado de manera específica los efectos del tabaquismo, la dieta, las hierbas medicinales o el alcohol sobre la farmacocinética de la saxagliptina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha estudiado el uso de saxagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a dosis altas (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Onglyza no debe utilizarse durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si la saxagliptina se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales han demostrado la excreción de saxagliptina y/o el metabolito en la leche. No se puede excluir el riesgo para el niño lactante. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de saxagliptina en la fertilidad humana. Se han observado efectos en la fertilidad de ratas macho y hembra con dosis altas que produjeron signos claros de toxicidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Onglyza sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Al conducir o utilizar máquinas se debe tener en cuenta que se han notificado casos de mareos en estudios con saxagliptina. Además, se debe alertar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa Onglyza en combinación con otros medicamentos antidiabéticos con efecto hipoglucemiante (p. ej., insulina, sulfonilureas).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los ensayos controlados con placebo, que fueron notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Onglyza 5 mg y con más frecuencia en pacientes tratados con placebo, son infección del tracto respiratorio alto (7,7%), infección del tracto urinario (6,8%) y cefalea (6,5%).

4.148 pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo 3.021 pacientes tratados con Onglyza, fueron aleatorizados en seis ensayos doble ciego, controlados sobre seguridad y eficacia clínica, diseñados para evaluar los efectos de saxagliptina sobre el control glucémico. Más de 17.000 pacientes con diabetes tipo 2 han sido tratados con Onglyza en ensayos aleatorizados, controlados, doble ciego (incluyendo la experiencia en fase de desarrollo y poscomercialización).

En un análisis conjunto de 1.681 pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo 882 pacientes tratados con Onglyza 5 mg, aleatorizados en cinco ensayos doble ciego, controlados con placebo, sobre seguridad y eficacia clínica, diseñados para evaluar los efectos de saxagliptina sobre el control glucémico, la incidencia total de efectos adversos en pacientes tratados con 5 mg de saxagliptina fue similar a placebo. El abandono del tratamiento debido a los efectos adversos fue mayor en pacientes que recibieron 5 mg de saxagliptina en comparación con placebo (3,3% frente a 1,8%).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se exponen las reacciones adversas notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con saxagliptina 5 mg y más frecuentemente que en los pacientes tratados con placebo o que fueron notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con saxagliptina 5 mg y $\geq 1\%$ más frecuentemente en

comparación con placebo extraídas del análisis conjunto de cinco estudios sobre control glucémico, además de un estudio adicional con control activo de combinación inicial con metformina.

Las reacciones adversas se clasifican por órganos y sistemas y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy rara ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Frecuencia de las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos en los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Frecuencia de las reacciones adversas por régimen de tratamiento				
	Saxagliptina en monoterapia	Saxagliptina con metformina ¹	Saxagliptina con una sulfonilurea (glibenclamida)	Saxagliptina con una tiazolidindiona	Saxagliptina Añadida a metformina más una sulfonilurea
Infecciones e infestaciones					
Infección del tracto respiratorio alto	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	
Infección del tracto urinario	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	
Gastroenteritis	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	
Sinusitis	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	
Nasofaringitis		Frecuente ²			
Trastornos del sistema inmunológico					
Reacciones de hipersensibilidad ^{†‡}	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	
Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico ^{†‡}	Rara	Rara	Rara	Rara	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hipoglucemia			Muy frecuente ³		
Dislipidemia			Poco frecuente		
Hipertrigliceridemia			Poco frecuente		
Trastornos del sistema nervioso					
Mareo	Frecuente				Frecuente
Cefalea	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	
Trastornos gastrointestinales					
Dolor abdominal [†]	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	
Diarrea ⁴	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia de las reacciones adversas por régimen de tratamiento				
Reacción adversa					
Dispepsia		Frecuente			
Flatulencia					Frecuente
Gastritis		Frecuente			
Náusea†	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	
Vómitos	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	
Pancreatitis†	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	
Estreñimiento†	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo					
Erupción cutánea †	Frecuente	Frecuente	Frecuente		
Dermatitis†	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	
Prurito†	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	
Urticaria†	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	
Angioedema†‡	Rara	Rara	Rara	Rara	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia*		Poco frecuente			
Mialgia ⁵		Frecuente			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					
Disfunción erectil		Poco frecuente			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Fatiga	Frecuente		Poco frecuente		Frecuente
Edema periférico				Frecuente	

¹Incluye saxagliptina añadida a metformina y en combinación inicial con metformina.

²Sólo en tratamiento inicial en combinación.

³No hubo diferencia estadísticamente significativa en comparación con placebo. La incidencia de hipoglucemia confirmada fue poco frecuente para Onglyza 5 mg (0,8%) y placebo (0,7%).

⁴La incidencia de diarrea fue de 4,1% (36/882) en el grupo con saxagliptina 5 mg y 6,1% (49/799) en el grupo con placebo.

⁵Como tratamiento inicial en combinación con metformina, la mialgia se notifica como poco frecuente.

†Las reacciones adversas se identificaron mediante la vigilancia poscomercialización.

‡Ver secciones 4.3 y 4.4.

* También notificado durante la vigilancia pos-comercialización (ver sección 4.4).

Resultados del ensayo SAVOR

El ensayo SAVOR incluyó 8.240 pacientes tratados con Onglyza 5 mg o 2,5 mg una vez al día y 8.173 pacientes con placebo. La incidencia global de reacciones adversas en pacientes tratados con Onglyza en este ensayo fue similar a placebo (72,5% frente a 72,2%, respectivamente).

La incidencia de acontecimientos de pancreatitis adjudicada fue 0,3% tanto en pacientes tratados con Onglyza como en pacientes tratados con placebo.

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad fue de 1,1% tanto en los pacientes tratados con Onglyza como en los pacientes tratados con placebo.

La incidencia global de hipoglucemia notificada (registrada en las agendas diarias de los pacientes) fue del 17,1% en sujetos tratados con Onglyza y del 14,8% en los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de sujetos con acontecimientos de hipoglucemia grave notificados durante el tratamiento (definido como un acontecimiento que requirió asistencia de otra persona) fue mayor en el grupo de saxagliptina que en el grupo con placebo (2,1% y 1,6%, respectivamente). El riesgo incrementado de hipoglucemia general e hipoglucemia grave observada en el grupo tratado con saxagliptina ocurrió principalmente en sujetos tratados con SU al inicio y no en sujetos con insulina o metformina en monoterapia al inicio. El riesgo aumentado de hipoglucemia general o grave fue observado principalmente en sujetos con A1C <7% al inicio.

Se notificó un descenso en el recuento de linfocitos en un 0,5% de los pacientes tratados con Onglyza y en un 0,4% de los pacientes tratados con placebo.

La hospitalización por insuficiencia cardíaca, ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de saxagliptina (3,5%) en comparación con el grupo con placebo (2,8%), con una significancia estadística nominal que favorecía a placebo [HR = 1,27; IC 95% 1,07, 1,51]; P = 0,007]. Ver también sección 5.1.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los informes de hipoglucemia; la determinación simultánea de la glucemia no fue necesaria.

Cuando se utilizó añadida a metformina más una sulfonilurea, la incidencia global de hipoglucemia notificada fue de 10,1% para Onglyza 5 mg y 6,3% para placebo.

Cuando se utilizó en adición a la insulina (con o sin metformina), la incidencia global de hipoglucemia notificada fue de 18,4% para Onglyza 5 mg y 19,9% para placebo.

Exploraciones complementarias

En todos los ensayos clínicos, la incidencia de reacciones adversas en las pruebas de laboratorio fue similar en pacientes tratados con 5 mg de saxagliptina en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se observó un ligero descenso del número absoluto de linfocitos. A partir de una cifra inicial media absoluta de linfocitos de aproximadamente 2200 células/ μ l, se observó en el análisis combinado controlado con placebo un descenso medio de aproximadamente 100 células/ μ l, en relación con el placebo. La media absoluta de linfocitos permaneció estable con un tratamiento diario de hasta 102 semanas de duración. Los descensos en el número de linfocitos no se asociaron a reacciones adversas clínicamente significativas. Se desconoce la relevancia clínica de este descenso en el número de linfocitos, en relación con el placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Onglyza no presentó ningún efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QTc o la frecuencia cardíaca en dosis orales de hasta de 400 mg al día durante 2 semanas (80 veces la dosis recomendada). En caso de sobredosis se emprenderán las medidas de soporte pertinentes en función del estado clínico del paciente. La saxagliptina y su metabolito principal pueden ser eliminados con hemodiálisis (23% de la dosis durante 4 horas).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos utilizados en la diabetes. Inhibidores de la 4-dipeptidil peptidasa (DPP4), código ATC: A10BH03

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

La saxagliptina es un inhibidor de DPP4 sumamente potente (K_i : 1,3 nM), selectivo, reversible y competitivo. La administración de saxagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 inhibió la actividad enzimática de DPP4 durante un periodo de 24 horas. Tras una sobrecarga oral de glucosa, esta inhibición de DPP4 provocó un aumento de 2 a 3 veces los niveles circulantes de las hormonas incretinas activas, incluidos el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), un descenso de las concentraciones de glucagón y un aumento de la capacidad de respuesta de las células beta glucosa dependientes, con lo que aumentaron las concentraciones de insulina y de péptido C. El aumento de insulina producido por las células beta del páncreas y la disminución de glucagón producida por las células alfa del páncreas se asociaron a concentraciones menores de la glucosa en ayunas y a una reducción de la fluctuación del nivel de glucosa tras una sobrecarga oral de glucosa o tras una comida. Saxagliptina mejora el control glucémico al reducir las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandiales de los pacientes con diabetes tipo 2.

Eficacia clínica y seguridad

Más de 17.000 pacientes con diabetes tipo 2 han sido tratados con saxagliptina en ensayos clínicos aleatorizados, controlados, doble ciego (incluyendo la experiencia en fase de desarrollo y poscomercialización).

Control glucémico

Un total de 4.148 pacientes con diabetes tipo 2, incluidos 3.021 tratados con saxagliptina fueron aleatorizados en 6 ensayos clínicos doble ciego, controlados, de eficacia y seguridad clínica para evaluar los efectos de saxagliptina sobre el control glucémico. El tratamiento con saxagliptina 5 mg una vez al día produjo mejoras clínicamente relevantes y estadísticamente significativas de la hemoglobina A1c (HbA1c), la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la glucosa posprandial (GPP), en comparación con placebo en monoterapia, en combinación con metformina (tratamiento inicial o adicional), en combinación con una sulfonilurea y en combinación con una tiazolidindiona (ver Tabla 2).

Tampoco hubo ningún cambio aparente en el peso corporal asociado a la saxagliptina. Se observaron reducciones en la HbA1c en todos los subgrupos, incluyendo el sexo, edad, raza e índice de masa corporal (IMC) inicial y, la HbA1c inicial mayor, se asoció a un cambio medio ajustado mayor desde los valores iniciales con saxagliptina.

Saxagliptina en monoterapia

Se realizaron dos ensayos de carácter doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de saxagliptina en monoterapia en pacientes con diabetes tipo 2. En ambos ensayos, el tratamiento con saxagliptina una vez al día, indujo una mejora significativa de HbA1c (ver Tabla 3). Los hallazgos de estos ensayos fueron confirmados en dos ensayos regionales (asiáticos) subsiguientes de 24 semanas en monoterapia en los que se comparaba saxagliptina 5 mg con placebo.

Saxagliptina añadida al tratamiento con metformina

Se llevó a cabo un ensayo de adición a la metformina controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de saxagliptina, en combinación con metformina, en pacientes con un control glucémico insuficiente (HbA1c 7-10%) sólo con metformina. La saxagliptina (n=186) mejoró significativamente la HbA1c, la GPA y la GPP en comparación con placebo (n=175). Las mejoras en la HbA1c, la GPP y GPA después del tratamiento con saxagliptina 5 mg más metformina se mantuvieron hasta la Semana 102. El cambio de la HbA1c con 5 mg de saxagliptina más metformina (n=31), en comparación con placebo más metformina (n=15), fue de -0,8% en la Semana 102.

Saxagliptina añadida a metformina en comparación con SU añadida a metformina

Se llevó a cabo un ensayo de 52 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de saxagliptina 5 mg en combinación con metformina (428 pacientes), frente a sulfonilurea (glipizida, 5 mg con titulación, si fuera necesaria hasta 20 mg, dosis media de 15 mg) en combinación con metformina (430 pacientes) en 858 pacientes con control glucémico insatisfactorio (HbA1c de 6,5%-10%) con metformina sola. La dosis media de metformina fue de aproximadamente 1.900 mg en cada grupo de tratamiento. Después de 52 semanas, los grupos de saxagliptina y glipizida presentaron reducciones medias similares en la HbA1c desde los valores iniciales en el análisis por protocolo (-0,7% frente a -0,8%, respectivamente, valor inicial medio de la HbA1c de 7,5% en ambos grupos). En el análisis por intención de tratar se obtuvieron resultados similares. La reducción en la GPA fue ligeramente menor en el grupo con saxagliptina y hubo más abandonos (3,5% frente a 1,2%) debido a falta de eficacia de acuerdo con el criterio de la GPA durante las primeras 24 semanas de estudio. La saxagliptina se asoció también a una proporción significativamente menor de pacientes con hipoglucemia, 3% (19 episodios en 13 sujetos) frente a 36,3% (750 episodios en 156 pacientes) con glipizida. Los pacientes tratados con saxagliptina registraron una reducción significativa del peso corporal desde su valor inicial, frente a un aumento del peso en los pacientes que recibieron glipizida (-1,1 frente a +1,1 kg).

Saxagliptina añadida a metformina en comparación con sitagliptina añadida a metformina

Se llevó a cabo un ensayo de 18 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de saxagliptina 5 mg en combinación con metformina (403 pacientes), frente a sitagliptina 100 mg en combinación con metformina (398 pacientes) en 801 pacientes con control glucémico insatisfactorio con metformina sola. Después de 18 semanas, la saxagliptina fue no-inferior a la sitagliptina en cuanto a la reducción media en la HbA1c desde los valores iniciales tanto en el análisis por protocolo como en el conjunto completo de análisis. Las reducciones medias en la HbA1c desde los valores iniciales, respectivamente para saxagliptina y sitagliptina en el análisis primario por protocolo fueron de -0,5% (media y mediana) y -0,6% (media y mediana). En el conjunto completo de análisis confirmatorios, las reducciones medias fueron de -0,4% y -0,6% respectivamente para saxagliptina y sitagliptina, con medianas de las reducciones de -0,5% en ambos grupos.

