

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onglyza 2,5 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 2,5 mg de saxagliptine (sous forme de chlorhydrate).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient 99 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Les comprimés d'Onglyza 2,5 mg sont jaune pâle à jaune léger, biconvexes, ronds, pelliculés, portant l'impression à l'encre bleue « 2.5 » d'un côté et « 4214 » de l'autre côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Onglyza est indiqué chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie :

en monothérapie

- chez les patients insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est inappropriée en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance.

en bithérapie orale, en association à

- la metformine, lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- un sulfamide hypoglycémiant, lorsque le sulfamide hypoglycémiant seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation de metformine est considérée comme inappropriée.
- une thiazolidinedione, lorsque la thiazolidinedione seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est considérée comme appropriée.

en trithérapie orale, en association à

- la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant lorsque ce traitement seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.

en association à l'insuline (avec ou sans metformine), lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée d'Onglyza est de 5 mg une fois par jour. Lorsqu'Onglyza est utilisé en association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie de l'insuline ou du sulfamide hypoglycémiant peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la saxagliptine en trithérapie orale en association à la metformine et à une thiazolidinedione n'ont pas été établies.

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée en fonction de l'âge uniquement (voir également rubriques 5.1 et 5.2).

Patients insuffisants rénaux

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère.

La dose doit être réduite à 2,5 mg une fois par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère.

Onglyza n'est pas recommandé chez les patients avec une insuffisance rénale terminale (ESDR) requérant une hémodialyse (voir rubrique 4.4).

Dans la mesure où la dose doit être limitée à 2,5 mg sur la base de la fonction rénale, une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'initiation du traitement et, dans le cadre du suivi de routine, l'évaluation rénale doit être faite périodiquement par la suite (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients insuffisants hépatiques

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2). La saxagliptine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, et n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Onglyza chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas à n'importe quel moment de la journée. Les comprimés ne doivent pas être divisés ou coupés.

Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Il ne doit pas prendre une double dose le même jour.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou antécédents de réaction d'hypersensibilité grave, incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angioedème, avec tout inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Général

Onglyza ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Onglyza n'est pas un substitut à l'insuline chez les patients requérant de l'insuline.

Pancréatite aiguë

L'utilisation des inhibiteurs de DPP-4 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë ; douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, Onglyza doit être arrêté ; si le diagnostic d'une pancréatite aiguë est confirmé, Onglyza ne doit pas être réinitié. La prudence s'impose chez les patients avec un antécédent de pancréatite.

Lors de l'expérience en post-commercialisation avec la saxagliptine, des cas d'effets indésirables de pancréatite aiguë ont été rapportés spontanément.

Insuffisance rénale

Un ajustement posologique unique est recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère. La saxagliptine n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale (ESDR) requérant une hémodialyse. L'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'initiation d'Onglyza, et dans le cadre du suivi de routine, l'évaluation rénale doit être faite périodiquement par la suite (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique

La saxagliptine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, et n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Utilisation avec des médicaments connus pour entraîner une hypoglycémie

Les sulfamides hypoglycémisants et l'insuline sont connus pour entraîner des hypoglycémies. C'est pourquoi une dose plus faible de sulfamides hypoglycémisants ou d'insuline peut être nécessaire afin de réduire le risque d'hypoglycémie, lors d'une utilisation en association à Onglyza.

Réactions d'hypersensibilité

Onglyza ne doit pas être utilisé chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité grave à un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (voir rubrique 4.3).

Au cours de l'expérience post-commercialisation, incluant des cas spontanés et des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation de la saxagliptine : réactions graves d'hypersensibilité incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angioedème. En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité grave à la saxagliptine, Onglyza doit être arrêté, évaluez les autres causes potentielles de l'événement, et instaurez un traitement alternatif du diabète (voir rubrique 4.8).

Troubles cutanés

Des lésions cutanées ulcératives et nécrotiques ont été rapportées chez les singes au niveau des extrémités dans les études de toxicologie non clinique (voir rubrique 5.3). Une augmentation de

l'incidence des lésions cutanées n'a pas été observée lors des essais cliniques. Des cas d'éruption cutanée ont été rapportés avec la classe des inhibiteurs de la DPP4 depuis leur commercialisation. Les éruptions cutanées sont également mentionnées comme un effet indésirable d'Onglyza (voir rubrique 4.8). Par conséquent, conformément aux soins de routine des patients diabétiques, la surveillance des troubles cutanés, tels que des cloques, une ulcération ou une éruption cutanée est recommandée.

Insuffisance cardiaque

L'expérience chez les patients insuffisants cardiaques de classe NYHA III-IV est encore limitée. De ce fait, la prudence est de rigueur chez ces patients. Dans l'étude SAVOR, une légère augmentation du taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été observée dans le groupe des patients traités par saxagliptine par rapport au groupe placebo (voir rubrique 5.1). Une analyse complémentaire n'a pas montré d'effet différent en fonction des classes NYHA.

Patients immunodéprimés

Les patients immunodéprimés, tels que les patients qui ont subi une transplantation d'organe ou les patients atteints d'un syndrome de l'immunodéficience humaine, n'ont pas été étudiés dans le programme clinique d'Onglyza. Par conséquent, l'efficacité et le profil de sécurité d'emploi de la saxagliptine n'ont pas été établis chez ces patients.

Utilisation avec les inducteurs puissants du CYP 3A4

L'utilisation d'inducteurs du CYP3A4 comme la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine peuvent réduire l'effet hypoglycémiant d'Onglyza (voir rubrique 4.5).

Lactose

Les comprimés contiennent du lactose monohydraté. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les données cliniques présentées ci-dessous indiquent que le risque d'interactions cliniquement significatives avec des médicaments administrés conjointement est faible.

Le métabolisme de la saxagliptine est principalement médié par le cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

L'administration conjointe de saxagliptine et d'inducteurs du CYP3A4/5 autres que la rifampicine (tels que la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital et la phénytoïne) n'a pas été étudiée et pourrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de saxagliptine et une augmentation des concentrations de son métabolite principal. Le contrôle glycémique doit être évalué avec attention lorsque la saxagliptine est utilisée de façon concomitante avec un inducteur puissant du CYP3A4/5.

L'administration concomitante de la saxagliptine avec le diltiazem, un inhibiteur modéré de CYP3A4/5, a augmenté la C_{max} et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 63 % et de 2,1 fois, et les valeurs correspondantes pour le métabolite actif ont été diminuées respectivement de 44 % et 34 %.

L'administration concomitante de la saxagliptine avec le kétoconazole, un inhibiteur puissant de CYP3A4/5, a augmenté la C_{max} et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 62 % et de 2,5 fois, et les valeurs correspondantes pour le métabolite actif ont été diminuées respectivement de 95 % et 88 %.

L'administration concomitante de la saxagliptine avec la rifampicine, un inducteur puissant de CYP3A4/5, a réduit la C_{max} et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 53 % et de 76 %.

L'exposition de son métabolite actif et l'inhibition plasmatique de l'activité DPP4 dans l'intervalle de dose n'étaient pas influencées par la rifampicine (voir rubrique 4.4).

Au cours d'études *in vitro*, la saxagliptine et son principal métabolite n'ont pas inhibé le CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 ; ils ne sont pas non plus inducteurs du CYP1A2, 2B6, 2C9 ou 3A4. Au cours d'études cliniques réalisées chez des sujets sains, ni la pharmacocinétique de la saxagliptine ni celle de son principal métabolite n'ont été modifiées de manière significative par la metformine, le glibenclamide, la pioglitazone, la digoxine, la simvastatine, l'oméprazole, les antiacides ou la famotidine. En outre, la saxagliptine n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide, de la pioglitazone, de la digoxine, de la simvastatine, des composants actifs d'une association de contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et norgestimate), du diltiazem ou du kétoconazole.

Les effets du tabagisme, du régime alimentaire, de produits de phytothérapie et de l'alcool sur la pharmacocinétique de la saxagliptine n'ont pas été spécifiquement étudiés.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de la saxagliptine n'a pas été étudiée chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à de fortes doses (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour les humains n'est pas connu. Onglyza ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

On ne sait pas si la saxagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Des études chez l'animal ont montré que la saxagliptine et/ou son métabolite sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou d'interrompre le traitement en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fécondité

L'effet de la saxagliptine sur la fécondité chez les humains n'a pas été étudiée. Des effets sur la fécondité ont été observés chez les rats mâles et femelles à fortes doses produisant des signes apparents de toxicité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Onglyza devrait avoir une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

En cas de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines, il convient de tenir compte du fait que des vertiges ont été rapportés dans les études avec de la saxagliptine. De plus, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsqu'Onglyza est administré en association à d'autres antidiabétiques connus pour provoquer une hypoglycémie (par exemple : insuline, sulfamides hypoglycémifiants).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez au moins 5 % des patients traités par Onglyza 5 mg dans les études versus placebo et de manière plus fréquente que chez les patients traités par placebo sont l'infection des voies respiratoires supérieures (7,7 %), l'infection du tractus urinaire (6,8 %) et les céphalées (6,5 %).

Un total de 4 148 patients atteints de diabète de type 2 incluant 3 021 patients traités par Onglyza ont été randomisés dans 6 études cliniques d'efficacité et de sécurité d'emploi, contrôlées en double aveugle, visant à évaluer les effets d'Onglyza sur le contrôle de la glycémie. Dans les études contrôlées, randomisées et en double aveugle (incluant les études du programme de développement et la post-commercialisation), plus de 17 000 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités par Onglyza.

Dans une analyse poolée de 1 681 patients atteints de diabète de type 2, incluant 882 patients traités par Onglyza 5 mg, randomisés dans cinq études cliniques en double aveugle versus placebo, portant sur la sécurité d'emploi et l'efficacité et réalisées pour évaluer les effets de la saxagliptine sur le contrôle glycémique, l'incidence globale d'événements indésirables chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg a été similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été plus fréquents chez les patients recevant la saxagliptine 5 mg que chez les patients sous placebo (3,3 % comparé à 1,8 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez au moins 5 % des patients traités avec la saxagliptine 5 mg et plus fréquemment rapportés que chez les patients traités par placebo ou qui ont été rapportés chez au moins 2 % des patients traités avec la saxagliptine 5 mg et avec une fréquence supérieure d'au moins 1 % comparée au placebo, issus de l'analyse poolée regroupant cinq études portant sur le contrôle glycémique et une étude supplémentaire contrôlée, avec l'association initiale d'un traitement actif antidiabétique avec la metformine sont présentés dans le tableau 1.

Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), ou indéterminé (ne pouvant être estimée selon les données disponibles).

Tableau 1 Fréquence des effets indésirables par classe de système d'organes issue des essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation

Classe de système d'organe	Fréquence des effets indésirables par traitement				
	Saxagliptine en monothérapie	Saxagliptine avec metformine ¹	Saxagliptine avec un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide)	Saxagliptine avec une thiazolidine-dione	Saxagliptine en ajout à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant
Infections et infestations					
Infections des voies respiratoires supérieures	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Infections des voies urinaires	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Gastroentérites	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Sinusites	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Rhinopharyngites		Fréquent ²			
Trouble du système immunitaire					
Réactions d'hypersensibilité ^{†‡}	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	

Classe de système d'organe					
Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables par traitement				
Réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique ^{†‡}	Rare	Rare	Rare	Rare	
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Hypoglycémie			Très fréquent ³		
Dyslipidémie			Peu fréquent		
Hypertriglycéridémie			Peu fréquent		
Affections du système nerveux					
Etourdissement	Fréquent				Fréquent
Céphalées	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Affections gastro-intestinale					
Douleurs abdominales [†]	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Diarrhées ⁴	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Dyspepsie		Fréquent			
Flatulence					Fréquent
Gastrites		Fréquent			
Nausées [†]	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Vomissements	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Pancréatite [†]	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	
Constipation [†]	Indéterminée	Indéterminée	Indéterminée	Indéterminée	Indéterminée
Troubles de la peau et du tissu sous cutané					
Rash [†]	Fréquent	Fréquent	Fréquent		
Dermatite [†]	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	
Prurite [†]	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	
Urticaire [†]	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	
Angioedème ^{†‡}	Rare	Rare	Rare	Rare	
Affections musculo-squelettiques et systémiques					
Arthralgie		Peu fréquent			
Myalgie ⁵		Fréquent			
Affections des organes de reproduction et du sein					
Dysfonctionnement érectile		Peu fréquent			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					
Fatigue	Fréquent		Peu fréquent		Fréquent
Oedème				Fréquent	

Classe de système d'organe	Fréquence des effets indésirables par traitement				
Effet indésirable					
periphérique					

¹ Inclut la saxagliptine en ajout à la metformine et en association initiale à la metformine.