Saxagliptina en combinación con metformina como tratamiento inicial

Se llevó a cabo un ensayo de 24 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de saxagliptina 5 mg, en combinación con metformina, como tratamiento inicial en combinación en pacientes que no hubieran sido tratados anteriormente, con un control glucémico insatisfactorio (HbA1c 8-12%). El tratamiento inicial en combinación de saxagliptina 5 mg más metformina (n=306), proporcionó mejoras significativas en la HbA1c, la GPA y la GPP en comparación con saxagliptina (n=317) o metformina (n=313) solas como tratamiento inicial. Se observaron reducciones en la HbA1c desde los valores iniciales hasta la Semana 24 en todos los subgrupos evaluados (definidos según los valores iniciales de la HbA1c), observándose

mayores reducciones en pacientes con un valor inicial de HbA1c $\geq 10\%$ (ver Tabla 3). Las mejoras en la HbA1c, la GPP y la GPA después del tratamiento inicial con saxagliptina 5 mg más metformina se mantuvieron hasta la Semana 76. El cambio de la HbA1c con 5 mg de saxagliptina más metformina (n=177), en comparación con metformina más placebo (n=147), fue de $-0,5\%$ en la Semana 76.

Saxagliptina añadida al tratamiento con glibenclamida

Se llevó a cabo un ensayo de adición, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de saxagliptina, en combinación con glibenclamida en pacientes con un control glucémico insuficiente en el momento de la inclusión (HbA1c 7,5-10%), con una dosis submáxima de glibenclamida sola. La saxagliptina en combinación con una dosis intermedia fija de una sulfonilurea (glibenclamida 7,5 mg), se comparó con la titulación hasta una dosis mayor de glibenclamida (a aproximadamente el 92% de los pacientes en el grupo de placebo más glibenclamida se les aumentó hasta una dosis diaria total final de 15 mg). Saxagliptina (n=250) proporcionó mejorías significativas en la HbA1c, la GPA y la GPP en comparación con la titulación hasta una dosis mayor de glibenclamida (n=264). Las mejoras en la HbA1c y la GPP después del tratamiento con saxagliptina 5 mg se mantuvieron hasta la Semana 76. El cambio de la HbA1c con 5 mg de saxagliptina (n=56), en comparación con la titulación hasta una dosis mayor de glibenclamida más placebo (n=27), fue de $-0,7\%$ en la Semana 76.

Saxagliptina añadida a insulina en tratamiento de combinación (con o sin metformina)

Un total de 455 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un ensayo aleatorizado, doble ciego, de 24 semanas de duración, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de saxagliptina en combinación con una dosis estable de insulina (valor inicial medio: 54,2 Unidades) en pacientes con un control glucémico inadecuado (HbA1c $\geq 7,5\%$ y $\leq 11\%$) con insulina sola (n=141) o con insulina en combinación con una dosis estable de metformina (n=314). Saxagliptina 5 mg añadida a insulina con o sin metformina, proporcionó mejoras significativas tras 24 semanas en la HbA1c y la GPP en comparación con placebo añadido a insulina con o sin metformina. Se consiguieron reducciones similares en la HbA1c frente a placebo en pacientes que recibieron saxagliptina 5 mg añadida a insulina independientemente del uso de metformina ($-0,4\%$ para ambos subgrupos). Las mejoras en la HbA1c desde los valores iniciales se mantuvieron en el grupo con saxagliptina añadida a insulina en comparación con el grupo con placebo añadido a insulina con o sin metformina en la Semana 52. El cambio en la HbA1c para el grupo con saxagliptina (n=244) en comparación con placebo (n=124) fue de $-0,4\%$ en la Semana 52.

Saxagliptina añadida al tratamiento con tiazolidindiona

Se llevó a cabo un ensayo controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de la saxagliptina, en combinación con una tiazolidindiona (TZD) en pacientes con un control glucémico insuficiente (HbA1c 7-10,5%) con la TZD sola. Saxagliptina (n=183) proporcionó una mejora significativa de la HbA1c, la GPA y la GPP en comparación con placebo (n=180). Las mejoras en la HbA1c, la GPP y la GPA después del tratamiento con saxagliptina 5 mg se mantuvieron hasta la Semana 76. El cambio de la HbA1c con 5 mg de saxagliptina (n=82), en comparación con TZD más placebo (n=53), fue de $-0,9\%$ en la Semana 76.

Saxagliptina añadida a metformina y sulfonilurea en tratamiento de combinación

Un total de 257 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un ensayo de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de la saxagliptina (5 mg una vez al día) en combinación con metformina más sulfonilurea (SU) en pacientes con control glucémico inadecuado (HbA1c $\geq 7\%$ y $\leq 10\%$). Saxagliptina (n=127) proporcionó mejoras significativas en la HbA1c y la GPP en comparación con el placebo (n=128). El cambio en la HbA1c con saxagliptina en comparación con placebo fue de $-0,7\%$ en la semana 24.

Saxagliptina añadida a dapagliflozina más tratamiento con metformina

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 comparó 5 mg de saxagliptina con placebo como tratamiento de

adición en individuos con HbA1c 7-10,5% tratados con dapagliflozina (un inhibidor de la SGLT2) y metformina. Los pacientes que completaron el periodo inicial de estudio de 24 semanas fueron candidatos para entrar en un estudio controlado de extensión a largo plazo de 28 semanas (52 semanas).

Los individuos tratados con saxagliptina añadida a dapagliflozina y metformina (n=153) consiguieron reducciones estadísticamente significativas mayores (valor de $p < 0,0001$) en HbA1c frente al grupo con placebo añadido a dapagliflozina más metformina (n=162) en 24 semanas (ver Tabla 2). El efecto sobre la HbA1c observada en la Semana 24 se mantuvo en la Semana 52. El perfil de seguridad de saxagliptina añadida a dapagliflozina más metformina en el periodo de tratamiento a largo plazo, fue consistente con el observado en el periodo de tratamiento de 24 semanas en este estudio y en el ensayo en el que se administró saxagliptina y dapagliflozina de forma concomitante como terapia de adición a pacientes tratados con metformina (descrito abajo).

Proporción de pacientes que alcanzaron un HbA1c < 7%

La proporción de pacientes que consiguieron un HbA1c < 7% en la Semana 24 fue mayor en el grupo de 5 mg de saxagliptina más dapagliflozina más metformina 35,3% (IC 95 % [28,2, 42,4]) comparado con el grupo de placebo más dapagliflozina más metformina 23,1% (IC 95 % [16,9, 29,3]). El efecto sobre la HbA1c observada en la Semana 24 se mantuvo en la Semana 52.

Tabla 2 Principales resultados de eficacia de Onglyza 5 mg al día en ensayos de monoterapia controlados con placebo y en los ensayos de tratamiento añadido en combinación

	Valor inicial medio HbA1c (%)	Cambio medio ² desde el valor inicial HbA1c (%) en la Semana 24	Cambio medio en HbA1c (%) corregido con placebo en la Semana 24 (IC 95%)
ESTUDIOS EN MONOTERAPIA			
• Estudio CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9; -0,4) ³
• Estudio CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (mañana)	-0,4 (-0,7; -0,1) ⁴
(n=70)	7,9	-0,6 (tarde)	-0,4 (-0,6; -0,1) ⁵
ESTUDIOS DE ADICIÓN/COMBINACIÓN			
• Estudio CV181014: adición a metformina (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) ³
• Estudio CV181040: adición a SU ¹ (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9; -0,6) ³
• Estudio D1680L00006: adición a metformina más SU (n=257)	8,4	-0,7	-0,7(-0,9,-0,5) ³
• Estudio CV181013: adición a TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8; -0,4) ³
• Estudio CV181039: combinación inicial con metformina ⁶			
Población global (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) ⁷
Valor inicial HbA1c ≥ estrato del 10% (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) ⁸
• Estudio CV181168: adición secuencial a dapagliflozina + metformina (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5, -0,2) ⁹
• Estudio CV181057: adición a insulina (+/- metformina)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) ³
Población global (n=300)			

n= Pacientes aleatorizados (análisis eficacia primaria – intención de tratar) con los datos disponibles.

¹ El grupo con placebo tuvo un ajuste al alza de la dosis diaria total de glibenclamida de 7,5 a 15 mg.

² Cambio medio ajustado desde el valor inicial ajustado al valor inicial (ANCOVA).

³ p<0,0001 en comparación con placebo.

⁴ p=0,0059 en comparación con placebo.

⁵ p=0,0157 en comparación con placebo.

⁶ La metformina se aumentó de 500 a 2000 mg al día según la tolerancia.

⁷ El cambio medio en la HbA1c es la diferencia entre los grupos de saxagliptina+metformina y metformina sola (p<0,0001).

⁸ El cambio medio en la HbA1c es la diferencia entre los grupos de saxagliptina+metformina y metformina sola.

⁹ El cambio medio en la HbA1c es la diferencia entre los grupos de saxagliptina+dapagliflozina+metformina y dapagliflozina+metformina (p< 0,0001).

Saxagliptina y dapagliflozina añadida al tratamiento con metformina

Un total de 534 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y un control glucémico inadecuado con metformina sola (HbA1c 8%-12%), participaron en este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador activo durante 24 semanas que comparaba la combinación de saxagliptina y dapagliflozina añadida de manera concomitante a metformina, frente a la administración de saxagliptina o dapagliflozina añadidas a metformina. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos de tratamiento doble ciego para recibir saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg añadidas a metformina, saxagliptina 5 mg y placebo añadidos a metformina o dapagliflozina 10 mg y placebo añadidos a metformina.

El grupo de saxagliptina y dapagliflozina logró a las 24 semanas reducciones significativamente mayores de la HbA1c comparado con el grupo de saxagliptina o con el grupo de dapagliflozina (ver Tabla 3)

Tabla 3 HbA1c en la Semana 24 en el estudio controlado con comparador activo que compara la combinación de saxagliptina y dapagliflozina añadidas de forma concomitante a metformina frente a saxagliptina o dapagliflozina añadidas a metformina

Parámetro de eficacia	Saxagliptina 5 mg + dapagliflozina 10 mg + metformina N=179 ²	Saxagliptina 5 mg + metformina N=176 ²	Dapagliflozina 10 mg + metformina N=179 ²
HbA1c (%) en la semana 24¹			
Valor inicial (media)	8,93	9,03	8,87
Cambio respecto el valor inicial (media ajustada ⁶) (Intervalo de confianza [IC] 95 %)	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Diferencia con saxagliptina + metformina (media ajustada ³) (IC 95 %)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Diferencia con dapagliflozina + metformina (media ajustada ³) (IC 95 %)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹ LRM = Análisis longitudinal de medidas repetidas (usando valores antes del rescate).

² Pacientes aleatorizados y tratados con valor inicial y al menos 1 medida de eficacia post-valor inicial.

³ Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial.

⁴ Valor de p <0,0001.

⁵ Valor de p=0,0166.

Proporción de pacientes que alcanzaron un HbA1c < 7%

En el grupo de combinación de saxagliptina y dapagliflozina, 41,4% (IC 95 % [34,5, 48,2]) de los pacientes alcanzó niveles de HbA1c inferiores a 7% comparado con 18,3 (IC 95 % [13,0, 23,5]) de los pacientes del grupo de saxagliptina y 22,2% (IC 95 % [16,1, 28,3]) de los pacientes en el grupo de dapagliflozina.

Pacientes con insuficiencia renal

Se realizó un estudio de 12 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar el efecto del tratamiento con saxagliptina 2,5 mg una vez al día comparado con placebo en 170 pacientes (85 pacientes con saxagliptina y 85 con placebo) con diabetes tipo 2 (HbA1c 7,0-11%) e insuficiencia renal (moderada [n=90], grave [n=41] o ERT [n=39]). En este estudio, el 98,2% de los pacientes recibieron otros tratamientos antihiper glucémicos (75,3% con insulina y 31,2% con antihiper glucémicos orales y algunos recibieron ambos). Saxagliptina redujo de forma significativa el valor de HbA1c comparado con placebo; el cambio de la HbA1c con saxagliptina fue de -0,9% en la Semana 12 (cambio de la HbA1c de -0,4% con placebo). Las mejoras en la HbA1c después del tratamiento con saxagliptina 2,5 mg se mantuvieron hasta la Semana 52, aunque el número de pacientes que finalizaron las 52 semanas sin modificación de otro tratamiento antihiper glucémico fue bajo (26 pacientes en el grupo de la saxagliptina frente a 34 pacientes en el grupo de placebo). La incidencia de episodios hipoglucémicos confirmados fue algo mayor en el grupo de saxagliptina (9,4%) frente al grupo de placebo (4,7%), si bien el número de pacientes que sufrieron algún episodio hipoglucémico fue similar en los dos grupos de tratamiento. No se produjo ningún efecto adverso en la función renal determinada según la velocidad de filtración glomerular estimada o el aclaramiento de creatinina (CrCL) en la Semana 12 y la Semana 52.

Estudio sobre la Evaluación de Saxagliptina a partir de los Resultados Vasculares registrados en pacientes con diabetes mellitus – Trombolisis en Infarto de Miocardio (SAVOR)

SAVOR fue un ensayo de resultados CV en 16.492 pacientes con HbA1c $\geq 6,5\%$ y $< 12\%$ (12.959 con enfermedad CV establecida; 3.533 sólo con múltiples factores de riesgo) que fueron aleatorizados a saxagliptina (n=8.280) o placebo (n=8.212) además de cuidados estándar regionales de HbA1c y factores de riesgo CV. La población del estudio incluyó aquellos ≥ 65 años (n=8.561) y ≥ 75 años (n=2.330), con la función renal normal o insuficiencia renal leve (n=13.916) así como insuficiencia renal moderada (n=2.240) o grave (n=336).

La variable principal de seguridad (no-inferioridad) y eficacia (superioridad) fue una variable compuesta que consistía en tiempo hasta la primera aparición de cualquiera de los acontecimientos adversos CV graves (AACG): muerte CV, infarto de miocardio no mortal, ictus isquémico no mortal.

Tras un seguimiento medio de 2 años, el ensayo alcanzó su variable principal de la seguridad, demostrando que saxagliptina no aumenta el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con placebo cuando se añade al tratamiento de base actual.

No se observó ningún beneficio sobre la AACG o sobre la mortalidad por cualquier causa.

Tabla 4: Variables Clínicas Principal y Secundaria por Grupo de Tratamiento en el Ensayo SAVOR*

Variable	Saxagliptina (N=8.280)		Placebo (N=8.212)		Razón de riesgos (IC 95%) [†]
	Sujetos con acontecimientos n (%)	Tasa de acontecimientos por 100 pacientes-año	Sujetos con acontecimientos n (%)	Tasa de acontecimientos por 100 pacientes-año	
Variable	613	3,76	609	3,77	1.00

principal compuesta: AACG	(7,4)		(7,4)		(0,89; 1,12) ^{‡,§, #}
Variable secundaria compuesta: AACG adicional	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11) [¶]
Mortalidad por cualquier causa	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27) [¶]

* Población con intención de tratar

† Razón de riesgos (HR) ajustada a la categoría basal de la función renal basal y a la categoría basal de riesgo de enfermedad CV.

‡ Valor de p <0,001 para no-inferioridad (basado en HR <1,3) en comparación con placebo.

§ Valor de p = 0,99 para superioridad (basado en HR <1,0) en comparación con placebo.

Acontecimientos acumulados de forma consistente en el tiempo, y la tasa de acontecimientos con Onglyza y placebo no se diferenciaron de forma notable en el tiempo.

¶ Significancia no evaluada.

Uno de los componentes de la variable secundaria compuesta, la hospitalización por insuficiencia cardíaca, ocurrió con más frecuencia en el grupo de saxagliptina (3,5%) en comparación con el grupo de placebo (2,8%), con una significación estadística nominal favoreciendo al placebo [HR = 1,27; (IC 95% 1,07, 1,51); P = 0,007]. Los factores clínicamente relevantes que predicen el aumento del riesgo relativo con el tratamiento con saxagliptina no pudieron identificarse de forma definitiva. Los sujetos con un mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, independientemente del tratamiento asignado, podían ser identificados por los factores de riesgo de insuficiencia cardíaca tales como historia previa de insuficiencia cardíaca o función renal alterada. Sin embargo, los sujetos del grupo de saxagliptina con una historia de insuficiencia cardíaca o función renal alterada al inicio no presentaron un aumento del riesgo relativo en comparación con el grupo placebo para las variables primarias o secundarias compuestas o la mortalidad por cualquier causa.

Otra variable secundaria, la mortalidad por cualquier causa, ocurrió con una frecuencia del 5,1% en el grupo de saxagliptina y 4,6% en el grupo placebo (ver Tabla 4). Las muertes CV estuvieron equilibradas entre todos los grupos de tratamiento. Hubo un desequilibrio numérico en las muertes no CV, con más eventos en el grupo de saxagliptina (1,8%) que en el de placebo (1,4%) [HR = 1,27; (IC 95% 1,00, 1,62); P = 0,051].

En un análisis exploratorio, el A1C fue menor con saxagliptina en comparación con placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Onglyza en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Pacientes de edad avanzada

En los subgrupos mayores de 65 y mayores de 75 años de edad del ensayo SAVOR, la eficacia y seguridad fueron consistentes con la población general del estudio.

GENERATION fue un ensayo de control glucémico de 52 semanas en 720 pacientes de edad avanzada, la edad media fue de 72,6 años; 433 sujetos (60,1%) eran <75 años de edad y 287 sujetos (39,9%) eran ≥75 años de edad. La variable principal fue la proporción de pacientes que alcanzó una HbA1c <7% sin hipoglucemia confirmada o grave. No pareció haber ninguna diferencia en el porcentaje que respondió: 37,9% (saxagliptina) y 38,2% (glimepirida) alcanzaron la variable principal. Un menor porcentaje de pacientes en el grupo de saxagliptina (44,7%) en comparación con el grupo de glimepirida (54,7%) alcanzó el objetivo de HbA1c del 7,0%. Un menor porcentaje de pacientes en el grupo de saxagliptina

(1,1%) en comparación con el grupo de glimepirida (15,3%) experimentó un acontecimiento de hipoglucemia confirmada o grave.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la saxagliptina y su metabolito principal fue similar en individuos sanos y pacientes con diabetes tipo 2.

Absorción

La saxagliptina se absorbió rápidamente después de la administración oral en ayunas, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de saxagliptina y su metabolito principal en 2 y 4 horas (T_{max}), respectivamente. Los valores C_{max} y AUC de la saxagliptina y su metabolito principal aumentaron de forma proporcional con el incremento de la dosis de saxagliptina y esta proporcionalidad en la dosis se observó en dosis de hasta 400 mg. Tras la administración de una sola dosis de 5 mg saxagliptina vía oral a individuos sanos, la media de la AUC de los valores plasmáticos de la saxagliptina y de su metabolito principal, representó 78 ng·h/mL y 214 ng·h/mL, respectivamente. Los valores C_{max} correspondientes en el plasma fueron de 24 ng/mL y 47 ng/mL, respectivamente. Los coeficientes de variación intraindividual de la C_{max} y de la AUC de la saxagliptina fueron menores del 12%.

La inhibición de la actividad de DPP4 plasmática por la saxagliptina durante al menos 24 horas después de la administración oral de la saxagliptina se debe a la elevada potencia, gran afinidad y unión prolongada al sitio activo.

Interacción con los alimentos

El alimento presentó efectos relativamente discretos sobre la farmacocinética de la saxagliptina en individuos sanos. La administración con alimentos (una comida rica en grasas) no modificó la C_{max} de saxagliptina y aumentó el AUC en un 27%, en comparación con el estado en ayunas. El tiempo que tardó la saxagliptina en alcanzar la C_{max} (T_{max}) se prolongó aproximadamente en 0,5 horas con el alimento, en comparación con el ayuno. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

Distribución

La fijación *in vitro* de la saxagliptina y su metabolito principal a las proteínas del suero humano es despreciable. Por lo tanto, no se espera que los cambios en los niveles de las proteínas en sangre en distintos estadios de la enfermedad (por ej., alteración renal o hepática) alteren la disposición de la saxagliptina.

Biotransformación

La biotransformación de la saxagliptina está mediada, sobre todo, por el citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). El principal metabolito de la saxagliptina es también un inhibidor selectivo, reversible competitivo de la DPP4, la mitad de potente que la saxagliptina.

Eliminación

Los valores de la semi-vida plasmática terminal media ($t_{1/2}$) de la saxagliptina y su metabolito principal fueron de 2,5 horas y 3,1 horas, respectivamente, y el valor medio de $t_{1/2}$ para la inhibición de la DPP4 plasmática fue de 26,9 horas. La saxagliptina se elimina tanto por vía renal como por vía hepática. Tras la administración de una dosis única de 50 mg de ^{14}C -saxagliptina, el 24%, el 36% y el 75% de la dosis se excretó en la orina en forma de saxagliptina, su principal metabolito y radiactividad total, respectivamente. El aclaramiento renal medio de saxagliptina (~230 mL/min) resultó mayor que la velocidad de filtración glomerular media estimada (~120 mL/min), lo que sugiere cierta excreción renal activa. Los valores del aclaramiento renal del metabolito principal fueron comparables a la velocidad de filtración glomerular estimada. Un total del 22% de la radiactividad administrada se recuperó en las heces, representando la fracción de la dosis de saxagliptina excretada en la bilis y/o, del medicamento no absorbido en el tubo digestivo.

Linealidad

La C_{max} y el AUC de la saxagliptina y su principal metabolito aumentaron proporcionalmente a la dosis de saxagliptina. No se observó ningún acúmulo apreciable ni de saxagliptina ni de su principal metabolito con la administración una vez al día repetida con cualquier dosis. No se observó ninguna dependencia ni del tiempo ni de la dosis del aclaramiento de la saxagliptina ni de su principal metabolito durante 14 días de administración una vez al día con dosis de saxagliptina que oscilaron desde 2,5 mg a 400 mg.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se llevó a cabo un ensayo abierto, con dosis única, para evaluar la farmacocinética de una dosis oral de 10 mg de saxagliptina en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal crónica en comparación con la de sujetos con una función renal normal. El estudio incluyó pacientes con insuficiencia renal clasificada según el aclaramiento de creatinina (aplicando la fórmula de Cockcroft-Gault) como leve (>50 a ≤ 80 mL/min), moderada (≥ 30 a ≤ 50 mL/min) o grave (<30 mL/min), así como en pacientes con ERT que precisaban hemodiálisis.

El grado de insuficiencia renal no afectó a la C_{max} de saxagliptina, ni a la de su metabolito principal. En pacientes con insuficiencia renal leve, los valores medios del AUC de la saxagliptina y de su principal metabolito fueron 1,2 y 1,7 veces mayores, respectivamente, que los valores medios del AUC en pacientes con función renal normal. Debido a que los aumentos de esta magnitud no son clínicamente relevantes, no se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, o en pacientes con ERT que precisen hemodiálisis, los valores del AUC de la saxagliptina y de su metabolito principal fueron hasta 2,1 y 4,5 veces mayores, respectivamente, que los valores del AUC en sujetos con función renal normal. La dosis de Onglyza debe reducirse a 2,5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

Alteración de la función hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh), moderada (Clase B de Child-Pugh) o grave (Clase C de Child-Pugh), las exposiciones a saxagliptina fueron 1,1; 1,4 y 1,8 veces más elevadas, respectivamente, y las exposiciones al BMS-510849 fueron de 22%, 7% y 33% menores, respectivamente, que los observados en sujetos sanos.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Los pacientes de edad avanzada (65-80 años) presentaron un AUC de saxagliptina aproximadamente un 60% mayor que los pacientes jóvenes (18-40 años). Esto no se considera clínicamente significativo, por lo que no se recomienda ajustar la dosis de Onglyza únicamente en función de la edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los monos cinomolgos, la saxagliptina produjo lesiones cutáneas reversibles (costras, úlceras y necrosis) en las extremidades (cola, dedos, escroto y/o nariz) a dosis ≥ 3 mg/kg/día. El valor sin efecto (VSE) de las lesiones es de 1 y 2 veces la exposición en humanos para la saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente, a la dosis humana recomendada de 5 mg/día (DHR).

Se desconoce la importancia clínica de estas lesiones cutáneas, sin embargo, no se han observado hallazgos clínicos equivalentes a las lesiones cutáneas en monos en los ensayos clínicos en humanos con saxagliptina.

Se han notificado hallazgos de hiperplasia linfoide no progresiva mínima en bazo, nódulos linfoides y médula ósea relacionados con el sistema inmune sin secuelas adversas en todas las especies estudiadas a exposiciones a partir de 7 veces la DHR.

Saxagliptina produjo toxicidad gastrointestinal en perros incluyendo deposiciones sanguinolentas/mucoides y enteropatía a dosis mayores con un VSE 4 y 2 veces la exposición humana para la saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente a la DHR.

Saxagliptina no fue genotóxica en una serie convencional de estudios de genotoxicidad in vitro y en vivo. No se observó potencial carcinogénico en los ensayos carcinogénicos de dos años con ratones y ratas.

Se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a dosis altas que produjeron claros signos de toxicidad. La saxagliptina no fue teratogénica a ninguna de las dosis evaluadas en ratas o conejos. A dosis altas en ratas, la saxagliptina provocó una reducción de la osificación (un retraso del desarrollo) de la pelvis fetal y una disminución del peso corporal fetal (en presencia de toxicidad materna) con un VSE 303 y 30 veces la exposición humana para la saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente, a la DHR. En conejos, los efectos de la saxagliptina se limitaron a alteraciones óseas mínimas observadas sólo con dosis tóxicas maternas (VSE 158 y 224 veces la exposición humana para la saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente, a la DHR). En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, la saxagliptina disminuyó el peso de las crías a dosis maternas tóxicas, con un VSE 488 y 45 veces la exposición humana para la saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente, a la DHR. El efecto sobre los pesos corporales de las crías se observó hasta el día posnatal 92 y 120 en hembras y machos, respectivamente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidratada

Celulosa, microcristalina (E460i)

Croscarmelosa de sodio (E468)

Estearato de magnesio

Recubrimiento

Alcohol polivinílico

Macrogol 3350

Dióxido de titanio (E171)

Talco (E553b)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Tinta de impresión

Barniz shellac

Laca de aluminio carmín índigo (E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de Alu/Alu.

Tamaños de envase de 14, 28 y 98 comprimidos recubiertos con película en blister calendario no precortados.

Tamaños de envase de 30x1 y 90x1 comprimidos recubiertos con película en blister precortados unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/545/011-015

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 1 de octubre de 2009

Fecha de la última renovación: 18 de julio de 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onglyza 5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de saxagliptina (como hidrocloreuro).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 99 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Los comprimidos de Onglyza 5 mg son rosas, biconvexos, redondos, recubiertos con película, con “5” impreso en una cara y “4215” impreso en la otra, en tinta azul.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Onglyza está indicado en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico:

- como monoterapia cuando la metformina no sea adecuada debido a intolerancia o contraindicaciones.
- en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, incluyendo insulina, cuando éstos no logren un control glucémico adecuado (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1 para datos disponibles sobre diferentes combinaciones).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Onglyza es de 5 mg, una vez al día. Cuando se utiliza Onglyza en combinación con insulina o una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de insulina o de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la saxagliptina como tratamiento oral triple en combinación con metformina y una tiazolidindiona.

Poblaciones especiales

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se recomienda ningún ajuste de la dosis basado únicamente en la edad. (ver también secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

La dosis debe reducirse a 2,5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

No se recomienda el uso de Onglyza en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) que precisen hemodiálisis (ver sección 4.4).