² Uniquement en association initiale.

³ Pas de différence statistiquement significative par rapport au placebo. L'incidence des hypoglycémies confirmées était peu fréquente pour Onglyza 5 mg (0,8 %) et placebo (0,7 %).

⁴ L'incidence des diarrhées était de 4,1% (36/882) dans le groupe saxagliptine 5 mg et de 6,1% (49/799) dans le groupe placebo.

⁵ En association initiale avec la metformine, la myalgie a été rapportée comme peu fréquente.

[†] Les effets indésirables ont été identifiés lors de la surveillance en post-commercialisation.

[‡] Voir rubriques 4.3 et 4.4.

Résultats de l'étude SAVOR

L'étude SAVOR a inclus 8 240 patients traités par Onglyza 5 mg ou 2,5 mg une fois par jour et 8 173 patients recevant un placebo. L'incidence globale des événements indésirables survenus chez les patients traités par Onglyza dans cette étude a été similaire à celle observée avec le placebo (respectivement 72,5 % contre 72,2 %).

L'incidence des événements confirmés à type de pancréatite a été de 0,3 % à la fois chez les patients traités par Onglyza et chez ceux ayant reçu le placebo, dans la population des patients en intention de traiter.

L'incidence des réactions d'hypersensibilité a été de 1,1 % à la fois chez les patients traités par Onglyza et chez ceux ayant reçu le placebo.

L'incidence globale des épisodes d'hypoglycémie rapportés (enregistrés dans les carnets journaliers des patients) a été de 17,1 % chez les sujets traités par Onglyza et de 14,8 % chez les patients recevant le placebo. Le pourcentage de sujets ayant présenté en cours de traitement des événements à type d'hypoglycémie majeure (définie comme un événement nécessitant l'assistance d'une autre personne) dans le groupe de la saxagliptine a été supérieur à celui du groupe placebo (respectivement 2,1 % et 1,6 %). L'augmentation du risque d'hypoglycémie globale et d'hypoglycémie majeure observée dans le groupe traité par la saxagliptine a principalement touché les sujets traités par un sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, et non les sujets recevant de l'insuline ou de la metformine en monothérapie à l'inclusion. L'augmentation du risque d'hypoglycémie globale et majeure a été principalement observée chez les sujets présentant à l'inclusion une HbA1c < 7 %.

Une diminution du taux de lymphocytes a été rapportée chez 0,5 % des patients traités par Onglyza et chez 0,4 % des patients recevant le placebo.

Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque sont survenues plus fréquemment dans le groupe de la saxagliptine (3,5 %) par rapport au groupe placebo (2,8 %), avec une signification statistique nominale en faveur du placebo (HR = 1,27 ; [IC à 95 % : 1,07 ; 1,51] ; p = 0,007). Voir aussi la rubrique 5.1.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Hypoglycémie

Les effets indésirables d'hypoglycémie sont basés sur tous les cas d'hypoglycémie rapportés ; la mesure concomitante de la glycémie n'était pas requise.

Lorsqu'utilisé en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence globale des cas d'hypoglycémie rapportés était de 10,1 % pour Onglyza 5 mg et de 6,3 % pour le placebo.

Lorsqu'utilisé en association à l'insuline (avec ou sans metformine), l'incidence globale des cas d'hypoglycémies rapportés était de 18,4 % pour Onglyza 5 mg et de 19,9 % pour le placebo.

Investigations

Dans l'ensemble des études cliniques, l'incidence des événements indésirables biologiques a été similaire chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg et chez les patients traités par placebo. Une légère diminution du nombre absolu de lymphocytes a été observée. Pour un nombre absolu moyen de lymphocytes avant traitement d'environ 2 200 cellules/ μ L, une diminution moyenne d'environ 100 cellules/ μ L a été observée comparativement au placebo dans une analyse poolée contrôlée *versus* placebo. Le nombre moyen de lymphocytes est resté stable lors d'une administration quotidienne allant jusqu'à 102 semaines. Les diminutions du nombre de lymphocytes n'ont pas été associées à des effets indésirables cliniquement significatifs. La significativité clinique de cette diminution du nombre de lymphocytes comparativement au placebo n'est pas connue.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'administration d'Onglyza a été sans effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc ni sur la fréquence cardiaque pour des doses orales quotidiennes atteignant 400 mg pendant 2 semaines (80 fois la dose recommandée). En cas de surdosage, des mesures appropriées de maintien des fonctions vitales doivent être mises en œuvre selon l'état clinique du patient. La saxagliptine et son principal métabolite peuvent être éliminés par hémodialyse (23 % de la dose en 4 heures).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète. Inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), code ATC : A10BH03

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

La saxagliptine est un inhibiteur très puissant (K_i : 1,3 nM), sélectif, réversible et compétitif de la DPP-4. Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'administration de saxagliptine a entraîné l'inhibition de l'activité enzymatique de la DPP-4 pendant une période de 24 heures. Après une charge orale de glucose, cette inhibition de la DPP-4 a entraîné une multiplication par 2 à 3 des concentrations circulantes des hormones incréтины actives, telles que le glucagon like peptide-1 (GLP-1) et le glucose-dépendant insulino-tropic polypeptide (GIP), une diminution des concentrations de glucagon et une augmentation de la capacité de réponse au glucose des cellules bêta, entraînant une élévation des concentrations du peptide-C et de l'insuline. L'élévation de l'insuline sécrétée par les cellules bêta pancréatiques et la diminution du glucagon sécrété par les cellules alpha pancréatiques ont été associées à une diminution de la glycémie à jeun et une diminution des variations de la glycémie après une charge orale de glucose ou un repas. La saxagliptine améliore le contrôle de la glycémie en réduisant les concentrations de glucose à jeun et post-prandiales chez les patients atteints de diabète de type 2.

Efficacité clinique et sécurité d'emploi

Dans les études cliniques contrôlées, randomisées et en double aveugle (incluant les études du programme de développement et la post-commercialisation), plus de 17 000 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités par la saxagliptine.

Contrôle glycémique

Un total de 4 148 patients atteints de diabète de type 2 incluant 3 021 patients traités par saxagliptine ont été randomisés dans 6 études cliniques d'efficacité et de sécurité d'emploi, contrôlées en double aveugle, visant à évaluer les effets de la saxagliptine sur le contrôle de la glycémie. Le traitement par la saxagliptine 5 mg une fois par jour, a entraîné des améliorations cliniquement et statistiquement significatives de l'hémoglobine A1c (HbA1c), de la glycémie à jeun (GAJ) et de la glycémie post-prandiale (GPP) comparativement au placebo en monothérapie, en association à la metformine (traitement initial ou en ajout), en association à un sulfamide hypoglycémiant et en association à une thiazolidinedione (voir tableau 2). Il n'a pas été observé de modification apparente du poids corporel associée à la saxagliptine. Des diminutions de l'HbA1c ont été observées dans différents sous-groupes constitués avant traitement en fonction du sexe, de l'âge, de la race et de l'indice de masse corporelle (IMC) et des valeurs élevées initiales de HbA1c ont été associées à une variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale plus importante avec la saxagliptine.

La saxagliptine en monothérapie

Deux études en double aveugle contrôlées *versus* placebo de 24 semaines ont été réalisées pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine en monothérapie chez des patients atteints de diabète de type 2. Dans ces deux études, un traitement avec la saxagliptine une fois par jour a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c (voir tableau 2). Les résultats de ces études ont été confirmés par deux études régionales (asiatiques) de 24 semaines, réalisées ultérieurement, qui ont comparé la saxagliptine 5 mg en monothérapie avec un placebo.

La saxagliptine en ajout à la metformine

Une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines, en ajout à la metformine, a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine en association à la metformine chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c 7-10 %) sous metformine seule. La saxagliptine (n=186) a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale par rapport au placebo (n=175). Les améliorations de l'HbA1c, de la glycémie post-prandiale et de la glycémie à jeun sous saxagliptine 5 mg plus metformine ont été maintenues jusqu'à la semaine 102. La variation de l'HbA1c avec saxagliptine 5 mg plus metformine (n=31), comparativement au placebo plus metformine (n=15) était de -0,8 % à la semaine 102.

La saxagliptine en ajout à la metformine comparée à un sulfamide hypoglycémiant en ajout à la metformine

Une étude de 52 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 5 mg en combinaison avec la metformine (428 patients) en comparaison avec un sulfamide hypoglycémiant (glipizide, 5 mg ajusté quand nécessaire jusqu'à 20 mg, dose moyenne de 15 mg) en combinaison avec la metformine (430 patients) chez 858 patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c 6,5 % - 10 %) lorsque traités uniquement par la metformine. La dose moyenne de metformine était approximativement de 1900 mg dans chaque groupe de traitement. Après 52 semaines, les groupes saxagliptine et glipizide présentaient des réductions moyennes d'HbA1c similaires par rapport à la valeur initiale dans l'analyse per protocole (respectivement -0,7 % vs. -0,8 %, HbA1c moyenne de départ de 7,5 % pour les deux groupes). L'analyse en intention de traiter a donné des résultats concordants. La réduction de la glycémie à jeun était légèrement inférieure dans le groupe saxagliptine et il y a eu plus d'arrêt de traitement (3,5 % vs. 1,2 %) suite à un manque d'efficacité évaluée sur le critère de la glycémie à jeun pendant les 24 premières semaines de l'étude. Sous saxagliptine une proportion significativement plus faible de patients ont eu une hypoglycémie, 3 % (19 événements chez 13 sujets) vs. 36,3 % (750 événements chez 156 patients) pour le glipizide. Les patients traités par la saxagliptine présentent une diminution de poids significative par rapport à la valeur initiale comparé à une prise de poids chez les patients sous glipizide (-1,1 *versus* + 1,1 kg).

La saxagliptine en ajout à la metformine comparée à la sitagliptine en ajout à la metformine

Une étude de 18 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 5 mg en association à la metformine (403 patients), en comparaison à la sitagliptine 100 mg en association à la metformine (398 patients) chez 801 patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie sous metformine seule. Après 18 semaines, la saxagliptine était non inférieure à la

sitagliptine sur la réduction moyenne de l'HbA1c à partir de la valeur initiale selon l'analyse en per protocole et l'analyse complète. Les réductions de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale selon l'analyse per protocole étaient respectivement de -0,5 % (moyenne et médiane) et -0,6 % (moyenne et médiane) pour la saxagliptine et la sitagliptine. Dans le cadre de l'analyse complète, les réductions moyennes étaient respectivement de -0,4 % et -0,6 % pour la saxagliptine et la sitagliptine, avec des réductions médianes de -0,5 % pour les deux groupes.

La saxagliptine en association à la metformine en traitement initial

Une étude de 24 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 5 mg en association à la metformine comme traitement initial chez des patients naïfs de traitement avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c 8-12 %). En traitement initial, l'association de la saxagliptine 5 mg plus metformine (n=306) a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale en comparaison à la saxagliptine (n=317) ou à la metformine seule (n=313) comme traitement initial. Des réductions du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la semaine 24 ont été observées dans tous les sous-groupes évalués définis selon le taux initial d'HbA1c, avec des réductions plus importantes observées chez les patients dont le taux initial d'HbA1c était ≥ 10 % (voir Tableau 2). Les améliorations de l'HbA1c, de la glycémie post-prandiale et de la glycémie à jeun chez les patients traités initialement par saxagliptine 5 mg plus metformine ont été maintenues jusqu'à la semaine 76. La variation de l'HbA1c sous saxagliptine 5 mg plus metformine (n=177) comparativement à la metformine plus placebo (n=147) était de -0,5 % à la semaine 76.

La saxagliptine en ajout à un traitement par glibenclamide

Une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines, en ajout au glibenclamide, a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine en association au glibenclamide chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie au moment de l'inclusion (HbA1c 7,5-10 %) avec une dose sub-maximale de glibenclamide seul (n=264). La saxagliptine, en association à une dose intermédiaire fixe d'un sulfamide hypoglycémiant (7,5 mg de glibenclamide), a été comparée à une augmentation de la dose de glibenclamide (environ 92 % des patients dans le groupe placebo plus glibenclamide ont eu une augmentation de la dose jusqu'à une dose quotidienne totale finale de 15 mg). La saxagliptine (n=250) a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c et de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale par rapport à la titration de glibenclamide à des doses plus élevées. Les améliorations de l'HbA1c, de la glycémie post-prandiale et de la glycémie à jeun sous saxagliptine 5 mg ont été maintenues jusqu'à la semaine 76. La variation de l'HbA1c sous saxagliptine 5 mg (n=56) comparée à la titration du glibenclamide plus placebo (n=27) était de -0,7 % à la semaine 76.

La saxagliptine en ajout à un traitement par insuline (avec ou sans metformine)

Un total de 455 patients atteints de diabète de type 2 a participé à une étude randomisée de 24 semaines en double aveugle, contre placebo pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine en association à une dose stable d'insuline (valeur de base moyenne : 54,2 unités) chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c $\geq 7,5$ % et ≤ 11 %) sous insuline seule (n=141) ou sous insuline en association à une dose stable de metformine (n=314). La saxagliptine 5 mg en ajout à l'insuline avec ou sans metformine a entraîné des améliorations significatives après 24 semaines de l'HbA1c et de la glycémie post-prandiale comparativement au placebo en ajout à l'insuline avec ou sans metformine. Les réductions d'HbA1c *versus* placebo ont été similaires chez les patients recevant de la saxagliptine 5 mg en ajout à l'insuline, qu'ils utilisent de la metformine ou non (-0,4 % pour les deux sous-groupes). Les améliorations par rapport à la valeur de base d'HbA1c ont été maintenues dans le groupe saxagliptine en ajout à l'insuline comparativement au groupe placebo en ajout à l'insuline avec ou sans metformine à la semaine 52. Les modifications d'HbA1c dans le groupe saxagliptine (n=244) comparé au placebo (n=124) était -0,4 % à la semaine 52.

La saxagliptine en ajout à un traitement par thiazolidinedione

Une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine en association à une thiazolidinedione (TZD) chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c 7-10,5%) sous TZD seule. La saxagliptine (n=183)

a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale par rapport au placebo (n=180). Les améliorations de l'HbA1c, de la glycémie post-prandiale et de la glycémie à jeun suivant le traitement avec de la saxagliptine 5 mg ont été maintenues jusqu'à la semaine 76. La variation de l'HbA1c avec saxagliptine 5 mg comparativement à une thiazolidinedione plus placebo était de -0,9 % à la semaine 76.

La saxagliptine en ajout à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant

Un total de 257 patients atteints de diabète de type 2 a participé à une étude randomisée de 24 semaines, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine (5 mg une fois par jour) en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant (SU) chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c ≥ 7 % et ≤ 10 %). La saxagliptine (n=127) a entraîné une amélioration significative de l'HbA1c et de la GPP comparativement au placebo (n=128). La modification d'HbA1c pour la saxagliptine comparée au placebo était de -0,7 % à la semaine 24.

Patients avec une insuffisance rénale

Une étude contrôlée randomisée, multicentrique, en double aveugle *versus* placebo de 12 semaines, a été réalisée pour évaluer l'efficacité de la saxagliptine 2,5 mg une fois par jour en comparaison à un placebo chez 170 patients (85 patients sous saxagliptine, 85 patients sous placebo) ayant un diabète de type 2 (HbA1c 7,0–11 %) et une insuffisance rénale (modérée [n=90], sévère [n=41], ou terminale [n=39]). Dans cette étude, 98,2 % des patients ont reçu d'autres traitements hypoglycémiants (75,3 % sous insuline et 31,2 % avec d'autres traitements hypoglycémiants oraux, certains recevant les deux). La saxagliptine a réduit significativement l'HbA1c comparativement au placebo, la modification de l'HbA1c était de -0,9 % à la semaine 12 (modification de l'HbA1c de -0,4 % pour le placebo). Les améliorations d'HbA1c suivant le traitement par saxagliptine 2,5 mg ont été maintenues jusqu'à la semaine 52, cependant le nombre de patients ayant complété les 52 semaines sans modification de leur autre traitement hypoglycémiant était faible (26 sujets dans le groupe saxagliptine *versus* 34 sujets dans le groupe placebo). L'incidence des épisodes hypoglycémiques confirmés était légèrement plus élevée dans le groupe saxagliptine (9,4 %) que dans le groupe placebo (4,7 %) bien que le nombre de sujets avec un événement hypoglycémique ne différait pas entre les deux groupes. Il n'y a pas eu d'effet indésirable concernant la fonction rénale telle que déterminée par le débit de filtration glomérulaire estimé ou la clairance de la créatinine à la semaine 12 et à la semaine 52.

Tableau 2. Principaux résultats d'efficacité d'Onglyza 5 mg une fois par jour dans les essais contrôlés contre placebo et dans les essais en add-on thérapie

	Taux initiaux moyens d'HbA1c (%)	Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales ² (%) à la 24 ^{ème} semaine	Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport au placebo (%) à la 24 ^{ème} semaine (IC 95%)
ETUDES EN MONOTHERAPIE			
• Etude CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9, -0,4) ³
• Etude CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (matin)	-0,4 (-0,7, -0,1) ⁴
(n=70)	7,9	-0,6 (soir)	-0,4 (-0,6, -0,1) ⁵
ETUDES EN AJOUT/ETUDES EN ASSOCIATION INITIALE			
• Etude CV181014: ajout à la metformine (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ³
• Etude CV181040: ajout à un SU ¹ (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9, -0,6) ³
• Etude D1680L00006 : ajout à la metformine et à un SU (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9, -0,5) ³
• Etude CV181013: ajout à la TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8, -0,4) ³

- Etude CV181039: association initiale à la metformine⁶

Population totale (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁷
Groupe avec valeur initiale d'HbA1c ≥ 10 % (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) ⁸
- Etude CV181057 : en association à l'insuline (+/- metformine)

Population générale (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) ³
-----------------------------	-----	------	--------------------------------

n=Patients Randomisés.(efficacité primaire - analyse en intention de traiter) avec les données disponibles

¹ Groupe placebo : augmentation de la dose quotidienne totale de glibenclamide, de 7,5 à 15 mg.

² Variation moyenne ajustée par rapport à l'inclusion, ajustée en fonction de la valeur initiale (ANCOVA).

³ p < 0,0001 par rapport au placebo.

⁴ p = 0,0059 par rapport au placebo.

⁵ p = 0,0157 par rapport au placebo.

⁶ Augmentation posologique de la metformine de 500 à 2000 mg par jour en fonction de la tolérance.

⁷ La variation moyenne du taux d'HbA1c est la différence entre les groupes saxagliptine+metformine et metformine seule (p < 0,0001).

⁸ La variation moyenne du taux d'HbA1c est la différence entre les groupes saxagliptine+metformine et metformine seule.

Étude SAVOR : évaluation des événements vasculaires chez des patients atteints de diabète sous saxagliptine (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus - Thrombolysis in Myocardial Infarction)

L'étude SAVOR était un essai examinant les résultats cardiovasculaires (CV) de 16 492 patients présentant une HbA1c ≥ 6,5 % et < 12 % (12 959 présentant une maladie cardio-vasculaire établie ; 3 533 présentant uniquement des facteurs de risque multiples), ayant été randomisés pour recevoir la saxagliptine (n = 8 280) ou un placebo (n = 8 212), en complément des soins standard en vigueur localement pour l'HbA1c et les facteurs de risque CV. La population de l'étude a inclus des patients ≥ 65 ans (n = 8 561) et ≥ 75 ans (n = 2 330), présentant une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (n = 13 916) ainsi qu'une altération de la fonction rénale modérée (n = 2 240) ou sévère (n = 336).

Le critère principal de sécurité d'emploi (non-infériorité) et d'efficacité (supériorité) a été un paramètre composite regroupant le délai avant la première survenue de l'un des événements indésirables CV majeurs (*major adverse CV events*, MACE) quel qu'il soit parmi les suivants : mortalité CV, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral ischémique non fatal.

Après un suivi moyen de deux ans, l'étude a atteint son critère de sécurité d'emploi principal, démontrant ainsi que la saxagliptine en complément d'un traitement de fond en cours n'augmente pas le risque cardio-vasculaire chez des patients atteints de diabète de type 2 par rapport au placebo.

Le critère d'efficacité principal n'a pas été atteint.

Tableau 3 : Critères d'évaluation clinique principaux et secondaires par groupe de traitement dans l'étude SAVOR*

Critère d'évaluation	Saxagliptine (N = 8 280)		Placebo (N = 8 212)		Risque relatif (IC à 95 %) †
	Sujets ayant présenté des événements n (%)	Taux d'événements pour 100 années- patients	Sujets ayant présenté des événements n (%)	Taux d'événements pour 100 années- patients	
Critère d'évaluation principal composite : MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89 ; 1,12)‡:§: #

Critère d'évaluation secondaire composite : MACE plus	1 059 (12,8)	6,72	1 034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94 ; 1,11) [¶]
Mortalité de toute cause	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96 ; 1,27) [¶]

* Population en intention de traiter

† Risque relatif ajusté selon la fonction rénale initiale et la catégorie initiale de risque de maladie cardio-vasculaire.

‡ Valeur de $p < 0,001$ pour la non-infériorité (basée sur un $RR < 1,3$) par rapport au placebo.

§ Valeur de $p = 0,99$ pour la supériorité (basée sur un $RR < 1,0$) par rapport au placebo.

Les événements se sont accumulés de manière constante au cours du temps, et les taux d'événements pour Onglyza et pour le placebo n'ont pas montré de divergence notable avec le temps.

¶ La signification n'a pas été testée.

Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, l'un des composants du critère composite secondaire, sont survenues plus fréquemment dans le groupe de la saxagliptine (3,5 %) par rapport au groupe placebo (2,8 %), avec une signification statistique nominale en faveur du placebo ($HR = 1,27$; [IC à 95 % : 1,07 ; 1,51] ; $p = 0,007$). Aucun facteur clinique pertinent relié à l'augmentation du risque relatif sous saxagliptine n'a pu être identifié de manière certaine. Quel que soit le traitement assigné, les sujets à risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque sont ceux présentant les facteurs de risque connus d'insuffisance cardiaque, notamment des antécédents d'insuffisance cardiaque avant inclusion ou des altérations de la fonction rénale. Cependant, il n'y a pas eu d'augmentation du risque relatif concernant les critères composites principaux, secondaires ou la mortalité entre les patients traités par saxagliptine et ceux traités par placebo, présentant à l'inclusion des antécédents d'insuffisance cardiaque ou des altérations de la fonction rénale.

Le taux d'HbA1c a été inférieur avec la saxagliptine par rapport au placebo dans une analyse exploratoire.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de déposer les résultats d'études avec Onglyza dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).

Sujets âgés

Dans les sous-groupes de l'étude SAVOR composés de patients de tranches d'âge supérieures à 65 et à 75 ans, l'efficacité et la sécurité d'emploi ont été conformes à celles observées dans la population globale de l'étude.

L'étude de contrôle glycémique sur 52 semaines GENERATION a été menée chez 720 patients âgés, dont la moyenne d'âge était de 72,6 ans ; 433 sujets (60,1 %) étaient âgés de moins de 75 ans et 287 sujets (39,9 %) étaient âgés de ≥ 75 ans. Le critère d'évaluation principal a été la proportion de patients atteignant une HbA1c < 7 % sans hypoglycémie confirmée ou sévère. Aucune différence n'est apparue au niveau du pourcentage de sujets répondeurs : 37,9 % des patients recevant la saxagliptine et 38,2 % des patients traités par le glimépiride ont atteint le critère principal. Une proportion inférieure de patients du groupe de la saxagliptine (44,7 %) par rapport au groupe du glimépiride (54,7 %) a atteint la valeur seuil de l'HbA1c de 7,0 %. Une proportion inférieure de patients dans le groupe de la saxagliptine (1,1 %) a présenté un événement hypoglycémique confirmé ou sévère par rapport au groupe du glimépiride (15,3 %).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite s'est révélée similaire chez les sujets sains et chez les patients atteints de diabète de type 2.