Puesto que la dosis debe limitarse a 2,5 mg dependiendo de la función renal, se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento y, conforme a los cuidados habituales, se deben realizar evaluaciones renales periódicas a partir de ese momento (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 5.2). Saxagliptina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Onglyza en niños de 0 a <18 años: No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos pueden ser administrados con o sin alimentos a cualquier hora del día. Los comprimidos no deben dividirse o cortarse.

Si se olvida una dosis, debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde. No se debe tomar una dosis doble en un mismo día.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo reacción anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema, a cualquier inhibidor de la 4-dipeptidil peptidasa (DPP4) (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

No debe utilizarse Onglyza en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Onglyza no es un sustituto de la insulina en pacientes insulino-dependientes.

Pancreatitis aguda

Se ha asociado el uso de inhibidores DPP4 al riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda; dolor abdominal persistente y severo. Si hay sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con Onglyza; si se confirma pancreatitis aguda, el tratamiento con Onglyza no se debe reiniciar. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

En la experiencia poscomercialización de saxagliptina se han recibido notificaciones espontáneas de reacciones adversas de pancreatitis aguda.

Insuficiencia renal

Se recomienda un único ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. No se recomienda el uso de saxagliptina en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) que precisen hemodiálisis. Se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con Onglyza y, conforme a los cuidados habituales, se deben realizar evaluaciones renales periódicas a partir de ese momento (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Saxagliptina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Uso con medicamentos que poseen un conocido efecto hipoglucemiante

Las sulfonilureas y la insulina poseen un conocido efecto hipoglucemiante. Por lo tanto, puede que se requiera una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se utilicen en combinación con Onglyza.

Reacciones de hipersensibilidad

No debe administrarse Onglyza a pacientes que hayan presentado alguna reacción grave de hipersensibilidad a un inhibidor de la 4-dipeptidil peptidasa (DPP4) (ver sección 4.3).

Durante la experiencia poscomercialización, incluyendo las notificaciones espontáneas y ensayos clínicos, se han registrado las siguientes reacciones adversas con el uso de saxagliptina: reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo reacción anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema. Si se sospecha de una reacción grave de hipersensibilidad a saxagliptina, Onglyza se debe interrumpir, evaluar otras causas potenciales para el acontecimiento e instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes (ver sección 4.8).

Alteraciones cutáneas

Se han notificado lesiones cutáneas ulcerosas y necróticas en las extremidades de monos en los estudios no clínicos de toxicología (ver sección 5.3). No se observaron lesiones cutáneas con una incidencia aumentada en los ensayos clínicos. En la experiencia poscomercialización se han notificado casos de erupción en la clase de los inhibidores DPP4. La erupción también se incluye como una reacción adversa para Onglyza (ver sección 4.8). Por lo tanto, en consonancia con los cuidados habituales del paciente diabético, se recomienda una monitorización de las alteraciones cutáneas, tales como formación de ampollas, ulceración o erupción.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase III-IV de la NYHA es aún limitada. En el ensayo SAVOR se observó un pequeño aumento de la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con saxagliptina en comparación con placebo, aunque no se ha establecido una relación causal (ver sección 5.1). Los análisis adicionales no indicaron un efecto diferencial entre las clases de la NYHA. Se debe tener precaución si se usa Onglyza en pacientes con factores de riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca conocidos, tales como antecedentes de insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal moderada a grave. Se debe advertir a los pacientes de los síntomas característicos de la insuficiencia cardíaca y que notifiquen tales síntomas inmediatamente.

Artralgia

Se ha notificado dolor articular, que puede ser grave en informes pos-comercialización para inhibidores DPP4 (ver sección 4.8). Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas después de la interrupción de la medicación y algunos experimentaron una recurrencia de los síntomas con la reintroducción del mismo u otro inhibidor DPP4. El inicio de los síntomas tras el comienzo del tratamiento con el fármaco puede ser rápido o puede aparecer tras periodos de tratamiento más largos. Si un paciente presenta dolor articular grave, la continuación del tratamiento con el fármaco debe ser evaluada de forma individual.

Pacientes inmunodeprimidos

Los pacientes inmunodeprimidos, tales como pacientes sometidos a un trasplante de órganos o pacientes diagnosticados con el síndrome de inmunodeficiencia humana, no han sido estudiados en el programa clínico de Onglyza. Por lo tanto, no se ha establecido el perfil de seguridad y eficacia de saxagliptina en estos pacientes.

Uso con inductores potentes del CYP 3A4

El uso de inductores del CYP3A4 tales como carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína y rifampicina puede disminuir el efecto reductor de la glucemia de Onglyza (ver sección 4.5).

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos clínicos expuestos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas con medicamentos administrados de manera concomitante es bajo.

El metabolismo de la saxagliptina está mediado principalmente por el citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

La administración concomitante de saxagliptina e inductores del CYP3A4/5 distintos de la rifampicina, (tales como carbamazepina, dexametasona, fenobarbital y fenitoína) no se ha estudiado y puede producir una reducción de las concentraciones plasmáticas de la saxagliptina y un aumento de la concentración de su principal metabolito. El control glucémico se debe evaluar con atención cuando se emplee saxagliptina de forma concomitante con un inductor potente del CYP3A4/5.

La administración concomitante de saxagliptina y el inhibidor moderado del CYP3A4/5, diltiazem, aumentó la C_{max} y el AUC de la saxagliptina en un 63% y 2,1 veces, respectivamente y los valores correspondientes para el metabolito activo disminuyeron en un 44% y 34%, respectivamente.

La administración concomitante de saxagliptina y el potente inhibidor del CYP3A4/5, ketoconazol, aumentó la C_{max} y el AUC de la saxagliptina en un 62% y 2,5 veces, respectivamente y los valores correspondientes para el metabolito activo disminuyeron en un 95% y 88%, respectivamente.

La administración concomitante de saxagliptina y el potente inductor del CYP3A4/5, rifampicina, disminuyó la C_{max} y el AUC de la saxagliptina en un 53% y 76%, respectivamente. La exposición del metabolito activo y la inhibición de la actividad del DPP4 plasmático a lo largo del intervalo de dosificación no fueron afectados por la rifampicina (ver sección 4.4).

En los estudios *in vitro*, la saxagliptina y su principal metabolito no inhibieron al CYP1A2, 2A6, 2C8, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A4, ni indujeron al CYP1A2, 2B6, 2C9 ni 3A4. En los ensayos llevados a cabo en sujetos sanos, ni la farmacocinética de la saxagliptina ni de su principal metabolito fueron modificados de forma significativa por metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, simvastatina, omeprazol, antiácidos o famotidina. Además, la saxagliptina no modificó de manera significativa la farmacocinética de la metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, simvastatina, los principios activos de un anticonceptivo oral combinado (etinil estradiol o norgestimato), diltiazem o ketoconazol.

No se han estudiado de manera específica los efectos del tabaquismo, la dieta, las hierbas medicinales o el alcohol sobre la farmacocinética de la saxagliptina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha estudiado el uso de saxagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a dosis altas (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Onglyza no debe utilizarse durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si la saxagliptina se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales han demostrado la excreción de saxagliptina y/o el metabolito en la leche. No se puede excluir el riesgo para el niño lactante. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de saxagliptina en la fertilidad humana. Se han observado efectos en la fertilidad de ratas macho y hembra con dosis altas que produjeron signos claros de toxicidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Onglyza sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Al conducir o utilizar máquinas se debe tener en cuenta que se han notificado casos de mareos en estudios con saxagliptina. Además, se debe alertar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa Onglyza en combinación con otros medicamentos antidiabéticos con efecto hipoglucemiante (p. ej., insulina, sulfonilureas).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los ensayos controlados con placebo, que fueron notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Onglyza 5 mg y con más frecuencia en pacientes tratados con placebo, son infección del tracto respiratorio alto (7,7%), infección del tracto urinario (6,8%) y cefalea (6,5%).

4.148 pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo 3.021 pacientes tratados con Onglyza, fueron aleatorizados en seis ensayos doble ciego, controlados sobre seguridad y eficacia clínica, diseñados para evaluar los efectos de saxagliptina sobre el control glucémico. Más de 17.000 pacientes con diabetes tipo 2 han sido tratados con Onglyza en ensayos aleatorizados, controlados, doble ciego (incluyendo la experiencia en fase de desarrollo y poscomercialización).

En un análisis conjunto de 1.681 pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo 882 pacientes tratados con Onglyza 5 mg, aleatorizados en cinco ensayos doble ciego, controlados con placebo, sobre seguridad y eficacia clínica, diseñados para evaluar los efectos de saxagliptina sobre el control glucémico, la incidencia total de efectos adversos en pacientes tratados con 5 mg de saxagliptina fue similar a placebo. El abandono del tratamiento debido a los efectos adversos fue mayor en pacientes que recibieron 5 mg de saxagliptina en comparación con placebo (3,3% frente a 1,8%).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se exponen las reacciones adversas notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con saxagliptina 5 mg y más frecuentemente que en los pacientes tratados con placebo o que fueron notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con saxagliptina 5 mg y $\geq 1\%$ más frecuentemente en

comparación con placebo extraídas del análisis conjunto de cinco estudios sobre control glucémico, además de un estudio adicional con control activo de combinación inicial con metformina.

Las reacciones adversas se clasifican por órganos y sistemas y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy rara ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Frecuencia de las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos en los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Frecuencia de las reacciones adversas por régimen de tratamiento				
	Saxagliptina en monoterapia	Saxagliptina con metformina ¹	Saxagliptina con una sulfonilurea (glibenclamida)	Saxagliptina con una tiazolidindiona	Saxagliptina Añadida a metformina más una sulfonilurea
Infecciones e infestaciones					
Infección del tracto respiratorio alto	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	
Infección del tracto urinario	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	
Gastroenteritis	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	
Sinusitis	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	
Nasofaringitis		Frecuente ²			
Trastornos del sistema inmunológico					
Reacciones de hipersensibilidad ^{†‡}	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	
Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico ^{†‡}	Rara	Rara	Rara	Rara	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hipoglucemia			Muy frecuente ³		
Dislipidemia			Poco frecuente		
Hipertrigliceridemia			Poco frecuente		
Trastornos del sistema nervioso					
Mareo	Frecuente				Frecuente
Cefalea	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	
Trastornos gastrointestinales					
Dolor abdominal [†]	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	
Diarrea ⁴	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia de las reacciones adversas por régimen de tratamiento				
Reacción adversa					
Dispepsia		Frecuente			
Flatulencia					Frecuente
Gastritis		Frecuente			
Náusea†	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	
Vómitos	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	
Pancreatitis†	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	
Estreñimiento†	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo					
Erupción cutánea †	Frecuente	Frecuente	Frecuente		
Dermatitis†	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	
Prurito†	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	
Urticaria†	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente	
Angioedema†‡	Rara	Rara	Rara	Rara	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia*		Poco frecuente			
Mialgia ⁵		Frecuente			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					
Disfunción erectil		Poco frecuente			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Fatiga	Frecuente		Poco frecuente		Frecuente
Edema periférico				Frecuente	

¹Incluye saxagliptina añadida a metformina y en combinación inicial con metformina.

²Sólo en tratamiento inicial en combinación.

³No hubo diferencia estadísticamente significativa en comparación con placebo. La incidencia de hipoglucemia confirmada fue poco frecuente para Onglyza 5 mg (0,8%) y placebo (0,7%).

⁴La incidencia de diarrea fue de 4,1% (36/882) en el grupo con saxagliptina 5 mg y 6,1% (49/799) en el grupo con placebo.

⁵Como tratamiento inicial en combinación con metformina, la mialgia se notifica como poco frecuente.

†Las reacciones adversas se identificaron mediante la vigilancia poscomercialización.

‡Ver secciones 4.3 y 4.4.

* También notificado durante la vigilancia pos-comercialización (ver sección 4.4).

Resultados del ensayo SAVOR

El ensayo SAVOR incluyó 8.240 pacientes tratados con Onglyza 5 mg o 2,5 mg una vez al día y 8.173 pacientes con placebo. La incidencia global de reacciones adversas en pacientes tratados con Onglyza en este ensayo fue similar a placebo (72,5% frente a 72,2%, respectivamente).

La incidencia de acontecimientos de pancreatitis adjudicada fue 0,3% tanto en pacientes tratados con Onglyza como en pacientes tratados con placebo.

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad fue de 1,1% tanto en los pacientes tratados con Onglyza como en los pacientes tratados con placebo.

La incidencia global de hipoglucemia notificada (registrada en las agendas diarias de los pacientes) fue del 17,1% en sujetos tratados con Onglyza y del 14,8% en los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de sujetos con acontecimientos de hipoglucemia grave notificados durante el tratamiento (definido como un acontecimiento que requirió asistencia de otra persona) fue mayor en el grupo de saxagliptina que en el grupo con placebo (2,1% y 1,6%, respectivamente). El riesgo incrementado de hipoglucemia general e hipoglucemia grave observada en el grupo tratado con saxagliptina ocurrió principalmente en sujetos tratados con SU al inicio y no en sujetos con insulina o metformina en monoterapia al inicio. El riesgo aumentado de hipoglucemia general o grave fue observado principalmente en sujetos con A1C <7% al inicio.

Se notificó un descenso en el recuento de linfocitos en un 0,5% de los pacientes tratados con Onglyza y en un 0,4% de los pacientes tratados con placebo.

La hospitalización por insuficiencia cardíaca, ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de saxagliptina (3,5%) en comparación con el grupo con placebo (2,8%), con una significancia estadística nominal que favorecía a placebo [HR = 1,27; IC 95% 1,07, 1,51]; P = 0,007]. Ver también sección 5.1.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los informes de hipoglucemia; la determinación simultánea de la glucemia no fue necesaria.

Cuando se utilizó añadida a metformina más una sulfonilurea, la incidencia global de hipoglucemia notificada fue de 10,1% para Onglyza 5 mg y 6,3% para placebo.

Cuando se utilizó en adición a la insulina (con o sin metformina), la incidencia global de hipoglucemia notificada fue de 18,4% para Onglyza 5 mg y 19,9% para placebo.