Absorption

La saxagliptine a été rapidement absorbée après administration orale à jeun, les concentrations plasmatiques maximales (C_{\max}) de saxagliptine et de son principal métabolite ayant été atteintes en respectivement 2 et 4 heures (T_{\max}). Les valeurs de C_{\max} et d'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite ont augmenté proportionnellement à l'augmentation de la dose de saxagliptine, et cette proportionnalité à la dose était observée à des doses allant jusqu'à 400 mg. Après administration d'une dose orale unique de 5 mg de saxagliptine à des sujets sains, les valeurs d'ASC plasmatique moyenne pour la saxagliptine et son principal métabolite ont été de 78 ng·h/ml et de 214 ng·h/ml, respectivement. Les valeurs de C_{\max} plasmatique correspondantes étaient de 24 ng/ml et 47 ng/ml, respectivement. Les coefficients de variation intra-sujets pour la C_{\max} et l'ASC de la saxagliptine ont été inférieurs à 12 %.

L'inhibition plasmatique de l'activité de la DPP4 par la saxagliptine pendant au moins 24 heures après administration orale de saxagliptine est due à une puissance élevée, une affinité élevée et une liaison importante au site actif.

Interaction avec les aliments

L'alimentation a eu des effets relativement modestes sur la pharmacocinétique de la saxagliptine chez les sujets sains. La prise simultanée d'aliments (repas riche en lipides) n'a entraîné aucune modification de la C_{\max} de la saxagliptine, et s'est accompagnée d'une augmentation de 27 % de l'ASC, comparativement à l'administration à jeun. Le temps nécessaire pour atteindre la C_{\max} (T_{\max}) a été allongé d'environ 0,5 heure lorsque la saxagliptine a été administrée avec des aliments comparativement à une administration à jeun. Ces modifications n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

Distribution

In vitro la liaison aux protéines de la saxagliptine et de son principal métabolite dans le sérum humain est négligeable. En conséquence, des modifications des taux sanguins de protéines dans certaines maladies (ex. insuffisance rénale ou hépatique) ne sont pas susceptibles de modifier la distribution de la saxagliptine.

Biotransformation

La biotransformation de la saxagliptine est principalement médiée par le cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Le principal métabolite de la saxagliptine est également un inhibiteur compétitif, sélectif et réversible de la DPP-4, dont la puissance est égale à 50 % de celle de la saxagliptine.

Élimination

Les valeurs moyennes de demi-vie terminale ($t_{1/2}$) plasmatique de la saxagliptine et de son métabolite principal sont respectivement de 2,5 heures et de 3,1 heures et la valeur moyenne de $t_{1/2}$ pour l'inhibition de la DPP-4 plasmatique est de 26,9 heures. La saxagliptine est éliminée par voies rénale et hépatique. Après administration d'une dose unique de 50 mg de saxagliptine marquée au ^{14}C , 24 %, 36 % et 75 % de la dose ont été excrétés dans l'urine sous forme de saxagliptine, de son principal métabolite et de radioactivité totale, respectivement. La clairance rénale moyenne de la saxagliptine (~230 ml/min) a été supérieure au taux moyen de filtration glomérulaire estimé (~120 ml/min), indiquant une excrétion rénale active. Pour le principal métabolite, les valeurs de clairance rénale ont été comparables au taux de filtration glomérulaire estimé. Au total, 22 % de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les fèces, ce qui correspond à la fraction de la dose de saxagliptine excrétée dans la bile et/ou à la part non absorbée du médicament dans l'appareil digestif.

Linéarité

La C_{\max} et l'ASC de la saxagliptine et de son métabolite principal ont augmenté de manière proportionnelle à la dose de saxagliptine. Il n'a pas été observé d'accumulation notable de la saxagliptine ni de son métabolite principal lors d'une administration quotidienne répétée, quel que soit le niveau de dose. Aucune dépendance à la dose ni au temps n'a été constatée en ce qui concerne la clairance de la saxagliptine et de son métabolite principal, sur 14 jours d'administration quotidienne de saxagliptine à des doses comprises entre 2,5 mg et 400 mg.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Une étude en ouvert portant sur une seule dose a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique de la saxagliptine (dose orale de 10 mg) chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale chronique, en comparaison avec des sujets ayant une fonction rénale normale. L'étude a inclus des patients ayant une insuffisance rénale définie par la clairance de la créatinine (basée sur la formule de Cockcroft–Gault) comme insuffisance rénale légère (> 50 à ≤ 80 ml/min), modérée (≥ 30 à ≤ 50 ml/min) ou sévère (< 30 ml/min), ainsi que des patients ayant une insuffisance rénale terminale requérant une hémodialyse.

Le degré de l'insuffisance rénale n'a pas modifié la C_{max} de la saxagliptine ni de son principal métabolite. Chez les sujets avec une insuffisance rénale légère, les valeurs moyennes de l'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite étaient respectivement 1,2 et 1,7 fois plus élevées, que les valeurs de l'ASC moyenne chez les patients ayant une fonction rénale normale. Les augmentations de cette amplitude n'étant pas cliniquement pertinentes, un ajustement de la dose chez les patients avec une insuffisance rénale légère n'est pas recommandé. Chez les sujets avec une insuffisance rénale modérée à sévère ou chez les sujets ayant une insuffisance rénale terminale requérant une hémodialyse, les valeurs d'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite ont été de 2,1 et 4,5 fois plus élevées, respectivement, que les valeurs de l'ASC chez les patients ayant une fonction rénale normale. La dose d'Onglyza doit être réduite à 2,5 mg une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Chez les sujets avec une insuffisance hépatique légère (Child–Pugh Classe A), modérée (Child–Pugh Classe B) ou sévère (Child–Pugh Classe C), les expositions à la saxagliptine étaient respectivement 1,1, 1,4 et 1,8 fois plus élevées, et les expositions au BMS–510849 étaient respectivement 22 %, 7 % et 33 % inférieures à celles observées chez les sujets sains.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Les patients âgés (65–80 ans) ont une ASC de 60 % supérieure à celle des patients jeunes (18–40 ans). Ceci n'est pas considéré cliniquement significatif. C'est pourquoi aucune adaptation de la dose d'Onglyza n'est recommandée en fonction de l'âge uniquement.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez des singes cynomolgus, la saxagliptine a produit des lésions cutanées réversibles (croûtes, ulcérations et nécrose) au niveau des extrémités (queue, doigts, scrotum et/ou nez) à des doses ≥ 3 mg/kg/jour. La dose associée à l'absence d'effet (NOEL) pour les lésions est de 1 à 2 fois supérieure à l'exposition humaine de saxagliptine et de son métabolite principal respectivement, à la dose recommandée chez l'homme de 5 mg/jour (RHD).

La pertinence clinique des lésions cutanées n'est pas connue, cependant il n'a pas été observé de corrélations cliniques aux lésions cutanées chez le singe lors des essais cliniques conduits avec la saxagliptine chez l'homme.

Des cas liés à l'immunité d'hyperplasie lymphoïde non progressive minimale au niveau de la rate, des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse sans aucune séquelle ont été reportés chez toutes les espèces testées à des expositions commençant à partir de 7 fois la dose recommandée chez l'homme.

Chez le chien, la saxagliptine a entraîné une toxicité gastro–intestinale incluant des selles sanglantes/mucoïdes et une entéropathie aux doses élevées avec une absence d'effet pour une exposition correspondant à 4 fois et 2 fois la dose recommandée pour l'homme de saxagliptine et de son métabolite respectivement.

La saxagliptine n'est pas génotoxique selon la série de tests conventionnels de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. Aucun potentiel carcinogène n'a été observé dans les essais de carcinogénèse sur 2 ans chez les rats et les souris.

Des effets sur la fertilité ont été observés chez les rats mâles et des rats femelles à des doses élevées produisant d'autres signes de toxicité. La saxagliptine n'a pas montré d'effet tératogène aux doses auxquelles elle a été évaluée chez le rat et le lapin. À des doses élevées chez le rat, la saxagliptine a entraîné un retard de l'ossification (retard de développement) du pelvis fœtal et une diminution du poids corporel du fœtus (en présence d'une toxicité maternelle) avec l'absence d'effet (NOEL) de 303 fois et 30 fois supérieure à l'exposition humaine de la saxagliptine et de son métabolite principal, respectivement pour la dose recommandée chez l'homme. Chez le lapin, les effets de la saxagliptine se sont limités à des variations mineures du squelette observées uniquement à des doses toxiques pour la mère (avec une dose associée à l'absence d'effet (NOEL) de 158 et 224 fois la dose recommandée pour l'homme pour la saxagliptine et son métabolite principal). Lors d'une étude de développement pré et post natal chez le rat, la saxagliptine a causé des diminutions du poids de la progéniture à des doses toxiques maternelles avec une dose associée à l'absence d'effet (NOEL) de 488 fois et 45 fois la dose recommandée chez l'homme de saxagliptine et de son métabolite principal, respectivement. Les effets sur le poids corporel de la progéniture ont été observés respectivement jusqu'au jour 92 après la naissance chez les femelles et jusqu'au jour 120 après la naissance chez les mâles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E460i)
Croscarmellose sodique (E468)
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Alcool polyvinylique
Macrogol/ 3350
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Oxyde de fer jaune (E172)

Encre d'impression :

Shellac
Laque aluminium indigo carmin (E132).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de condition particulière de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée alu/alu.

Boîtes de 14, 28 et 98 comprimés pelliculés dans des plaquettes thermoformées non pré-découpées calendaires.

Boîtes de 30x1 et 90x1 comprimés pelliculés dans des plaquettes thermoformées pré-découpées unidoses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/545/011-015

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 1^{er} octobre 2009

Date de dernier renouvellement : 18 juillet 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onglyza 5 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg de saxagliptine (sous forme de chlorhydrate).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient 99 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Les comprimés d'Onglyza 5 mg sont roses, biconvexes, ronds, pelliculés, portant l'impression à l'encre bleue « 5 » d'un côté et « 4215 » de l'autre côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Onglyza est indiqué chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie :

en monothérapie

- chez les patients insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est inappropriée en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance.

en bithérapie orale, en association à

- la metformine, lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- un sulfamide hypoglycémiant, lorsque le sulfamide hypoglycémiant seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation de metformine est considérée comme inappropriée.
- une thiazolidinedione, lorsque la thiazolidinedione seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est considérée comme appropriée.

en trithérapie orale, en association à

- la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant lorsque ce traitement seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.

en association à l'insuline (avec ou sans metformine), lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée d'Onglyza est de 5 mg une fois par jour. Lorsqu'Onglyza est utilisé en association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie de l'insuline ou du sulfamide hypoglycémiant peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la saxagliptine en trithérapie orale en association à la metformine et une thiazolidinedione n'ont pas été établies.

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée en fonction de l'âge uniquement (voir également rubriques 5.1 et 5.2).

Patients insuffisants rénaux

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère.

La dose doit être réduite à 2,5 mg une fois par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère.

Onglyza n'est pas recommandé chez les patients avec une insuffisance rénale terminale (ESDR) requérant une hémodialyse (voir rubrique 4.4).

Dans la mesure où la dose doit être limitée à 2,5 mg sur la base de la fonction rénale, une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'initiation du traitement et, dans le cadre du suivi de routine, l'évaluation rénale doit être faite périodiquement par la suite (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients insuffisants hépatiques

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2). La saxagliptine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, et n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Onglyza chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas à n'importe quel moment de la journée. Les comprimés ne doivent pas être divisés ou coupés.

Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Il ne doit pas prendre une double dose le même jour.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou antécédents de réaction d'hypersensibilité grave, incluant réaction anaphylactique, choc

anaphylactique et angioedème, avec tout inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Général

Onglyza ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Onglyza n'est pas un substitut à l'insuline chez les patients requérant de l'insuline.

Pancréatite aiguë

L'utilisation des inhibiteurs de DPP-4 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë ; douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, Onglyza doit être arrêté ; si le diagnostic d'une pancréatite aiguë est confirmé, Onglyza ne doit pas être réinitié. La prudence s'impose chez les patients avec un antécédent de pancréatite.

Lors de l'expérience en post-commercialisation avec la saxagliptine, des cas d'effets indésirables de pancréatite aiguë ont été rapportés spontanément.

Insuffisance rénale

Un ajustement posologique unique est recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère. La saxagliptine n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale (ESDR) requérant une hémodialyse. L'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'initiation d'Onglyza, et dans le cadre du suivi de routine, l'évaluation rénale doit être faite périodiquement par la suite (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique

La saxagliptine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, et n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Utilisation avec des médicaments connus pour entraîner une hypoglycémie

Les sulfamides hypoglycémisants et l'insuline sont connus pour entraîner des hypoglycémies. C'est pourquoi une dose plus faible de sulfamides hypoglycémisants ou d'insuline peut être nécessaire afin de réduire le risque d'hypoglycémie, lors d'une utilisation en association à Onglyza.