Exploraciones complementarias

En todos los ensayos clínicos, la incidencia de reacciones adversas en las pruebas de laboratorio fue similar en pacientes tratados con 5 mg de saxagliptina en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se observó un ligero descenso del número absoluto de linfocitos. A partir de una cifra inicial media absoluta de linfocitos de aproximadamente 2200 células/ μ l, se observó en el análisis combinado controlado con placebo un descenso medio de aproximadamente 100 células/ μ l, en relación con el placebo. La media absoluta de linfocitos permaneció estable con un tratamiento diario de hasta 102 semanas de duración. Los descensos en el número de linfocitos no se asociaron a reacciones adversas clínicamente significativas. Se desconoce la relevancia clínica de este descenso en el número de linfocitos, en relación con el placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Onglyza no presentó ningún efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QTc o la frecuencia cardíaca en dosis orales de hasta de 400 mg al día durante 2 semanas (80 veces la dosis recomendada). En caso de sobredosis se emprenderán las medidas de soporte pertinentes en función del estado clínico del paciente. La saxagliptina y su metabolito principal pueden ser eliminados con hemodiálisis (23% de la dosis durante 4 horas).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos utilizados en la diabetes. Inhibidores de la 4-dipeptidil peptidasa (DPP4), código ATC: A10BH03

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

La saxagliptina es un inhibidor de DPP4 sumamente potente (K_i : 1,3 nM), selectivo, reversible y competitivo. La administración de saxagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 inhibió la actividad enzimática de DPP4 durante un periodo de 24 horas. Tras una sobrecarga oral de glucosa, esta inhibición de DPP4 provocó un aumento de 2 a 3 veces los niveles circulantes de las hormonas incretinas activas, incluidos el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), un descenso de las concentraciones de glucagón y un aumento de la capacidad de respuesta de las células beta glucosa dependientes, con lo que aumentaron las concentraciones de insulina y de péptido C. El aumento de insulina producido por las células beta del páncreas y la disminución de glucagón producida por las células alfa del páncreas se asociaron a concentraciones menores de la glucosa en ayunas y a una reducción de la fluctuación del nivel de glucosa tras una sobrecarga oral de glucosa o tras una comida. Saxagliptina mejora el control glucémico al reducir las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandiales de los pacientes con diabetes tipo 2.

Eficacia clínica y seguridad

Más de 17.000 pacientes con diabetes tipo 2 han sido tratados con saxagliptina en ensayos clínicos aleatorizados, controlados, doble ciego (incluyendo la experiencia en fase de desarrollo y poscomercialización).

Control glucémico

Un total de 4.148 pacientes con diabetes tipo 2, incluidos 3.021 tratados con saxagliptina fueron aleatorizados en 6 ensayos clínicos doble ciego, controlados, de eficacia y seguridad clínica para evaluar los efectos de saxagliptina sobre el control glucémico. El tratamiento con saxagliptina 5 mg una vez al día produjo mejoras clínicamente relevantes y estadísticamente significativas de la hemoglobina A1c (HbA1c), la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la glucosa posprandial (GPP), en comparación con placebo en monoterapia, en combinación con metformina (tratamiento inicial o adicional), en combinación con una sulfonilurea y en combinación con una tiazolidindiona (ver Tabla 2).

Tampoco hubo ningún cambio aparente en el peso corporal asociado a la saxagliptina. Se observaron reducciones en la HbA1c en todos los subgrupos, incluyendo el sexo, edad, raza e índice de masa corporal (IMC) inicial y, la HbA1c inicial mayor, se asoció a un cambio medio ajustado mayor desde los valores iniciales con saxagliptina.

Saxagliptina en monoterapia

Se realizaron dos ensayos de carácter doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de saxagliptina en monoterapia en pacientes con diabetes tipo 2. En ambos ensayos, el tratamiento con saxagliptina una vez al día, indujo una mejora significativa de HbA1c (ver Tabla 3). Los hallazgos de estos ensayos fueron confirmados en dos ensayos regionales (asiáticos) subsiguientes de 24 semanas en monoterapia en los que se comparaba saxagliptina 5 mg con placebo.

Saxagliptina añadida al tratamiento con metformina

Se llevó a cabo un ensayo de adición a la metformina controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y la seguridad de saxagliptina, en combinación con metformina, en pacientes con un control glucémico insuficiente (HbA1c 7-10%) sólo con metformina. La saxagliptina (n=186) mejoró significativamente la HbA1c, la GPA y la GPP en comparación con placebo (n=175). Las mejoras en la HbA1c, la GPP y GPA después del tratamiento con saxagliptina 5 mg más metformina se mantuvieron hasta la Semana 102. El cambio de la HbA1c con 5 mg de saxagliptina más metformina (n=31), en comparación con placebo más metformina (n=15), fue de -0,8% en la Semana 102.

Saxagliptina añadida a metformina en comparación con SU añadida a metformina

Se llevó a cabo un ensayo de 52 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de saxagliptina 5 mg en combinación con metformina (428 pacientes), frente a sulfonilurea (glipizida, 5 mg con titulación, si fuera necesaria hasta 20 mg, dosis media de 15 mg) en combinación con metformina (430 pacientes) en 858 pacientes con control glucémico insatisfactorio (HbA1c de 6,5%-10%) con metformina sola. La dosis media de metformina fue de aproximadamente 1.900 mg en cada grupo de tratamiento. Después de 52 semanas, los grupos de saxagliptina y glipizida presentaron reducciones medias similares en la HbA1c desde los valores iniciales en el análisis por protocolo (-0,7% frente a -0,8%, respectivamente, valor inicial medio de la HbA1c de 7,5% en ambos grupos). En el análisis por intención de tratar se obtuvieron resultados similares. La reducción en la GPA fue ligeramente menor en el grupo con saxagliptina y hubo más abandonos (3,5% frente a 1,2%) debido a falta de eficacia de acuerdo con el criterio de la GPA durante las primeras 24 semanas de estudio. La saxagliptina se asoció también a una proporción significativamente menor de pacientes con hipoglucemia, 3% (19 episodios en 13 sujetos) frente a 36,3% (750 episodios en 156 pacientes) con glipizida. Los pacientes tratados con saxagliptina registraron una reducción significativa del peso corporal desde su valor inicial, frente a un aumento del peso en los pacientes que recibieron glipizida (-1,1 frente a +1,1 kg).

Saxagliptina añadida a metformina en comparación con sitagliptina añadida a metformina

Se llevó a cabo un ensayo de 18 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de saxagliptina 5 mg en combinación con metformina (403 pacientes), frente a sitagliptina 100 mg en combinación con metformina (398 pacientes) en 801 pacientes con control glucémico insatisfactorio con metformina sola. Después de 18 semanas, la saxagliptina fue no-inferior a la sitagliptina en cuanto a la reducción media en la HbA1c desde los valores iniciales tanto en el análisis por protocolo como en el conjunto completo de análisis. Las reducciones medias en la HbA1c desde los valores iniciales, respectivamente para saxagliptina y sitagliptina en el análisis primario por protocolo fueron de -0,5% (media y mediana) y -0,6% (media y mediana). En el conjunto completo de análisis confirmatorios, las reducciones medias fueron de -0,4% y -0,6% respectivamente para saxagliptina y sitagliptina, con medianas de las reducciones de -0,5% en ambos grupos.

Saxagliptina en combinación con metformina como tratamiento inicial

Se llevó a cabo un ensayo de 24 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de saxagliptina 5 mg, en combinación con metformina, como tratamiento inicial en combinación en pacientes que no hubieran sido tratados anteriormente, con un control glucémico insatisfactorio (HbA1c 8-12%). El tratamiento inicial en combinación de saxagliptina 5 mg más metformina (n=306), proporcionó mejoras significativas en la HbA1c, la GPA y la GPP en comparación con saxagliptina (n=317) o metformina (n=313) solas como tratamiento inicial. Se observaron reducciones en la HbA1c desde los valores iniciales hasta la Semana 24 en todos los subgrupos evaluados (definidos según los valores iniciales de la HbA1c), observándose

mayores reducciones en pacientes con un valor inicial de HbA1c $\geq 10\%$ (ver Tabla 3). Las mejoras en la HbA1c, la GPP y la GPA después del tratamiento inicial con saxagliptina 5 mg más metformina se mantuvieron hasta la Semana 76. El cambio de la HbA1c con 5 mg de saxagliptina más metformina (n=177), en comparación con metformina más placebo (n=147), fue de $-0,5\%$ en la Semana 76.

Saxagliptina añadida al tratamiento con glibenclamida

Se llevó a cabo un ensayo de adición, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de saxagliptina, en combinación con glibenclamida en pacientes con un control glucémico insuficiente en el momento de la inclusión (HbA1c 7,5-10%), con una dosis submáxima de glibenclamida sola. La saxagliptina en combinación con una dosis intermedia fija de una sulfonilurea (glibenclamida 7,5 mg), se comparó con la titulación hasta una dosis mayor de glibenclamida (a aproximadamente el 92% de los pacientes en el grupo de placebo más glibenclamida se les aumentó hasta una dosis diaria total final de 15 mg). Saxagliptina (n=250) proporcionó mejorías significativas en la HbA1c, la GPA y la GPP en comparación con la titulación hasta una dosis mayor de glibenclamida (n=264). Las mejoras en la HbA1c y la GPP después del tratamiento con saxagliptina 5 mg se mantuvieron hasta la Semana 76. El cambio de la HbA1c con 5 mg de saxagliptina (n=56), en comparación con la titulación hasta una dosis mayor de glibenclamida más placebo (n=27), fue de $-0,7\%$ en la Semana 76.

Saxagliptina añadida a insulina en tratamiento de combinación (con o sin metformina)

Un total de 455 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un ensayo aleatorizado, doble ciego, de 24 semanas de duración, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de saxagliptina en combinación con una dosis estable de insulina (valor inicial medio: 54,2 Unidades) en pacientes con un control glucémico inadecuado (HbA1c $\geq 7,5\%$ y $\leq 11\%$) con insulina sola (n=141) o con insulina en combinación con una dosis estable de metformina (n=314). Saxagliptina 5 mg añadida a insulina con o sin metformina, proporcionó mejoras significativas tras 24 semanas en la HbA1c y la GPP en comparación con placebo añadido a insulina con o sin metformina. Se consiguieron reducciones similares en la HbA1c frente a placebo en pacientes que recibieron saxagliptina 5 mg añadida a insulina independientemente del uso de metformina ($-0,4\%$ para ambos subgrupos). Las mejoras en la HbA1c desde los valores iniciales se mantuvieron en el grupo con saxagliptina añadida a insulina en comparación con el grupo con placebo añadido a insulina con o sin metformina en la Semana 52. El cambio en la HbA1c para el grupo con saxagliptina (n=244) en comparación con placebo (n=124) fue de $-0,4\%$ en la Semana 52.

Saxagliptina añadida al tratamiento con tiazolidindiona

Se llevó a cabo un ensayo controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de la saxagliptina, en combinación con una tiazolidindiona (TZD) en pacientes con un control glucémico insuficiente (HbA1c 7-10,5%) con la TZD sola. Saxagliptina (n=183) proporcionó una mejora significativa de la HbA1c, la GPA y la GPP en comparación con placebo (n=180). Las mejoras en la HbA1c, la GPP y la GPA después del tratamiento con saxagliptina 5 mg se mantuvieron hasta la Semana 76. El cambio de la HbA1c con 5 mg de saxagliptina (n=82), en comparación con TZD más placebo (n=53), fue de $-0,9\%$ en la Semana 76.

Saxagliptina añadida a metformina y sulfonilurea en tratamiento de combinación

Un total de 257 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un ensayo de 24 semanas, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de la saxagliptina (5 mg una vez al día) en combinación con metformina más sulfonilurea (SU) en pacientes con control glucémico inadecuado (HbA1c $\geq 7\%$ y $\leq 10\%$). Saxagliptina (n=127) proporcionó mejoras significativas en la HbA1c y la GPP en comparación con el placebo (n=128). El cambio en la HbA1c con saxagliptina en comparación con placebo fue de $-0,7\%$ en la semana 24.

Saxagliptina añadida a dapagliflozina más tratamiento con metformina

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 comparó 5 mg de saxagliptina con placebo como tratamiento de

adición en individuos con HbA1c 7-10,5% tratados con dapagliflozina (un inhibidor de la SGLT2) y metformina. Los pacientes que completaron el periodo inicial de estudio de 24 semanas fueron candidatos para entrar en un estudio controlado de extensión a largo plazo de 28 semanas (52 semanas).

Los individuos tratados con saxagliptina añadida a dapagliflozina y metformina (n=153) consiguieron reducciones estadísticamente significativas mayores (valor de $p < 0,0001$) en HbA1c frente al grupo con placebo añadido a dapagliflozina más metformina (n=162) en 24 semanas (ver Tabla 2). El efecto sobre la HbA1c observada en la Semana 24 se mantuvo en la Semana 52. El perfil de seguridad de saxagliptina añadida a dapagliflozina más metformina en el periodo de tratamiento a largo plazo, fue consistente con el observado en el periodo de tratamiento de 24 semanas en este estudio y en el ensayo en el que se administró saxagliptina y dapagliflozina de forma concomitante como terapia de adición a pacientes tratados con metformina (descrito abajo).

Proporción de pacientes que alcanzaron un HbA1c < 7%

La proporción de pacientes que consiguieron un HbA1c < 7% en la Semana 24 fue mayor en el grupo de 5 mg de saxagliptina más dapagliflozina más metformina 35,3% (IC 95 % [28,2, 42,4]) comparado con el grupo de placebo más dapagliflozina más metformina 23,1% (IC 95 % [16,9, 29,3]). El efecto sobre la HbA1c observada en la Semana 24 se mantuvo en la Semana 52.