Réactions d'hypersensibilité

Onglyza ne doit pas être utilisé chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité grave à un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (voir rubrique 4.3).

Au cours de l'expérience post-commercialisation, incluant des cas spontanés et des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation de la saxagliptine : réactions graves d'hypersensibilité incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angioedème. En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité grave à la saxagliptine, Onglyza doit être arrêté, évaluez les autres causes potentielles de l'événement, et instaurez un traitement alternatif du diabète (voir rubrique 4.8).

Troubles cutanés

Des lésions cutanées ulcéraives et nécrotiques ont été rapportées chez les singes au niveau des extrémités dans les études de toxicologie non clinique (voir rubrique 5.3). Une augmentation de l'incidence des lésions cutanées n'a pas été observée lors des essais cliniques. Des cas d'éruption cutanée ont été rapportés avec la classe des inhibiteurs de la DPP4 depuis leur commercialisation. Les éruptions cutanées sont également mentionnées comme un effet indésirable d'Onglyza (voir rubrique 4.8). Par conséquent, conformément aux soins de routine des patients diabétiques, la

surveillance des troubles cutanés, tels que des cloques, une ulcération ou une éruption cutanée est recommandée.

Insuffisance cardiaque

L'expérience chez les patients insuffisants cardiaques de classe NYHA III-IV est encore limitée. De ce fait, la prudence est de rigueur chez ces patients. Dans l'étude SAVOR, une légère augmentation du taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été observée dans le groupe des patients traités par saxagliptine par rapport au groupe placebo (voir rubrique 5.1). Une analyse complémentaire n'a pas montré d'effet différent en fonction des classes NYHA.

Patients immunodéprimés

Les patients immunodéprimés, tels que les patients qui ont subi une transplantation d'organe ou les patients atteints d'un syndrome de l'immunodéficience humaine, n'ont pas été étudiés dans le programme clinique d'Onglyza. Par conséquent, l'efficacité et le profil de sécurité d'emploi de la saxagliptine n'ont pas été établis chez ces patients.

Utilisation avec les inducteurs puissants du CYP 3A4

L'utilisation d'inducteurs du CYP3A4 comme la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine peuvent réduire l'effet hypoglycémiant d'Onglyza (voir rubrique 4.5).

Lactose

Les comprimés contiennent du lactose monohydraté. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les données cliniques présentées ci-dessous indiquent que le risque d'interactions cliniquement significatives avec des médicaments administrés conjointement est faible.

Le métabolisme de la saxagliptine est principalement médié par le cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

L'administration conjointe de saxagliptine et d'inducteurs du CYP3A4/5 autres que la rifampicine (tels que la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital et la phénytoïne) n'a pas été étudiée et pourrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de saxagliptine et une augmentation des concentrations de son métabolite principal. Le contrôle glycémique doit être évalué avec attention lorsque la saxagliptine est utilisée de façon concomitante avec un inducteur puissant du CYP3A4/5.

L'administration concomitante de la saxagliptine avec le diltiazem, un inhibiteur modéré de CYP3A4/5, a augmenté la C_{max} et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 63 % et de 2,1 fois, et les valeurs correspondantes pour le métabolite actif ont été diminuées respectivement de 44 % et 34 %.

L'administration concomitante de la saxagliptine avec le kétoconazole, un inhibiteur puissant de CYP3A4/5, a augmenté la C_{max} et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 62 % et de 2,5 fois, et les valeurs correspondantes pour le métabolite actif ont été diminuées respectivement de 95 % et 88 %.

L'administration concomitante de la saxagliptine avec la rifampicine, un inducteur puissant de CYP3A4/5, a réduit la C_{max} et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 53 % et de 76 %.

L'exposition de son métabolite actif et l'inhibition plasmatique de l'activité DPP4 dans l'intervalle de dose n'étaient pas influencées par la rifampicine (voir rubrique 4.4).

Au cours d'études *in vitro*, la saxagliptine et son principal métabolite n'ont pas inhibé le CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 ; ils ne sont pas non plus inducteurs du CYP1A2, 2B6,

2C9 ou 3A4. Au cours d'études cliniques réalisées chez des sujets sains, ni la pharmacocinétique de la saxagliptine ni celle de son principal métabolite n'ont été modifiées de manière significative par la metformine, le glibenclamide, la pioglitazone, la digoxine, la simvastatine, l'oméprazole, les antiacides ou la famotidine. En outre, la saxagliptine n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide, de la pioglitazone, de la digoxine, de la simvastatine, des composants actifs d'une association de contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et norgestimate), du diltiazem ou du kétoconazole.

Les effets du tabagisme, du régime alimentaire, de produits de phytothérapie ou de l'alcool sur la pharmacocinétique de la saxagliptine n'ont pas été spécifiquement étudiés.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de la saxagliptine n'a pas été étudiée chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à de fortes doses (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour les humains n'est pas connu. Onglyza ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

On ne sait pas si la saxagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Des études chez l'animal ont montré que la saxagliptine et/ou son métabolite sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou d'interrompre le traitement en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fécondité

L'effet de la saxagliptine sur la fécondité chez les humains n'a pas été étudiée. Des effets sur la fécondité ont été observés chez les rats mâles et femelles à fortes doses produisant des signes apparents de toxicité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Onglyza devrait avoir une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

En cas de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines, il convient de tenir compte du fait que des vertiges ont été rapportés dans les études avec de la saxagliptine. De plus, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsqu'Onglyza est administré en association à d'autres antidiabétiques connus pour provoquer une hypoglycémie (par exemple : insuline, sulfamides hypoglycémifiants).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez au moins 5 % des patients traités par Onglyza 5 mg dans les études versus placebo et de manière plus fréquente que chez les patients traités par placebo sont l'infection des voies respiratoires supérieures (7,7 %), l'infection du tractus urinaire (6,8 %) et les céphalées (6,5 %).

Un total de 4 148 patients atteints de diabète de type 2 incluant 3 021 patients traités par Onglyza ont été randomisés dans 6 études cliniques d'efficacité et de sécurité d'emploi, contrôlées en double aveugle, visant à évaluer les effets d'Onglyza sur le contrôle de la glycémie. Dans les études contrôlées, randomisées et en double aveugle (incluant les études du programme de développement et

la post-commercialisation), plus de 17 000 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités par Onglyza.

Dans une analyse poolée de 1 681 patients atteints de diabète de type 2, incluant 882 patients traités par Onglyza 5 mg, randomisés dans cinq études cliniques en double aveugle versus placebo, portant sur la sécurité d'emploi et l'efficacité et réalisées pour évaluer les effets de la saxagliptine sur le contrôle glycémique, l'incidence globale d'événements indésirables chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg a été similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été plus fréquents chez les patients recevant la saxagliptine 5 mg que chez les patients sous placebo (3,3 % comparé à 1,8 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez au moins 5 % des patients traités avec la saxagliptine 5 mg et plus fréquemment rapportés que chez les patients traités par placebo ou qui ont été rapportés chez au moins 2 % des patients traités avec la saxagliptine 5 mg et avec une fréquence supérieure d'au moins 1 % comparée au placebo issus de l'analyse poolée regroupant cinq études portant sur le contrôle glycémique et une étude supplémentaire contrôlée, avec l'association initiale d'un traitement actif antidiabétique avec la metformine sont présentés dans le tableau 1.

Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$), indéterminé (ne pouvant être estimée selon les données disponibles).

Tableau 1 Fréquence des effets indésirables par classe de système d'organes issue des essais clinique et de l'expérience post-commercialisation

Classe de système d'organe	Fréquence des effets indésirables par traitement				
	Saxagliptine en monothérapie	Saxagliptine avec metformine ¹	Saxagliptine avec un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide)	Saxagliptine avec une thiazolidine-dione	Saxagliptine en ajout à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant
Infections et infestations					
Infections des voies respiratoires supérieures	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Infections des voies urinaires	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Gastroentérites	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Sinusites	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Rhinopharyngites		Fréquent ²			
Trouble du système immunitaire					
Réactions d'hypersensibilité ^{†‡}	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	
Réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique ^{†‡}	Rare	Rare	Rare	Rare	
Troubles du					

Classe de système d'organe					
Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables par traitement				
métabolisme et de la nutrition					
Hypoglycémie			Très fréquent ³		
Dyslipidémie			Peu fréquent		
Hypertriglycéridémie			Peu fréquent		
Affections du système nerveux					
Etourdissement	Fréquent				Fréquent
Céphalées	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Affections gastro-intestinale					
Douleurs abdominales [†]	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Diarrhées ⁴	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Dyspepsie		Fréquent			
Flatulence					Fréquent
Gastrites		Fréquent			
Nausées [†]	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Vomissements	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Pancréatite [†]	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	
Constipation [†]	Indéterminée	Indéterminée	Indéterminée	Indéterminée	Indéterminée
Troubles de la peau et du tissu sous cutané					
Rash [†]	Fréquent	Fréquent	Fréquent		
Dermatite [†]	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	
Prurite [†]	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	
Urticaire [†]	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	
Angioedème ^{††}	Rare	Rare	Rare	Rare	
Affections musculo-squelettiques et systémiques					
Arthralgie		Peu fréquent			
Myalgie ⁵		Fréquent			
Affections des organes de reproduction et du sein					
Dysfonctionnement érectile		Peu fréquent			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					
Fatigue	Fréquent		Peu fréquent		Fréquent
Oedème périphérique				Fréquent	

¹ Inclut la saxagliptine en ajout à la metformine et en association initiale à la metformine.

² Uniquement en association initiale.

³ Pas de différence statistiquement significative par rapport au placebo. L'incidence des hypoglycémies confirmées était peu fréquente pour Onglyza 5 mg (0,8 %) et placebo (0,7 %).

⁴ L'incidence des diarrhées était de 4,1% (36/882) dans le groupe saxagliptine 5 mg et de 6,1% (49/799) dans le groupe placebo.

⁵ En association initiale avec la metformine, la myalgie a été rapportée comme peu fréquente.

[†] Les effets indésirables ont été identifiés lors de la surveillance en post-commercialisation.

[‡] Voir rubriques 4.3 et 4.4.

Résultats de l'étude SAVOR

L'étude SAVOR a inclus 8 240 patients traités par Onglyza 5 mg ou 2,5 mg une fois par jour et 8 173 patients recevant un placebo. L'incidence globale des événements indésirables survenus chez les patients traités par Onglyza dans cette étude a été similaire à celle observée avec le placebo (respectivement 72,5 % contre 72,2 %).

L'incidence des événements confirmés à type de pancréatite a été de 0,3 % à la fois chez les patients traités par Onglyza et chez ceux ayant reçu le placebo, dans la population des patients en intention de traiter.

L'incidence des réactions d'hypersensibilité a été de 1,1 % à la fois chez les patients traités par Onglyza et chez ceux ayant reçu le placebo.

L'incidence globale des épisodes d'hypoglycémie rapportés (enregistrés dans les carnets journaliers des patients) a été de 17,1 % chez les sujets traités par Onglyza et de 14,8 % chez les patients recevant le placebo. Le pourcentage de sujets ayant présenté en cours de traitement des événements à type d'hypoglycémie majeure (définie comme un événement nécessitant l'assistance d'une autre personne) dans le groupe de la saxagliptine a été supérieur à celui du groupe placebo (respectivement 2,1 % et 1,6 %). L'augmentation du risque d'hypoglycémie globale et d'hypoglycémie majeure observée dans le groupe traité par la saxagliptine a principalement touché les sujets traités par un sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, et non les sujets recevant de l'insuline ou de la metformine en monothérapie à l'inclusion. L'augmentation du risque d'hypoglycémie globale et majeure a été principalement observée chez les sujets présentant à l'inclusion une HbA1c < 7 %.

Une diminution du taux de lymphocytes a été rapportée chez 0,5 % des patients traités par Onglyza et chez 0,4 % des patients recevant le placebo.

Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque sont survenues plus fréquemment dans le groupe de la saxagliptine (3,5 %) par rapport au groupe placebo (2,8 %), avec une signification statistique nominale en faveur du placebo (HR = 1,27 ; [IC à 95 % : 1,07 ; 1,51] ; p = 0,007). Voir aussi la rubrique 5.1.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Hypoglycémie

Les effets indésirables d'hypoglycémie sont basés sur tous les cas d'hypoglycémie rapportés ; la mesure concomitante de la glycémie n'était pas requise.

Lorsqu'utilisé en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence globale des cas d'hypoglycémie rapportés était de 10,1 % pour Onglyza 5 mg et de 6,3 % pour le placebo.

Lorsqu'utilisé en association à l'insuline (avec ou sans metformine), l'incidence globale des cas d'hypoglycémies rapportés était de 18,4 % pour Onglyza 5 mg et de 19,9 % pour le placebo.

Investigations

Dans l'ensemble des études cliniques, l'incidence des événements indésirables biologiques a été similaire chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg et chez les patients traités par placebo. Une légère diminution du nombre absolu de lymphocytes a été observée. Pour un nombre absolu moyen de lymphocytes avant traitement d'environ 2 200 cellules/ μ L, une diminution moyenne d'environ 100 cellules/ μ L a été observée comparativement au placebo dans une analyse poolée contrôlée *versus* placebo. Le nombre moyen de lymphocytes est resté stable lors d'une administration quotidienne

allant jusqu'à 102 semaines. Les diminutions du nombre de lymphocytes n'ont pas été associées à des effets indésirables cliniquement significatifs. La significativité clinique de cette diminution du nombre de lymphocytes comparativement au placebo n'est pas connue.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)**.

4.9 Surdosage

L'administration d'Onglyza a été sans effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc ni sur la fréquence cardiaque pour des doses orales quotidiennes atteignant 400 mg pendant 2 semaines (80 fois la dose recommandée). En cas de surdosage, des mesures appropriées de maintien des fonctions vitales doivent être mises en œuvre selon l'état clinique du patient. La saxagliptine et son principal métabolite peuvent être éliminés par hémodialyse (23 % de la dose en 4 heures).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète. Inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), code ATC : A10BH03

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

La saxagliptine est un inhibiteur très puissant (K_i : 1,3 nM), sélectif, réversible et compétitif de la DPP-4. Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'administration de saxagliptine a entraîné l'inhibition de l'activité enzymatique de la DPP-4 pendant une période de 24 heures. Après une charge orale de glucose, cette inhibition de la DPP-4 a entraîné une multiplication par 2 à 3 des concentrations circulantes des hormones incrélines actives, telles que le glucagon like peptide-1 (GLP-1) et le glucose-dépendant insulino-tropique polypeptide (GIP), une diminution des concentrations de glucagon et une augmentation de la capacité de réponse au glucose des cellules bêta, entraînant une élévation des concentrations du peptide-C et de l'insuline. L'élévation de l'insuline sécrétée par les cellules bêta pancréatiques et la diminution du glucagon sécrété par les cellules alpha pancréatiques ont été associées à une diminution de la glycémie à jeun et une diminution des variations de la glycémie après une charge orale de glucose ou un repas. La saxagliptine améliore le contrôle de la glycémie en réduisant les concentrations de glucose à jeun et post-prandiales chez les patients atteints de diabète de type 2.

Efficacité clinique et sécurité d'emploi

Dans les études cliniques contrôlées, randomisées et en double aveugle (incluant les études du programme de développement et la post-commercialisation), plus de 17 000 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités par la saxagliptine.

Contrôle glycémique

Un total de 4 148 patients atteints de diabète de type 2 incluant 3 021 patients traités par saxagliptine ont été randomisés dans 6 études cliniques d'efficacité et de sécurité d'emploi, contrôlées en double aveugle, visant à évaluer les effets de la saxagliptine sur le contrôle de la glycémie. Le traitement par la saxagliptine 5 mg une fois par jour, a entraîné des améliorations cliniquement et statistiquement significatives de l'hémoglobine A1c (HbA1c), de la glycémie à jeun (FGP) et de la glycémie post-prandiale (GPP) comparativement au placebo en monothérapie, en association à la metformine (traitement initial ou en ajout), en association à un sulfamide hypoglycémiant et en association à une thiazolidinedione (voir tableau 2). Il n'a pas été observé de modification apparente du poids corporel associée à la saxagliptine. Des diminutions de l'HbA1c ont été observées dans différents sous-groupes constitués avant traitement en fonction du sexe, de l'âge, de la race et de l'indice de masse corporelle

(IMC) et des valeurs élevées initiales de HbA1c ont été associées à une variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale plus importante avec la saxagliptine.

La saxagliptine en monothérapie

Deux études en double aveugle contrôlées *versus* placebo de 24 semaines ont été réalisées pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine en monothérapie chez des patients atteints de diabète de type 2. Dans ces deux études, un traitement avec la saxagliptine une fois par jour a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c (voir tableau 2). Les résultats de ces études ont été confirmés par deux études régionales (asiatiques) de 24 semaines, réalisées ultérieurement, qui ont comparé la saxagliptine 5 mg en monothérapie avec un placebo.

La saxagliptine en ajout à la metformine

Une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines, en ajout à la metformine, a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine en association à la metformine chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c 7-10 %) sous metformine seule. La saxagliptine (n=186) a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale par rapport au placebo (n=175). Les améliorations de l'HbA1c, de la glycémie post-prandiale et de la glycémie à jeun sous saxagliptine 5 mg plus metformine ont été maintenues jusqu'à la semaine 102. La variation de l'HbA1c avec saxagliptine 5 mg plus metformine (n=31), comparativement au placebo plus metformine (n=15) était de -0,8 % à la semaine 102.

La saxagliptine en ajout à la metformine comparée à un sulfamide hypoglycémiant en ajout à la metformine

Une étude de 52 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 5 mg en combinaison avec la metformine (428 patients) en comparaison avec un sulfamide hypoglycémiant (glipizide, 5 mg ajusté quand nécessaire jusqu'à 20 mg, dose moyenne de 15 mg) en combinaison avec la metformine (430 patients) chez 858 patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c 6,5 % - 10 %) lorsque traités uniquement par la metformine. La dose moyenne de metformine était approximativement de 1900 mg dans chaque groupe de traitement. Après 52 semaines, les groupes saxagliptine et glipizide présentaient des réductions moyennes d'HbA1c similaires par rapport à la valeur initiale dans l'analyse per protocole (respectivement -0,7 % vs. -0,8 %, HbA1c moyenne de départ de 7,5 % pour les deux groupes). L'analyse en intention de traiter a donné des résultats concordants. La réduction de la glycémie à jeun était légèrement inférieure dans le groupe saxagliptine et il y a eu plus d'arrêt de traitement (3,5 % vs. 1,2 %) suite à un manque d'efficacité évaluée sur le critère de la glycémie à jeun pendant les 24 premières semaines de l'étude. Sous saxagliptine une proportion significativement plus faible de patients ont eu une hypoglycémie, 3 % (19 événements chez 13 sujets) vs. 36,3 % (750 événements chez 156 patients) pour le glipizide. Les patients traités par la saxagliptine présentent une diminution de poids significative par rapport à la valeur initiale comparé à une prise de poids chez les patients sous glipizide (-1,1 *versus* + 1,1 kg).

La saxagliptine en ajout à la metformine comparée à la sitagliptine en ajout à la metformine

Une étude de 18 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 5 mg en association à la metformine (403 patients), en comparaison à la sitagliptine 100 mg en association à la metformine (398 patients) chez 801 patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie sous metformine seule. Après 18 semaines, la saxagliptine était non inférieure à la sitagliptine sur la réduction moyennne de l'HbA1c à partir de la valeur initiale selon l'analyse en per protocole et l'analyse complète. Les réductions de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale selon l'analyse per protocole étaient respectivement de -0,5 % (moyenne et médiane) et -0,6 % (moyenne et médiane) pour la saxagliptine et la sitagliptine. Dans le cadre de l'analyse complète, les réductions moyennes étaient respectivement de -0,4 % et -0,6 % pour la saxagliptine et la sitagliptine, avec des réductions médianes de -0,5 % pour les deux groupes.

La saxagliptine en association à la metformine en traitement initial

Une étude de 24 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 5 mg en association à la metformine comme traitement initial chez des patients naïfs de

traitement avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c 8–12 %). En traitement initial, l'association de la saxagliptine 5 mg plus metformine (n=306) a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale en comparaison à la saxagliptine (n=317) ou à la metformine seule (n=313) comme traitement initial. Des réductions du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la semaine 24 ont été observées dans tous les sous-groupes évalués définis selon le taux initial d'HbA1c, avec des réductions plus importantes observées chez les patients dont le taux initial d'HbA1c était $\geq 10\%$ (voir Tableau 2). Les améliorations de l'HbA1c, de la glycémie post-prandiale et de la glycémie à jeun chez les patients traités initialement par saxagliptine 5 mg plus metformine ont été maintenues jusqu'à la semaine 76. La variation de l'HbA1c sous saxagliptine 5 mg plus metformine (n=177) comparativement à la metformine plus placebo (n=147) était de $-0,5\%$ à la semaine 76.

La saxagliptine en ajout à un traitement par glibenclamide

Une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines, en ajout au glibenclamide, a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine en association au glibenclamide chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie au moment de l'inclusion (HbA1c 7,5-10 %) avec une dose sub-maximale de glibenclamide seul (n=264). La saxagliptine, en association à une dose intermédiaire fixe d'un sulfamide hypoglycémiant (7,5 mg de glibenclamide), a été comparée à une augmentation de la dose de glibenclamide (environ 92 % des patients dans le groupe placebo plus glibenclamide ont eu une augmentation de la dose jusqu'à une dose quotidienne totale finale de 15 mg). La saxagliptine (n=250) a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c et de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale par rapport à la titration de glibenclamide à des doses plus élevées. Les améliorations de l'HbA1c, de la glycémie post-prandiale et de la glycémie à jeun sous saxagliptine 5 mg ont été maintenues jusqu'à la semaine 76. La variation de l'HbA1c sous saxagliptine 5 mg (n=56) comparée à la titration du glibenclamide plus placebo (n=27) était de $-0,7\%$ à la semaine 76.

La saxagliptine en ajout à un traitement par insuline (avec ou sans metformine)

Un total de 455 patients atteints de diabète de type 2 a participé à une étude randomisée de 24 semaines en double aveugle, contre placebo pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine en association à une dose stable d'insuline (valeur de base moyenne : 54,2 unités) chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c $\geq 7,5\%$ et $\leq 11\%$) sous insuline seule (n=141) ou sous insuline en association à une dose stable de metformine (n=314). La saxagliptine 5 mg en ajout à l'insuline avec ou sans metformine a entraîné des améliorations significatives après 24 semaines de l'HbA1c et de la glycémie post-prandiale comparativement au placebo en ajout à l'insuline avec ou sans metformine. Les réductions d'HbA1c *versus* placebo ont été similaires chez les patients recevant de la saxagliptine 5 mg en ajout à l'insuline, qu'ils utilisent de la metformine ou non ($-0,4\%$ pour les deux sous-groupes). Les améliorations par rapport à la valeur de base d'HbA1c ont été maintenues dans le groupe saxagliptine en ajout à l'insuline comparativement au groupe placebo en ajout à l'insuline avec ou sans metformine à la semaine 52. Les modifications d'HbA1c dans le groupe saxagliptine (n=244) comparé au placebo (n=124) était $-0,4\%$ à la semaine 52.

La saxagliptine en ajout à un traitement par thiazolidinedione

Une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine en association à une thiazolidinedione (TZD) chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c 7-10,5 %) sous TZD seule. La saxagliptine (n=183) a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale par rapport au placebo (n=180). Les améliorations de l'HbA1c, de la glycémie post-prandiale et de la glycémie à jeun suivant le traitement avec de la saxagliptine 5 mg ont été maintenues jusqu'à la semaine 76. La variation de l'HbA1c avec saxagliptine 5 mg comparativement à une thiazolidinedione plus placebo était de $-0,9\%$ à la semaine 76.

La saxagliptine en ajout à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant

Un total de 257 patients atteints de diabète de type 2 a participé à une étude randomisée de 24 semaines, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine (5 mg une fois par jour) en association à la metformine et à un sulfamide

hypoglycémiant (SU) chez des patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c $\geq 7\%$ et $\leq 10\%$). La saxagliptine (n=127) a entraîné une amélioration significative de l'HbA1c et de la GPP comparativement au placebo (n=128). La modification d'HbA1c pour la saxagliptine comparé au placebo était de $-0,7\%$ à la semaine 24.