Tabla 2 Principales resultados de eficacia de Onglyza 5 mg al día en ensayos de monoterapia controlados con placebo y en los ensayos de tratamiento añadido en combinación

	Valor inicial medio HbA1c (%)	Cambio medio ² desde el valor inicial HbA1c (%) en la Semana 24	Cambio medio en HbA1c (%) corregido con placebo en la Semana 24 (IC 95%)
ESTUDIOS EN MONOTERAPIA			
• Estudio CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9; -0,4) ³
• Estudio CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (mañana)	-0,4 (-0,7; -0,1) ⁴
(n=70)	7,9	-0,6 (tarde)	-0,4 (-0,6; -0,1) ⁵
ESTUDIOS DE ADICIÓN/COMBINACIÓN			
• Estudio CV181014: adición a metformina (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) ³
• Estudio CV181040: adición a SU ¹ (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9; -0,6) ³
• Estudio D1680L00006: adición a metformina más SU (n=257)	8,4	-0,7	-0,7(-0,9,-0,5) ³
• Estudio CV181013: adición a TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8; -0,4) ³
• Estudio CV181039: combinación inicial con metformina ⁶			
Población global (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) ⁷
Valor inicial HbA1c ≥ estrato del 10% (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) ⁸
• Estudio CV181168: adición secuencial a dapagliflozina + metformina (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5; -0,2) ⁹
• Estudio CV181057: adición a insulina (+/- metformina)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6;-0,2) ³
Población global (n=300)			

n= Pacientes aleatorizados (análisis eficacia primaria – intención de tratar) con los datos disponibles.

¹ El grupo con placebo tuvo un ajuste al alza de la dosis diaria total de glibenclamida de 7,5 a 15 mg.

² Cambio medio ajustado desde el valor inicial ajustado al valor inicial (ANCOVA).

³ p<0,0001 en comparación con placebo.

⁴ p=0,0059 en comparación con placebo.

⁵ p=0,0157 en comparación con placebo.

⁶ La metformina se aumentó de 500 a 2000 mg al día según la tolerancia.

⁷ El cambio medio en la HbA1c es la diferencia entre los grupos de saxagliptina+metformina y metformina sola (p<0,0001).

⁸ El cambio medio en la HbA1c es la diferencia entre los grupos de saxagliptina+metformina y metformina sola.

⁹ El cambio medio en la HbA1c es la diferencia entre los grupos de saxagliptina+dapagliflozina+metformina y dapagliflozina+metformina (p< 0,0001).

Saxagliptina y dapagliflozina añadida al tratamiento con metformina

Un total de 534 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y un control glucémico inadecuado con metformina sola (HbA1c 8%-12%), participaron en este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador activo durante 24 semanas que comparaba la combinación de saxagliptina y dapagliflozina añadida de manera concomitante a metformina, frente a la administración de saxagliptina o dapagliflozina añadidas a metformina. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos de tratamiento doble ciego para recibir saxagliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg añadidas a metformina, saxagliptina 5 mg y placebo añadidos a metformina o dapagliflozina 10 mg y placebo añadidos a metformina.

El grupo de saxagliptina y dapagliflozina logró a las 24 semanas reducciones significativamente mayores de la HbA1c comparado con el grupo de saxagliptina o con el grupo de dapagliflozina (ver Tabla 3)

Tabla 3 HbA1c en la Semana 24 en el estudio controlado con comparador activo que compara la combinación de saxagliptina y dapagliflozina añadidas de forma concomitante a metformina frente a saxagliptina o dapagliflozina añadidas a metformina

Parámetro de eficacia	Saxagliptina 5 mg + dapagliflozina 10 mg + metformina N=179 ²	Saxagliptina 5 mg + metformina N=176 ²	Dapagliflozina 10 mg + metformina N=179 ²
HbA1c (%) en la semana 24¹			
Valor inicial (media)	8,93	9,03	8,87
Cambio respecto el valor inicial (media ajustada ⁶) (Intervalo de confianza [IC] 95 %)	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Diferencia con saxagliptina + metformina (media ajustada ³) (IC 95 %)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Diferencia con dapagliflozina + metformina (media ajustada ³) (IC 95 %)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹ LRM = Análisis longitudinal de medidas repetidas (usando valores antes del rescate).

² Pacientes aleatorizados y tratados con valor inicial y al menos 1 medida de eficacia post-valor inicial.

³ Medias de mínimos cuadrados ajustadas respecto al valor inicial.

⁴ Valor de p <0,0001.

⁵ Valor de p=0,0166.

Proporción de pacientes que alcanzaron un HbA1c < 7%

En el grupo de combinación de saxagliptina y dapagliflozina, 41,4% (IC 95 % [34,5, 48,2]) de los pacientes alcanzó niveles de HbA1c inferiores a 7% comparado con 18,3 (IC 95 % [13,0, 23,5]) de los pacientes del grupo de saxagliptina y 22,2% (IC 95 % [16,1, 28,3]) de los pacientes en el grupo de dapagliflozina.

Pacientes con insuficiencia renal

Se realizó un estudio de 12 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar el efecto del tratamiento con saxagliptina 2,5 mg una vez al día comparado con placebo en 170 pacientes (85 pacientes con saxagliptina y 85 con placebo) con diabetes tipo 2 (HbA1c 7,0-11%) e insuficiencia renal (moderada [n=90], grave [n=41] o ERT [n=39]). En este estudio, el 98,2% de los pacientes recibieron otros tratamientos antihiper glucémicos (75,3% con insulina y 31,2% con antihiper glucémicos orales y algunos recibieron ambos). Saxagliptina redujo de forma significativa el valor de HbA1c comparado con placebo; el cambio de la HbA1c con saxagliptina fue de -0,9% en la Semana 12 (cambio de la HbA1c de -0,4% con placebo). Las mejoras en la HbA1c después del tratamiento con saxagliptina 2,5 mg se mantuvieron hasta la Semana 52, aunque el número de pacientes que finalizaron las 52 semanas sin modificación de otro tratamiento antihiper glucémico fue bajo (26 pacientes en el grupo de la saxagliptina frente a 34 pacientes en el grupo de placebo). La incidencia de episodios hipoglucémicos confirmados fue algo mayor en el grupo de saxagliptina (9,4%) frente al grupo de placebo (4,7%), si bien el número de pacientes que sufrieron algún episodio hipoglucémico fue similar en los dos grupos de tratamiento. No se produjo ningún efecto adverso en la función renal determinada según la velocidad de filtración glomerular estimada o el aclaramiento de creatinina (CrCL) en la Semana 12 y la Semana 52.

Estudio sobre la Evaluación de Saxagliptina a partir de los Resultados Vasculares registrados en pacientes con diabetes mellitus – Trombolisis en Infarto de Miocardio (SAVOR)

SAVOR fue un ensayo de resultados CV en 16.492 pacientes con HbA1c $\geq 6,5\%$ y $< 12\%$ (12.959 con enfermedad CV establecida; 3.533 sólo con múltiples factores de riesgo) que fueron aleatorizados a saxagliptina (n=8.280) o placebo (n=8.212) además de cuidados estándar regionales de HbA1c y factores de riesgo CV. La población del estudio incluyó aquellos ≥ 65 años (n=8.561) y ≥ 75 años (n=2.330), con la función renal normal o insuficiencia renal leve (n=13.916) así como insuficiencia renal moderada (n=2.240) o grave (n=336).

La variable principal de seguridad (no-inferioridad) y eficacia (superioridad) fue una variable compuesta que consistía en tiempo hasta la primera aparición de cualquiera de los acontecimientos adversos CV graves (AACG): muerte CV, infarto de miocardio no mortal, ictus isquémico no mortal.

Tras un seguimiento medio de 2 años, el ensayo alcanzó su variable principal de la seguridad, demostrando que saxagliptina no aumenta el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con placebo cuando se añade al tratamiento de base actual.

No se observó ningún beneficio sobre la AACG o sobre la mortalidad por cualquier causa.

Tabla 4: Variables Clínicas Principal y Secundaria por Grupo de Tratamiento en el Ensayo SAVOR*

Variable	Saxagliptina (N=8.280)		Placebo (N=8.212)		Razón de riesgos (IC 95%) [†]
	Sujetos con acontecimientos n (%)	Tasa de acontecimientos por 100 pacientes-año	Sujetos con acontecimientos n (%)	Tasa de acontecimientos por 100 pacientes-año	
Variable	613	3,76	609	3,77	1.00

principal compuesta: AACG	(7,4)		(7,4)		(0,89; 1,12) ^{‡,§, #}
Variable secundaria compuesta: AACG adicional	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11) [¶]
Mortalidad por cualquier causa	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27) [¶]

* Población con intención de tratar

† Razón de riesgos (HR) ajustada a la categoría basal de la función renal basal y a la categoría basal de riesgo de enfermedad CV.

‡ Valor de p <0,001 para no-inferioridad (basado en HR <1,3) en comparación con placebo.

§ Valor de p = 0,99 para superioridad (basado en HR <1,0) en comparación con placebo.

Acontecimientos acumulados de forma consistente en el tiempo, y la tasa de acontecimientos con Onglyza y placebo no se diferenciaron de forma notable en el tiempo.

¶ Significancia no evaluada.

Uno de los componentes de la variable secundaria compuesta, la hospitalización por insuficiencia cardíaca, ocurrió con más frecuencia en el grupo de saxagliptina (3,5%) en comparación con el grupo de placebo (2,8%), con una significación estadística nominal favoreciendo al placebo [HR = 1,27; (IC 95% 1,07, 1,51); P = 0,007]. Los factores clínicamente relevantes que predicen el aumento del riesgo relativo con el tratamiento con saxagliptina no pudieron identificarse de forma definitiva. Los sujetos con un mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, independientemente del tratamiento asignado, podían ser identificados por los factores de riesgo de insuficiencia cardíaca tales como historia previa de insuficiencia cardíaca o función renal alterada. Sin embargo, los sujetos del grupo de saxagliptina con una historia de insuficiencia cardíaca o función renal alterada al inicio no presentaron un aumento del riesgo relativo en comparación con el grupo placebo para las variables primarias o secundarias compuestas o la mortalidad por cualquier causa.

Otra variable secundaria, la mortalidad por cualquier causa, ocurrió con una frecuencia del 5,1% en el grupo de saxagliptina y 4,6% en el grupo placebo (ver Tabla 4). Las muertes CV estuvieron equilibradas entre todos los grupos de tratamiento. Hubo un desequilibrio numérico en las muertes no CV, con más eventos en el grupo de saxagliptina (1,8%) que en el de placebo (1,4%) [HR = 1,27; (IC 95% 1,00, 1,62); P = 0,051].

En un análisis exploratorio, el A1C fue menor con saxagliptina en comparación con placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Onglyza en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Pacientes de edad avanzada

En los subgrupos mayores de 65 y mayores de 75 años de edad del ensayo SAVOR, la eficacia y seguridad fueron consistentes con la población general del estudio.

GENERATION fue un ensayo de control glucémico de 52 semanas en 720 pacientes de edad avanzada, la edad media fue de 72,6 años; 433 sujetos (60,1%) eran <75 años de edad y 287 sujetos (39,9%) eran ≥75 años de edad. La variable principal fue la proporción de pacientes que alcanzó una HbA1c <7% sin hipoglucemia confirmada o grave. No pareció haber ninguna diferencia en el porcentaje que respondió: 37,9% (saxagliptina) y 38,2% (glimepirida) alcanzaron la variable principal. Un menor porcentaje de pacientes en el grupo de saxagliptina (44,7%) en comparación con el grupo de glimepirida (54,7%) alcanzó el objetivo de HbA1c del 7,0%. Un menor porcentaje de pacientes en el grupo de saxagliptina

(1,1%) en comparación con el grupo de glimepirida (15,3%) experimentó un acontecimiento de hipoglucemia confirmada o grave.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la saxagliptina y su metabolito principal fue similar en individuos sanos y pacientes con diabetes tipo 2.

Absorción

La saxagliptina se absorbió rápidamente después de la administración oral en ayunas, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de saxagliptina y su metabolito principal en 2 y 4 horas (T_{max}), respectivamente. Los valores C_{max} y AUC de la saxagliptina y su metabolito principal aumentaron de forma proporcional con el incremento de la dosis de saxagliptina y esta proporcionalidad en la dosis se observó en dosis de hasta 400 mg. Tras la administración de una sola dosis de 5 mg saxagliptina vía oral a individuos sanos, la media de la AUC de los valores plasmáticos de la saxagliptina y de su metabolito principal, representó 78 ng·h/mL y 214 ng·h/mL, respectivamente. Los valores C_{max} correspondientes en el plasma fueron de 24 ng/mL y 47 ng/mL, respectivamente. Los coeficientes de variación intraindividual de la C_{max} y de la AUC de la saxagliptina fueron menores del 12%.

La inhibición de la actividad de DPP4 plasmática por la saxagliptina durante al menos 24 horas después de la administración oral de la saxagliptina se debe a la elevada potencia, gran afinidad y unión prolongada al sitio activo.

Interacción con los alimentos

El alimento presentó efectos relativamente discretos sobre la farmacocinética de la saxagliptina en individuos sanos. La administración con alimentos (una comida rica en grasas) no modificó la C_{max} de saxagliptina y aumentó el AUC en un 27%, en comparación con el estado en ayunas. El tiempo que tardó la saxagliptina en alcanzar la C_{max} (T_{max}) se prolongó aproximadamente en 0,5 horas con el alimento, en comparación con el ayuno. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

Distribución

La fijación *in vitro* de la saxagliptina y su metabolito principal a las proteínas del suero humano es despreciable. Por lo tanto, no se espera que los cambios en los niveles de las proteínas en sangre en distintos estadios de la enfermedad (por ej., alteración renal o hepática) alteren la disposición de la saxagliptina.

Biotransformación

La biotransformación de la saxagliptina está mediada, sobre todo, por el citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). El principal metabolito de la saxagliptina es también un inhibidor selectivo, reversible competitivo de la DPP4, la mitad de potente que la saxagliptina.

Eliminación

Los valores de la semi-vida plasmática terminal media ($t_{1/2}$) de la saxagliptina y su metabolito principal fueron de 2,5 horas y 3,1 horas, respectivamente, y el valor medio de $t_{1/2}$ para la inhibición de la DPP4 plasmática fue de 26,9 horas. La saxagliptina se elimina tanto por vía renal como por vía hepática. Tras la administración de una dosis única de 50 mg de ^{14}C -saxagliptina, el 24%, el 36% y el 75% de la dosis se excretó en la orina en forma de saxagliptina, su principal metabolito y radiactividad total, respectivamente. El aclaramiento renal medio de saxagliptina (~230 mL/min) resultó mayor que la velocidad de filtración glomerular media estimada (~120 mL/min), lo que sugiere cierta excreción renal activa. Los valores del aclaramiento renal del metabolito principal fueron comparables a la velocidad de filtración glomerular estimada. Un total del 22% de la radiactividad administrada se recuperó en las heces, representando la fracción de la dosis de saxagliptina excretada en la bilis y/o, del medicamento no absorbido en el tubo digestivo.

Linealidad

La C_{max} y el AUC de la saxagliptina y su principal metabolito aumentaron proporcionalmente a la dosis de saxagliptina. No se observó ningún acúmulo apreciable ni de saxagliptina ni de su principal metabolito con la administración una vez al día repetida con cualquier dosis. No se observó ninguna dependencia ni del tiempo ni de la dosis del aclaramiento de la saxagliptina ni de su principal metabolito durante 14 días de administración una vez al día con dosis de saxagliptina que oscilaron desde 2,5 mg a 400 mg.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se llevó a cabo un ensayo abierto, con dosis única, para evaluar la farmacocinética de una dosis oral de 10 mg de saxagliptina en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal crónica en comparación con la de sujetos con una función renal normal. El estudio incluyó pacientes con insuficiencia renal clasificada según el aclaramiento de creatinina (aplicando la fórmula de Cockcroft-Gault) como leve (>50 a ≤ 80 mL/min), moderada (≥ 30 a ≤ 50 mL/min) o grave (<30 mL/min), así como en pacientes con ERT que precisaban hemodiálisis.

El grado de insuficiencia renal no afectó a la C_{max} de saxagliptina, ni a la de su metabolito principal. En pacientes con insuficiencia renal leve, los valores medios del AUC de la saxagliptina y de su principal metabolito fueron 1,2 y 1,7 veces mayores, respectivamente, que los valores medios del AUC en pacientes con función renal normal. Debido a que los aumentos de esta magnitud no son clínicamente relevantes, no se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, o en pacientes con ERT que precisen hemodiálisis, los valores del AUC de la saxagliptina y de su metabolito principal fueron hasta 2,1 y 4,5 veces mayores, respectivamente, que los valores del AUC en sujetos con función renal normal. La dosis de Onglyza debe reducirse a 2,5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

Alteración de la función hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh), moderada (Clase B de Child-Pugh) o grave (Clase C de Child-Pugh), las exposiciones a saxagliptina fueron 1,1; 1,4 y 1,8 veces más elevadas, respectivamente, y las exposiciones al BMS-510849 fueron de 22%, 7% y 33% menores, respectivamente, que los observados en sujetos sanos.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Los pacientes de edad avanzada (65-80 años) presentaron un AUC de saxagliptina aproximadamente un 60% mayor que los pacientes jóvenes (18-40 años). Esto no se considera clínicamente significativo, por lo que no se recomienda ajustar la dosis de Onglyza únicamente en función de la edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los monos cinomolgos, la saxagliptina produjo lesiones cutáneas reversibles (costras, úlceras y necrosis) en las extremidades (cola, dedos, escroto y/o nariz) a dosis ≥ 3 mg/kg/día. El valor sin efecto (VSE) de las lesiones es de 1 y 2 veces la exposición en humanos para la saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente, a la dosis humana recomendada de 5 mg/día (DHR).

Se desconoce la importancia clínica de estas lesiones cutáneas, sin embargo, no se han observado hallazgos clínicos equivalentes a las lesiones cutáneas en monos en los ensayos clínicos en humanos con saxagliptina.

Se han notificado hallazgos de hiperplasia linfoide no progresiva mínima en bazo, nódulos linfoides y médula ósea relacionados con el sistema inmune sin secuelas adversas en todas las especies estudiadas a exposiciones a partir de 7 veces la DHR.

Saxagliptina produjo toxicidad gastrointestinal en perros incluyendo deposiciones sanguinolentas/mucoides y enteropatía a dosis mayores con un VSE 4 y 2 veces la exposición humana para la saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente a la DHR.

Saxagliptina no fue genotóxica en una serie convencional de estudios de genotoxicidad in vitro y en vivo. No se observó potencial carcinogénico en los ensayos carcinogénicos de dos años con ratones y ratas.

Se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a dosis altas que produjeron claros signos de toxicidad. La saxagliptina no fue teratogénica a ninguna de las dosis evaluadas en ratas o conejos. A dosis altas en ratas, la saxagliptina provocó una reducción de la osificación (un retraso del desarrollo) de la pelvis fetal y una disminución del peso corporal fetal (en presencia de toxicidad materna) con un VSE 303 y 30 veces la exposición humana para la saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente, a la DHR. En conejos, los efectos de la saxagliptina se limitaron a alteraciones óseas mínimas observadas sólo con dosis tóxicas maternas (VSE 158 y 224 veces la exposición humana para la saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente, a la DHR). En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, la saxagliptina disminuyó el peso de las crías a dosis maternas tóxicas, con un VSE 488 y 45 veces la exposición humana para la saxagliptina y su principal metabolito, respectivamente, a la DHR. El efecto sobre los pesos corporales de las crías se observó hasta el día posnatal 92 y 120 en hembras y machos, respectivamente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidratada

Celulosa, microcristalina (E460i)

Croscarmelosa de sodio (E468)

Estearato de magnesio

Recubrimiento

Alcohol polivinílico

Macrogol 3350

Dióxido de titanio (E171)

Talco (E553b)

Óxido de hierro rojo (E172)

Tinta de impresión

Barniz shellac

Laca de aluminio carmín índigo (E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de Alu/Alu.

Tamaños de envase de 14, 28, 56 y 98 comprimidos recubiertos con película en blister no precortados.

Tamaños de envase de 14, 28, 56 y 98 comprimidos recubiertos con película en blister calendario no precortados.

Tamaños de envase de 30x1 y 90x1 comprimidos recubiertos con película en blister precortados unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/545/001-010

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 1 de octubre de 2009

Fecha de la última renovación: 18 de julio de 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Alemania

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

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italy

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR Onglyza 2,5 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onglyza 2,5 mg comprimidos recubiertos con película
saxagliptina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de saxagliptina (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30x1 comprimidos recubiertos con película
90x1 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/545/011
EU/1/09/545/012
EU/1/09/545/013
EU/1/09/545/014
EU/1/09/545/015

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

onglyza 2,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR Onglyza 5 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onglyza 5 mg comprimidos recubiertos con película
saxagliptina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de saxagliptina (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30x1 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
90x1 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/545/001
EU/1/09/545/002
EU/1/09/545/003
EU/1/09/545/004
EU/1/09/545/005
EU/1/09/545/006
EU/1/09/545/007
EU/1/09/545/008
EU/1/09/545/009
EU/1/09/545/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

onglyza 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTERS (PRECORTADOS) para Onglyza 2,5 mg comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onglyza 2,5 mg comprimidos
saxagliptina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTERS (PRECORTADOS/NO PRECORTADOS) para Onglyza 5 mg comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onglyza 5 mg comprimidos
saxagliptina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTERS CALENDARIO (NO PRECORTADOS) para Onglyza 2,5 mg comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onglyza 2,5 mg comprimidos
saxagliptina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes Martes Miércoles Jueves Viernes Sábado Domingo

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTERS CALENDARIO (NO PRECORTADOS) para Onglyza 5 mg comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onglyza 5 mg comprimidos
saxagliptina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes Martes Miércoles Jueves Viernes Sábado Domingo

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Onglyza 2,5 mg comprimidos recubiertos con película saxagliptina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Onglyza y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Onglyza
3. Cómo tomar Onglyza
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Onglyza
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Onglyza y para qué se utiliza

Onglyza contiene un principio activo llamado saxagliptina que pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como “antidiabéticos orales”. Actúan ayudando a controlar el nivel de azúcar en su sangre.

Onglyza se utiliza para tratar pacientes adultos de 18 años o más con “diabetes tipo 2”, si la enfermedad no puede ser controlada de forma adecuada con un medicamento antidiabético oral, dieta y ejercicio. Onglyza se utiliza solo o junto con insulina u otros medicamentos antidiabéticos orales.

Es importante que siga los consejos sobre la dieta y el ejercicio indicados por su médico o personal sanitario.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Onglyza

No tome Onglyza

- si es alérgico a la saxagliptina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha tenido reacción alérgica grave a cualquier otro medicamento similar que tome para controlar el azúcar en sangre. Ver sección 4.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Onglyza:

- si está tomando insulina. Onglyza no debe usarse en lugar de insulina;
- si padece diabetes tipo 1 (su organismo no produce insulina) o cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes con niveles altos de azúcar en sangre, rápida pérdida de peso, náuseas o vómitos). Onglyza no debe usarse para tratar estos cuadros médicos;
- tiene o ha tenido una enfermedad del páncreas;

- si está tomando insulina o un medicamento antidiabético conocido como “sulfonilurea”, su médico puede querer reducir su dosis de insulina o de sulfonilurea cuando tome cualquiera de ellos junto con Onglyza para evitar niveles bajos de azúcar en sangre;
- si tiene un trastorno que disminuye sus defensas frente a las infecciones, tales como una enfermedad como el SIDA o por medicamentos que puede tomar después de un trasplante de órganos;
- si sufre insuficiencia cardíaca o presenta otros factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca tales como problemas de riñón. Su médico le informará sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca. Debe contactar con su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente si experimenta cualquiera de estos síntomas. Los síntomas pueden incluir, pero no se limitan a, una sensación creciente de falta de aire, aumento rápido de peso e hinchazón de los pies (edema maleolar);
- si tiene problemas de riñón de moderados a graves, necesitará tomar una dosis menor de Onglyza. Si está con diálisis, entonces Onglyza no está recomendado para usted;
- si tiene problemas de hígado moderados o graves. Si tiene problemas graves de hígado, entonces se recomienda que no utilice Onglyza.

Las lesiones cutáneas diabéticas son una complicación frecuente de la diabetes. Se ha observado erupción cutánea con Onglyza (ver sección 4) y con ciertos medicamentos antidiabéticos en la misma clase que Onglyza. Se le aconseja que siga las recomendaciones sobre cuidados de piel y pies indicadas por su médico o personal sanitario.

Niños y adolescentes

Onglyza no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años. Se desconoce si este medicamento es seguro y eficaz cuando se usa en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Onglyza con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

En particular, debe informar a su médico si está utilizando medicamentos que contienen alguno de los siguientes principios activos:

- Carbamazepina, fenobarbital o fenitoína. Estos pueden utilizarse para controlar los ataques epilépticos (convulsiones) o dolor crónico.
- Dexametasona – un medicamento esteroide. Puede utilizarse para tratar la inflamación en diferentes partes del cuerpo y órganos.
- Rifampicina. Éste es un antibiótico utilizado para tratar infecciones como la tuberculosis.
- Ketoconazol. Puede utilizarse para tratar infecciones fúngicas.
- Diltiazem. Éste es un medicamento utilizado para disminuir la presión arterial.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de tomar Onglyza si está embarazada o planea quedarse embarazada. No debe usar Onglyza si está embarazada.

Consulte a su médico si quiere dar el pecho mientras toma este medicamento. Se desconoce si Onglyza pasa a la leche materna humana. No debe tomar este medicamento si está dando el pecho o planea dar el pecho.

Conducción y uso de máquinas

Si siente mareo mientras toma Onglyza, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas. La hipoglucemia puede afectar a su capacidad para conducir y usar máquinas o trabajar con un apoyo firme y existe riesgo de hipoglucemia al tomar este medicamento en combinación con medicamentos con efecto conocido de hipoglucemia, como la insulina o las sulfonilureas.

Onglyza contiene lactosa

Los comprimidos contienen lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a algunos azúcares, consulte con él antes de empezar a tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Onglyza

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es un comprimido de 5 mg una vez al día.

Si presenta problemas de riñón, puede que su médico le recete una dosis menor. Esto es un comprimido de 2,5 mg una vez al día. Para esta dosis, hay disponible un comprimido de concentración diferente.

El médico puede recetarle Onglyza solo o junto con insulina u otros medicamentos antidiabéticos orales. Si procede, recuerde tomar estos otros medicamentos tal y como le haya indicado su médico para conseguir los mejores resultados sobre su salud.

Cómo tomar Onglyza

Los comprimidos no deben dividirse o cortarse. Trague el comprimido entero con un poco de agua. Puede tomar el comprimido con o sin alimentos. El comprimido puede tomarse a cualquier hora del día, sin embargo, procure tomar el comprimido a la misma hora cada día. Esto le ayudará a acordarse de tomarlo.

Si toma más Onglyza del que debe

Si toma más comprimidos de los que debe consulte con un médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Onglyza

- Si se olvida tomar una dosis de Onglyza, tómela tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, si falta poco tiempo para su siguiente toma, no tome la dosis que olvidó.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Nunca tome dos dosis en el mismo día.

Si interrumpe el tratamiento con Onglyza

Continúe tomando Onglyza hasta que su médico le indique que lo deje. Esto es para ayudarle a mantener los niveles de azúcar en sangre bajo control.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos síntomas necesitan atención médica inmediata:

Debe dejar de tomar Onglyza y acudir inmediatamente a su médico si experimenta los siguientes síntomas de una bajada de azúcar en sangre: temblor, sudoración, ansiedad, visión borrosa, cosquilleo en los labios, palidez, cambios de humor, desorientación o confusión (hipoglucemia): observados muy frecuentemente (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes).

Los síntomas de una reacción alérgica grave (observada de forma rara, puede afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes) pueden incluir:

- Erupción cutánea
- Ronchas rojas elevadas en la piel (habones)
- Hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta que pueden provocar dificultad para respirar o tragar.

Si presenta alguno de estos síntomas, deje de tomar Onglyza y contacte con su médico o enfermero inmediatamente. Su médico podría prescribirle un medicamento para tratar su reacción alérgica y un medicamento diferente para su diabetes.

Debe dejar de tomar Onglyza y contactar inmediatamente con su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos serios:

- dolor grave y persistente en el abdomen (en la zona del estómago) que puede llegar hasta la espalda, así como náuseas y vómitos, que podrían ser una señal de tener el páncreas inflamado (pancreatitis).

Debe contactar con su médico si experimenta el siguiente efecto adverso:

- Dolor articular grave.