Patients avec une insuffisance rénale

Une étude contrôlée randomisée, multicentrique, en double aveugle *versus* placebo de 12 semaines, a été réalisée pour évaluer l'efficacité de la saxagliptine 2,5 mg une fois par jour en comparaison à un placebo chez 170 patients (85 patients sous saxagliptine, 85 patients sous placebo) ayant un diabète de type 2 (HbA1c 7,0–11 %) et une insuffisance rénale (modérée [n=90], sévère [n=41], ou terminale [n=39]). Dans cette étude, 98,2 % des patients ont reçu d'autres traitements hypoglycémiant (75,3 % sous insuline et 31,2 % avec d'autres traitements hypoglycémiant oraux, certains recevant les deux). La saxagliptine a réduit significativement l'HbA1c comparativement au placebo, la modification de l'HbA1c était de $-0,9\%$ à la semaine 12 (modification de l'HbA1c de $-0,4\%$ pour le placebo). Les améliorations d'HbA1c suivant le traitement par saxagliptine 2,5 mg ont été maintenues jusqu'à la semaine 52, cependant le nombre de patients ayant complété les 52 semaines sans modification de leur autre traitement hypoglycémiant était faible (26 sujets dans le groupe saxagliptine *versus* 34 sujets dans le groupe placebo). L'incidence des épisodes hypoglycémiques confirmés était légèrement plus élevée dans le groupe saxagliptine (9,4 %) que dans le groupe placebo (4,7 %) bien que le nombre de sujets avec un événement hypoglycémique ne différait pas entre les deux groupes. Il n'y a pas eu d'effet indésirable concernant la fonction rénale telle que déterminée par le débit de filtration glomérulaire estimé ou la clairance de la créatinine à la semaine 12 et à la semaine 52.

Tableau 2. Principaux résultats d'efficacité d'Onglyza 5 mg une fois par jour dans les essais contrôlés contre placebo et dans les essais en add-on thérapie

	Taux initiaux moyens d'HbA1c (%)	Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales ² (%) à la 24 ^{ème} semaine	Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport au placebo (%) à la 24 ^{ème} semaine (IC 95%)
ETUDES EN MONOTHERAPIE			
• Etude CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9, -0,4) ³
• Etude CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (matin)	-0,4 (-0,7, -0,1) ⁴
(n=70)	7,9	-0,6 (soir)	-0,4 (-0,6, -0,1) ⁵
ETUDES EN AJOUT/ETUDES EN ASSOCIATION INITIALE			
• Etude CV181014: ajout à la metformine (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ³
• Etude CV181040: ajout à un SU ¹ (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9, -0,6) ³
• Etude D1680L00006 : ajout à la metformine et à un SU (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9, -0,5) ³
• Etude CV181013: ajout à la TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8, -0,4) ³
• Etude CV181039: association initiale à la metformine ⁶			
Population totale (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁷
Groupe avec valeur initiale d'HbA1c $\geq 10\%$ (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) ⁸
• Etude CV181057 : en association à l'insuline (+/- metformine)			
Population générale (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) ³

n=Patients Randomisés.(efficacité primaire - analyse en intention de traiter) avec les données disponibles

¹ Groupe placebo : augmentation de la dose quotidienne totale de glibenclamide, de 7,5 à 15 mg.

² Variation moyenne ajustée par rapport à l'inclusion, ajustée en fonction de la valeur initiale (ANCOVA).

³ p < 0,0001 par rapport au placebo.

⁴ p = 0,0059 par rapport au placebo.

⁵ p = 0,0157 par rapport au placebo.

⁶ Augmentation posologique de la metformine de 500 à 2000 mg par jour en fonction de la tolérance.

⁷ La variation moyenne du taux d'HbA1c est la différence entre les groupes saxagliptine+metformine et metformine seule (p < 0,0001).

⁸ La variation moyenne du taux d'HbA1c est la différence entre les groupes saxagliptine+metformine et metformine seule.

Étude SAVOR : évaluation des événements vasculaires chez des patients atteints de diabète sous saxagliptine (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus - Thrombolysis in Myocardial Infarction)

L'étude SAVOR était un essai examinant les résultats cardiovasculaires (CV) de 16 492 patients présentant une HbA1c $\geq 6,5$ % et < 12 % (12 959 présentant une maladie cardio-vasculaire établie ; 3 533 présentant uniquement des facteurs de risque multiples), ayant été randomisés pour recevoir la saxagliptine (n = 8 280) ou un placebo (n = 8 212), en complément des soins standard en vigueur localement pour l'HbA1c et les facteurs de risque CV. La population de l'étude a inclus des patients ≥ 65 ans (n = 8 561) et ≥ 75 ans (n = 2 330), présentant une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (n = 13 916) ainsi qu'une altération de la fonction rénale modérée (n = 2 240) ou sévère (n = 336).

Le critère principal de sécurité d'emploi (non-infériorité) et d'efficacité (supériorité) a été un paramètre composite regroupant le délai avant la première survenue de l'un des événements indésirables CV majeurs (*major adverse CV events*, MACE) quel qu'il soit parmi les suivants : mortalité CV, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral ischémique non fatal.

Après un suivi moyen de deux ans, l'étude a atteint son critère de sécurité d'emploi principal, démontrant ainsi que la saxagliptine en complément d'un traitement de fond en cours n'augmente pas le risque cardio-vasculaire chez des patients atteints de diabète de type 2 par rapport au placebo.

Le critère d'efficacité principal n'a pas été atteint.

Tableau 3 : Critères d'évaluation clinique principaux et secondaires par groupe de traitement dans l'étude SAVOR *

Critère d'évaluation	Saxagliptine (N = 8 280)		Placebo (N = 8 212)		Risque relatif (IC à 95 %) [†]
	Sujets ayant présenté des événements n (%)	Taux d'événements pour 100 années- patients	Sujets ayant présenté des événements n (%)	Taux d'événements pour 100 années- patients	
Critère d'évaluation principal composite : MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89 ; 1,12) [‡] ; § ; #
Critère d'évaluation secondaire composite : MACE plus	1 059 (12,8)	6,72	1 034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94 ; 1,11) [¶]
Mortalité de toute cause	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96 ; 1,27) [¶]

* Population en intention de traiter

[†] Risque relatif ajusté selon la fonction rénale initiale et la catégorie initiale de risque de maladie cardio-vasculaire.

[‡] Valeur de p < 0,001 pour la non-infériorité (basée sur un RR < 1,3) par rapport au placebo.

[§] Valeur de p = 0,99 pour la supériorité (basée sur un RR < 1,0) par rapport au placebo.

[#] Les événements se sont accumulés de manière constante au cours du temps, et les taux d'événements pour Onglyza et pour le placebo n'ont pas montré de divergence notable avec le temps.

† La signification n'a pas été testée.

Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, l'un des composants du critère composite secondaire, sont survenues plus fréquemment dans le groupe de la saxagliptine (3,5 %) par rapport au groupe placebo (2,8 %), avec une signification statistique nominale en faveur du placebo (HR = 1,27 ; [IC à 95 % : 1,07 ; 1,51] ; p = 0,007). Aucun facteur clinique pertinent relié à l'augmentation du risque relatif sous saxagliptine n'a pu être identifié de manière certaine. Quel que soit le traitement assigné, les sujets à risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque sont ceux présentant les facteurs de risque connus d'insuffisance cardiaque, notamment des antécédents d'insuffisance cardiaque avant inclusion ou des altérations de la fonction rénale. Cependant, il n'y a pas eu d'augmentation du risque relatif concernant les critères composites principaux, secondaires ou la mortalité entre les patients traités par saxagliptine et ceux traités par placebo, présentant à l'inclusion des antécédents d'insuffisance cardiaque ou des altérations de la fonction rénale.

Le taux d'HbA1c a été inférieur avec la saxagliptine par rapport au placebo dans une analyse exploratoire.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de déposer les résultats d'études avec Onglyza dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).

Sujets âgés

Dans les sous-groupes de l'étude SAVOR composés de patients de tranches d'âge supérieures à 65 et à 75 ans, l'efficacité et la sécurité d'emploi ont été conformes à celles observées dans la population globale de l'étude.

L'étude de contrôle glycémique sur 52 semaines GENERATION a été menée chez 720 patients âgés, dont la moyenne d'âge était de 72,6 ans ; 433 sujets (60,1 %) étaient âgés de moins de 75 ans et 287 sujets (39,9 %) étaient âgés de \geq 75 ans. Le critère d'évaluation principal a été la proportion de patients atteignant une HbA1c < 7 % sans hypoglycémie confirmée ou sévère. Aucune différence n'est apparue au niveau du pourcentage de sujets répondeurs : 37,9 % des patients recevant la saxagliptine et 38,2 % des patients traités par le glimépiride ont atteint le critère principal. Une proportion inférieure de patients du groupe de la saxagliptine (44,7 %) par rapport au groupe du glimépiride (54,7 %) a atteint la valeur seuil de l'HbA1c de 7,0 %. Une proportion inférieure de patients dans le groupe de la saxagliptine (1,1 %) a présenté un événement hypoglycémique confirmé ou sévère par rapport au groupe du glimépiride (15,3 %).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite s'est révélée similaire chez les sujets sains et chez les patients atteints de diabète de type 2.

Absorption

La saxagliptine a été rapidement absorbée après administration orale à jeun, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de saxagliptine et de son principal métabolite ayant été atteintes en respectivement 2 et 4 heures (T_{max}). Les valeurs de C_{max} et d'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite ont augmenté proportionnellement à l'augmentation de la dose de saxagliptine, et cette proportionnalité à la dose était observée à des doses allant jusqu'à 400 mg. Après administration d'une dose orale unique de 5 mg de saxagliptine à des sujets sains, les valeurs d'ASC plasmatique moyenne pour la saxagliptine et son principal métabolite ont été de 78 ng·h/ml et de 214 ng·h/ml, respectivement. Les valeurs de C_{max} plasmatique correspondantes étaient de 24 ng/ml et 47 ng/ml, respectivement. Les coefficients de variation intra-sujets pour la C_{max} et l'ASC de la saxagliptine ont été inférieurs à 12 %.

L'inhibition plasmatique de l'activité de la DPP4 par la saxagliptine pendant au moins 24 heures après administration orale de saxagliptine est due à une puissance élevée, une affinité élevée et une liaison importante au site actif.

Interaction avec les aliments

L'alimentation a eu des effets relativement modestes sur la pharmacocinétique de la saxagliptine chez les sujets sains. La prise simultanée d'aliments (repas riche en lipides) n'a entraîné aucune modification de la C_{max} de la saxagliptine, et s'est accompagnée d'une augmentation de 27 % de l'ASC, comparativement à l'administration à jeun. Le temps nécessaire pour atteindre la C_{max} (T_{max}) a été allongé d'environ 0,5 heure lorsque la saxagliptine a été administrée avec des aliments comparativement à une administration à jeun. Ces modifications n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

Distribution

In vitro la liaison aux protéines de la saxagliptine et de son principal métabolite dans le sérum humain est négligeable. En conséquence, des modifications des taux sanguins de protéines dans certaines maladies (ex. insuffisance rénale ou hépatique) ne sont pas susceptibles de modifier la distribution de la saxagliptine.

Biotransformation

La biotransformation de la saxagliptine est principalement médiée par le cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Le principal métabolite de la saxagliptine est également un inhibiteur compétitif, sélectif et réversible de la DPP-4, dont la puissance est égale à 50 % de celle de la saxagliptine.

Élimination

Les valeurs moyennes de demi-vie terminale ($t_{1/2}$) plasmatique de la saxagliptine et de son métabolite principal sont respectivement de 2,5 heures et de 3,1 heures et la valeur moyenne de $t_{1/2}$ pour l'inhibition de la DPP-4 plasmatique est de 26,9 heures. La saxagliptine est éliminée par voies rénale et hépatique. Après administration d'une dose unique de 50 mg de saxagliptine marquée au ^{14}C , 24 %, 36 % et 75 % de la dose ont été excrétés dans l'urine sous forme de saxagliptine, de son principal métabolite et de radioactivité totale, respectivement. La clairance rénale moyenne de la saxagliptine (~230 ml/min) a été supérieure au taux moyen de filtration glomérulaire estimé (~120 ml/min), indiquant une excrétion rénale active. Pour le principal métabolite, les valeurs de clairance rénale ont été comparables au taux de filtration glomérulaire estimé. Au total, 22 % de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les fèces, ce qui correspond à la fraction de la dose de saxagliptine excrétée dans la bile et/ou à la part non absorbée du médicament dans l'appareil digestif.