Algunos pacientes han presentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Onglyza y metformina:

- Frecuentes (que pueden afectar de 1 a 10 de cada 100 pacientes): infección del pecho o pulmones, infección del tracto urinario, inflamación del estómago o del intestino normalmente producida por una infección (gastroenteritis), infección de los senos nasales con sensación de dolor y de presión detrás de los pómulos y de los ojos (sinusitis), inflamación de la nariz o de la garganta (nasofaringitis) (los signos de esto pueden incluir resfriado o dolor de garganta), dolor de cabeza, dolor muscular (mialgia), vómitos, inflamación del estómago (gastritis), dolor de estómago e indigestión (dispepsia).
- Poco frecuentes (que pueden afectar de 1 a 10 de cada 1.000 pacientes): dolor de las articulaciones (artralgia) y dificultades para tener o mantener una erección (disfunción eréctil).

Algunos pacientes han presentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Onglyza y una sulfonilurea:

- Muy frecuentes: niveles bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia).
- Frecuentes: infección del pecho o pulmones, infección del tracto urinario, inflamación del estómago o del intestino, normalmente producida por una infección (gastroenteritis), infección de los senos nasales con sensación de dolor y de presión detrás de los pómulos y de los ojos (sinusitis), dolor de cabeza, dolor de estómago y vómitos.
- Poco frecuentes: cansancio, niveles anormales de lípidos (ácidos grasos) (dislipidemia, hipertrigliceridemia).

Algunos pacientes han presentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Onglyza y una tiazolidindiona:

- Frecuentes: infección del pecho o pulmones, infección del tracto urinario, inflamación del estómago o del intestino, normalmente producida por una infección (gastroenteritis), infección de los senos nasales con sensación de dolor y de presión detrás de los pómulos y de los ojos (sinusitis), dolor de cabeza, vómitos, dolor de estómago e hinchazón de las manos, tobillos o pies (edema periférico).

Algunos pacientes han presentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Onglyza y metformina y una sulfonilurea:

- Frecuentes: mareo, cansancio, dolor de estómago y flatulencia.

Algunos pacientes han presentado los siguientes efectos adversos adicionales mientras tomaban Onglyza solo:

- Frecuentes: mareo, diarrea y dolor de estómago.

Algunos pacientes han experimentado estreñimiento con una frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) mientras tomaban Onglyza solo o en combinación.

Algunos pacientes han presentado una pequeña reducción en el número de un tipo de leucocitos (linfocitos) detectado mediante análisis de sangre mientras tomaban Onglyza solo o en combinación.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Onglyza

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en el envase después de EXP/CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si el envase está deteriorado o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Onglyza

El principio activo es saxagliptina.

Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de saxagliptina (como hidrocloreto).

Los demás componentes son:

- Núcleo del comprimido: lactosa monohidratada; celulosa, microcristalina (E460i); croscarmelosa de sodio (E468); estearato de magnesio.
- Película de recubrimiento: alcohol polivinílico; macrogol 3350; dióxido de titanio (E171); talco (E553b) y óxido de hierro amarillo (E172).
- Tinta de impresión: shellac; laca de aluminio carmín indigo (E132).

Aspecto del producto y contenido del envase

- Los comprimidos recubiertos con película de 2,5 mg son amarillo pálido a amarillo claro, biconvexos, redondos. Llevan “2.5” impreso en una cara y “4214” impreso en la otra, en tinta azul.
- Los comprimidos se presentan en blisters de aluminio.

- Los comprimidos de 2,5 mg se presentan en tamaños de envase de 14, 28 ó 98 comprimidos recubiertos con película en blisters calendario no precortados y 30x1 ó 90x1 comprimidos recubiertos con película en blisters precortados unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases en su país.

Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Responsable de la fabricación

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Alemania

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

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el paciente

Onglyza 5 mg comprimidos recubiertos con película saxagliptina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Onglyza y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Onglyza
3. Cómo tomar Onglyza
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Onglyza
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Onglyza y para qué se utiliza

Onglyza contiene un principio activo llamado saxagliptina que pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como “antidiabéticos orales”. Actúan ayudando a controlar el nivel de azúcar en su sangre.

Onglyza se utiliza para tratar pacientes adultos de 18 años o más con “diabetes tipo 2”, si la enfermedad no puede ser controlada de forma adecuada con un medicamento antidiabético oral, dieta y ejercicio. Onglyza se utiliza solo o junto con insulina u otros medicamentos antidiabéticos orales.

Es importante que siga los consejos sobre la dieta y el ejercicio indicados por su médico o personal sanitario.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Onglyza

No tome Onglyza

- si es alérgico a la saxagliptina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha tenido reacción alérgica grave a cualquier otro medicamento similar que tome para controlar el azúcar en sangre. Ver sección 4.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Onglyza:

- si está tomando insulina. Onglyza no debe usarse en lugar de insulina;
- si padece diabetes tipo 1 (su organismo no produce insulina) o cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes con niveles altos de azúcar en sangre, rápida pérdida de peso, náuseas o vómitos). Onglyza no debe usarse para tratar estos cuadros médicos;
- tiene o ha tenido una enfermedad del páncreas;

- si está tomando insulina o un medicamento antidiabético conocido como “sulfonilurea”, su médico puede querer reducir su dosis de insulina o de sulfonilurea cuando tome cualquiera de ellos junto con Onglyza para evitar niveles bajos de azúcar en sangre;
- si tiene un trastorno que disminuye sus defensas frente a las infecciones, tales como una enfermedad como el SIDA o por medicamentos que puede tomar después de un trasplante de órganos;
- si sufre insuficiencia cardíaca o presenta otros factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca tales como problemas de riñón. Su médico le informará sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca. Debe contactar con su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente si experimenta cualquiera de estos síntomas. Los síntomas pueden incluir, pero no se limitan a, una sensación creciente de falta de aire, aumento rápido de peso e hinchazón de los pies (edema maleolar);
- si tiene problemas de riñón de moderados a graves, necesitará tomar una dosis menor de Onglyza. Si está con diálisis, entonces Onglyza no está recomendado para usted;
- si tiene problemas de hígado moderados o graves. Si tiene problemas graves de hígado, entonces se recomienda que no utilice Onglyza.

Las lesiones cutáneas diabéticas son una complicación frecuente de la diabetes. Se ha observado erupción cutánea con Onglyza (ver sección 4) y con ciertos medicamentos antidiabéticos en la misma clase que Onglyza. Se le aconseja que siga las recomendaciones sobre cuidados de piel y pies indicadas por su médico o personal sanitario.

Niños y adolescentes

Onglyza no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años. Se desconoce si este medicamento es seguro y eficaz cuando se usa en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Onglyza con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

En particular, debe informar a su médico si está utilizando medicamentos que contienen alguno de los siguientes principios activos:

- Carbamazepina, fenobarbital o fenitoína. Estos pueden utilizarse para controlar los ataques epilépticos (convulsiones) o dolor crónico.
- Dexametasona – un medicamento esteroide. Puede utilizarse para tratar la inflamación en diferentes partes del cuerpo y órganos.
- Rifampicina. Éste es un antibiótico utilizado para tratar infecciones como la tuberculosis.
- Ketoconazol. Puede utilizarse para tratar infecciones fúngicas.
- Diltiazem. Éste es un medicamento utilizado para disminuir la presión arterial.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de tomar Onglyza si está embarazada o planea quedarse embarazada. No debe usar Onglyza si está embarazada.

Consulte a su médico si quiere dar el pecho mientras toma este medicamento. Se desconoce si Onglyza pasa a la leche materna humana. No debe tomar este medicamento si está dando el pecho o planea dar el pecho.

Conducción y uso de máquinas

Si siente mareo mientras toma Onglyza, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas. La hipoglucemia puede afectar a su capacidad para conducir y usar máquinas o trabajar con un apoyo firme y existe riesgo de hipoglucemia al tomar este medicamento en combinación con medicamentos con efecto conocido de hipoglucemia, como la insulina o las sulfonilureas.

Onglyza contiene lactosa

Los comprimidos contienen lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a algunos azúcares, consulte con él antes de empezar a tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Onglyza

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es un comprimido de 5 mg una vez al día.

Si presenta problemas de riñón, puede que su médico le recete una dosis menor. Esto es un comprimido de 2,5 mg una vez al día. Para esta dosis, hay disponible un comprimido de concentración diferente.

El médico puede recetarle Onglyza solo o junto con insulina u otros medicamentos antidiabéticos orales. Si procede, recuerde tomar estos otros medicamentos tal y como le haya indicado su médico para conseguir los mejores resultados sobre su salud.

Cómo tomar Onglyza

Los comprimidos no deben dividirse o cortarse. Trague el comprimido entero con un poco de agua. Puede tomar el comprimido con o sin alimentos. El comprimido puede tomarse a cualquier hora del día, sin embargo, procure tomar el comprimido a la misma hora cada día. Esto le ayudará a acordarse de tomarlo.

Si toma más Onglyza del que debe

Si toma más comprimidos de los que debe consulte con un médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Onglyza

- Si se olvida tomar una dosis de Onglyza, tómela tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, si falta poco tiempo para su siguiente toma, no tome la dosis que olvidó.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Nunca tome dos dosis en el mismo día.

Si interrumpe el tratamiento con Onglyza

Continúe tomando Onglyza hasta que su médico le indique que lo deje. Esto es para ayudarle a mantener los niveles de azúcar en sangre bajo control.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos síntomas necesitan atención médica inmediata:

Debe dejar de tomar Onglyza y acudir inmediatamente a su médico si experimenta los siguientes síntomas de una bajada de azúcar en sangre: temblor, sudoración, ansiedad, visión borrosa, cosquilleo en los labios, palidez, cambios de humor, desorientación o confusión (hipoglucemia): observados muy frecuentemente (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes).

Los síntomas de una reacción alérgica grave (observada de forma rara, puede afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes) pueden incluir:

- Erupción cutánea
- Ronchas rojas elevadas en la piel (habones)
- Hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta que pueden provocar dificultad para respirar o tragar.

Si presenta alguno de estos síntomas, deje de tomar Onglyza y contacte con su médico o enfermero inmediatamente. Su médico podría prescribirle un medicamento para tratar su reacción alérgica y un medicamento diferente para su diabetes.

Debe dejar de tomar Onglyza y contactar inmediatamente con su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- dolor severo y persistente en el abdomen (en la zona del estómago) que puede llegar hasta la espalda, así como náuseas y vómitos, que podrían ser una señal de tener el páncreas inflamado (pancreatitis).

Debe contactar con su médico si experimenta el siguiente efecto adverso:

- Dolor articular grave.

Algunos pacientes han presentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Onglyza y metformina:

- Frecuentes (que pueden afectar de 1 de cada 100 pacientes): infección del pecho o pulmones, infección del tracto urinario, inflamación del estómago o del intestino normalmente producida por una infección (gastroenteritis), infección de los senos nasales con sensación de dolor y de presión detrás de los pómulos y de los ojos (sinusitis), inflamación de la nariz o de la garganta (nasofaringitis) (los signos de esto pueden incluir resfriado o dolor de garganta), dolor de cabeza, dolor muscular (mialgia), vómitos, inflamación del estómago (gastritis), dolor de estómago e indigestión (dispepsia).
- Poco frecuentes (que pueden afectar de 1 de cada 1.000 pacientes): dolor de las articulaciones (artralgia) y dificultades para tener o mantener una erección (disfunción eréctil).

Algunos pacientes han presentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Onglyza y una sulfonilurea:

- Muy frecuentes: niveles bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia).
- Frecuentes: infección del pecho o pulmones, infección del tracto urinario, inflamación del estómago o del intestino, normalmente producida por una infección (gastroenteritis), infección de los senos nasales con sensación de dolor y de presión detrás de los pómulos y de los ojos (sinusitis), dolor de cabeza, dolor de estómago y vómitos.
- Poco frecuentes: cansancio, niveles anormales de lípidos (ácidos grasos) (dislipidemia, hipertrigliceridemia).

Algunos pacientes han presentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Onglyza y una tiazolidindiona:

- Frecuentes: infección del pecho o pulmones, infección del tracto urinario, inflamación del estómago o del intestino, normalmente producida por una infección (gastroenteritis), infección de los senos nasales con sensación de dolor y de presión detrás de los pómulos y de los ojos (sinusitis), dolor de cabeza, vómitos, dolor de estómago e hinchazón de las manos, tobillos o pies (edema periférico).

Algunos pacientes han presentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Onglyza y metformina y una sulfonilurea:

- Frecuentes: mareo, cansancio, dolor de estómago y flatulencia.

Algunos pacientes han presentado los siguientes efectos adversos adicionales mientras tomaban Onglyza solo:

- Frecuentes: mareo, diarrea y dolor de estómago.

Algunos pacientes han experimentado estreñimiento con una frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) mientras tomaban Onglyza solo o en combinación.

Algunos pacientes han presentado una pequeña reducción en el número de un tipo de leucocitos (linfocitos) detectado mediante análisis de sangre mientras tomaban Onglyza solo o en combinación.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Onglyza

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blister y en el envase después de EXP/CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si el envase está deteriorado o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Onglyza

El principio activo es saxagliptina.

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de saxagliptina (como hidrocloreto).

Los demás componentes son:

- Núcleo del comprimido: lactosa monohidratada; celulosa, microcristalina (E460i); croscarmelosa de sodio (E468); estearato de magnesio.
- Película de recubrimiento: alcohol polivinílico; macrogol 3350; dióxido de titanio (E171); talco (E553b) y óxido de hierro rojo (E172).
- Tinta de impresión: shellac; laca de aluminio carmín indigo (E132).

Aspecto del producto y contenido del envase

- Los comprimidos recubiertos con película de 5 mg son rosas, biconvexos, redondos. Llevan “5” impreso en una cara y “4215” impreso en la otra, en tinta azul.
- Los comprimidos se presentan en blisters de aluminio.
- Los comprimidos de 5 mg se presentan en tamaños de envase de 14, 28, 56 ó 98 comprimidos recubiertos con película en blisters no precortados, 14, 28, 56 ó 98 comprimidos recubiertos con

película en blisters calendario no precortados y 30x1 ó 90x1 comprimidos recubiertos con película en blisters precortados unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases en su país.

Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Responsable de la fabricación

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Alemania

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

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.