Linéarité

La C_{max} et l'ASC de la saxagliptine et de son métabolite principal ont augmenté de manière proportionnelle à la dose de saxagliptine. Il n'a pas été observé d'accumulation notable de la saxagliptine ni de son métabolite principal lors d'une administration quotidienne répétée, quel que soit le niveau de dose. Aucune dépendance à la dose ni au temps n'a été constatée en ce qui concerne la clairance de la saxagliptine et de son métabolite principal, sur 14 jours d'administration quotidienne de saxagliptine à des doses comprises entre 2,5 mg et 400 mg.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Une étude en ouvert portant sur une seule dose a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique de la saxagliptine (dose orale de 10 mg) chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale chronique, en comparaison avec des sujets ayant une fonction rénale normale. L'étude a inclus des patients ayant une insuffisance rénale définie par la clairance de la créatinine (basée sur la formule de Cockcroft-Gault) comme une insuffisance rénale légère (> 50 à ≤ 80 ml/min), modérée (≥ 30 à ≤ 50 ml/min) ou sévère (< 30 ml/min), ainsi que des patients ayant une insuffisance rénale terminale requérant une hémodialyse.

Le degré de l'insuffisance rénale n'a pas modifié la C_{max} de la saxagliptine ni de son principal métabolite. Chez les sujets avec une insuffisance rénale légère, les valeurs moyennes de l'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite étaient respectivement 1,2 et 1,7 fois plus élevées, que les valeurs de l'ASC moyenne chez les patients ayant une fonction rénale normale. Les augmentations de cette amplitude n'étant pas cliniquement pertinentes, un ajustement de la dose chez les patients avec une insuffisance rénale légère n'est pas recommandé. Chez les sujets avec une insuffisance rénale modérée à sévère ou chez les sujets ayant une insuffisance rénale terminale requérant une hémodialyse, les valeurs d'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite ont été de 2,1 et 4,5 fois plus élevées, respectivement, que les valeurs de l'ASC chez les patients ayant une fonction rénale normale. La dose d'Onglyza doit être réduite à 2,5 mg une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Chez les sujets avec une insuffisance hépatique légère (Child–Pugh Classe A), modérée (Child–Pugh Classe B) ou sévère (Child–Pugh Classe C), les expositions à la saxagliptine étaient respectivement 1,1, 1,4 et 1,8 fois plus élevées, et les expositions au BMS–510849 étaient respectivement 22 %, 7 % et 33 % inférieures à celles observées chez les sujets sains.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Les patients âgés (65–80 ans) ont une ASC de 60 % supérieure à celle des patients jeunes (18–40 ans). Ceci n'est pas considéré cliniquement significatif. C'est pourquoi aucune adaptation de la dose d'Onglyza n'est recommandée en fonction de l'âge uniquement.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez des singes cynomolgus, la saxagliptine a produit des lésions cutanées réversibles (croûtes, ulcérations et nécrose) au niveau des extrémités (queue, doigts, scrotum et/ou nez) à des doses ≥ 3 mg/kg/jour. La dose associée à l'absence d'effet (NOEL) pour les lésions est de 1 à 2 fois supérieure à l'exposition humaine de saxagliptine et de son métabolite principal respectivement, à la dose recommandée chez l'homme de 5 mg/jour (RHD).

La pertinence clinique des lésions cutanées n'est pas connue, cependant il n'a pas été observé de corrélations cliniques aux lésions cutanées chez le singe lors des essais cliniques conduits avec la saxagliptine chez l'homme.

Des cas liés à l'immunité d'hyperplasie lymphoïde non progressive minimale au niveau de la rate, des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse sans aucune séquelle ont été reportés chez toutes les espèces testées à des expositions commençant à partir de 7 fois la dose recommandée chez l'homme.

Chez le chien, la saxagliptine a entraîné une toxicité gastro–intestinale incluant des selles sanglantes/mucoïdes et une entéropathie aux doses élevées avec une absence d'effet pour une exposition correspondant à 4 fois et 2 fois la dose recommandée pour l'homme de saxagliptine et de son métabolite respectivement.

La saxagliptine n'est pas génotoxique selon la série de tests conventionnels de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. Aucun potentiel carcinogène n'a été observé dans les essais de carcinogénèse sur 2 ans chez les rats et les souris.

Des effets sur la fertilité ont été observés chez les rats mâles et des rats femelles à des doses élevées produisant d'autres signes de toxicité. La saxagliptine n'a pas montré d'effet tératogène aux doses auxquelles elle a été évaluée chez le rat et le lapin. À des doses élevées chez le rat, la saxagliptine a entraîné un retard de l'ossification (retard de développement) du pelvis fœtal et une diminution du poids corporel du fœtus (en présence d'une toxicité maternelle) avec l'absence d'effet (NOEL) de 303 fois et 30 fois supérieure à l'exposition humaine de la saxagliptine et de son métabolite principal, respectivement pour la dose recommandée chez l'homme. Chez le lapin, les effets de la saxagliptine se sont limités à des variations mineures du squelette observées uniquement à des doses toxiques pour

la mère (avec une dose associée à l'absence d'effet (NOEL) de 158 et 224 fois la dose recommandée pour l'homme pour la saxagliptine et son métabolite principal). Lors d'une étude de développement pré et post natal chez le rat, la saxagliptine a causé des diminutions du poids de la progéniture à des doses toxiques maternelles avec une dose associée à l'absence d'effet (NOEL) de 488 fois et 45 fois la dose recommandée chez l'homme de saxagliptine et de son métabolite principal, respectivement. Les effets sur le poids corporel de la progéniture ont été observés respectivement jusqu'au jour 92 après la naissance chez les femelles et jusqu'au jour 120 après la naissance chez les mâles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E460i)
Croscarmellose sodique (E468)
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Alcool polyvinylique
Macrogol/ 3350
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Oxyde de fer rouge (E172)

Encre d'impression :

Shellac
Laque aluminium indigo carmin (E132).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de condition particulière de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée alu/alu.

Boîtes de 14, 28, 56 et 98 comprimés pelliculés dans des plaquettes thermoformées non pré-découpées.

Boîtes de 14, 28, 56 et 98 comprimés pelliculés dans des plaquettes thermoformées non pré-découpées calendaires.

Boîtes de 30x1 et 90x1 comprimés pelliculés dans des plaquettes thermoformées pré-découpées unidoses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/545/001-010

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 1^{er} octobre 2009
Date de dernier renouvellement : 18 juillet 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Allemagne

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK 10 2NA
Royaume-Uni

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana Del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CONDITONNEMENT EXTERIEUR Onglyza 2,5 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onglyza 2,5 mg comprimés pelliculés
saxagliptine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de saxagliptine (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30x1 comprimés pelliculés
90x1 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. METHODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL YA LIEU

11. NOM ET ADRESSE DEU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

onglyza 2,5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CONDITONNEMENT EXTERIEUR Onglyza 5 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onglyza 5 mg comprimés pelliculés
saxagliptine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de saxagliptine (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30x1 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
90x1 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. METHODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL YA LIEU

11. NOM ET ADRESSE DEU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

onglyza 5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES (PRE-DECOUPEES) pour Onglyza 2,5 mg, comprimés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onglyza 2,5 mg comprimés
saxagliptine

2. NOM DU TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMEES (PRE-DECOUPEES/ NON PRE-DECOUPEES) pour
Onglyza 5 mg, comprimés**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onglyza 5 mg comprimés
saxagliptine

2. NOM DU TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMEES CALENDAIRES (NON PRE-DECOUPEES) pour
Onglyza 2,5 mg, comprimés**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onglyza 2,5 mg comprimés
saxagliptine

2. NOM DU TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Lundi Mardi Mercredi Jeudi Vendredi Samedi Dimanche

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMEES CALENDAIRES NON PRE-DECOUPEES pour
Onglyza 5 mg, comprimés**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onglyza 5 mg comprimés
saxagliptine

2. NOM DU TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Lundi Mardi Mercredi Jeudi Vendredi Samedi Dimanche

B. NOTICE

Notice : information du patient

Onglyza 2,5 mg, comprimés pelliculés Saxagliptine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce qu'Onglyza et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Onglyza
3. Comment prendre Onglyza
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Onglyza
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Onglyza et dans quel cas est-il utilisé ?

Onglyza contient une substance active appelée saxagliptine, qui appartient à une classe de médicaments appelés « antidiabétiques oraux ». Ils agissent en aidant à contrôler le taux de sucre dans votre sang.

Onglyza est utilisé pour les patients âgés de 18 ans et plus avec un « diabète de type 2 », si la maladie n'a pu être correctement contrôlée avec un autre médicament antidiabétique oral, le régime alimentaire et l'exercice. Onglyza est utilisé seul ou en association à l'insuline ou à d'autres médicaments antidiabétiques oraux.

Il est important de suivre les conseils relatifs au régime alimentaire et à l'exercice physique qui vous ont été donnés par votre médecin ou votre infirmière.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Onglyza ?

Ne prenez pas Onglyza

- si vous êtes allergique à la saxagliptine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez eu une réaction allergique sévère à d'autres médicaments similaires que vous prenez pour contrôler votre taux de sucre sanguin (voir rubrique 4).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Onglyza :

- si vous prenez de l'insuline. Onglyza ne doit pas être utilisé à la place de l'insuline ;
- si vous avez un diabète de type 1 (votre organisme ne produit pas d'insuline) ou une acidocétose diabétique (une complication du diabète avec un taux de sucre élevé dans le sang, une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements). Onglyza ne doit pas être utilisé pour traiter ces pathologies ;
- si vous avez ou avez eu une maladie au niveau du pancréas ;

- si vous prenez de l'insuline ou un médicament antidiabétique connu comme « sulfamide hypoglycémiant », votre médecin pourra vouloir réduire la dose de l'insuline ou du sulfamide hypoglycémiant lorsque l'un des deux est pris avec Onglyza afin d'éviter de faibles taux de sucre dans le sang ;
- si vous avez une condition qui réduit votre défense contre les infections, par exemple une maladie comme le SIDA ou en raison de médicaments que vous devez prendre après une greffe d'organe ;
- si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque ;
- si vous avez des problèmes rénaux modérés à sévères, vous devez prendre une dose plus faible d'Onglyza. Si vous êtes sous hémodialyse Onglyza ne vous est pas recommandé.
- si vous avez des problèmes de foie modérés ou sévères. Si vous avez des problèmes de foie sévères, alors Onglyza ne vous est pas recommandé.

Les lésions cutanées sont une complication fréquente chez les patients diabétiques. Des éruptions cutanées ont été observées avec Onglyza (voir rubrique 4) et avec certains médicaments antidiabétiques de la même classe qu'Onglyza. Nous vous conseillons de suivre les recommandations pour les soins de la peau et des pieds qui vous sont données par votre médecin ou votre infirmière.

Enfants et Adolescents

Onglyza est déconseillé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. La sécurité d'emploi et l'efficacité de ce médicament chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans ne sont pas connues.

Autres médicaments et Onglyza

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris, ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, vous devez dire à votre médecin si vous utilisez des médicaments contenant les substances actives suivantes :

- La carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne. Ils sont utilisés pour contrôler les manifestations des crises d'épilepsie (cas d'épilepsie) ou la douleur chronique.
- La dexaméthasone, un médicament corticoïde. Ce médicament peut être utilisé pour traiter les phénomènes inflammatoires au niveau de différentes parties du corps ou organes.
- La rifampicine. Ce médicament est un antibiotique utilisé pour traiter des infections comme la tuberculose.
- Le kétoconazole. Il peut être utilisé pour traiter les infections fongiques.
- Le diltiazem. Ce médicament est utilisé pour diminuer la pression artérielle.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse, parlez-en à votre médecin avant de prendre Onglyza. Vous ne devez pas prendre Onglyza si vous êtes enceinte.

Dites à votre médecin si vous souhaitez allaiter pendant que vous prenez ce médicament. On ne sait pas si Onglyza passe dans le lait maternel humain. Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous allaitez ou envisagez d'allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous vous sentez pris d'étourdissements en prenant Onglyza, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de véhicule ou de machine. L'hypoglycémie peut affecter votre aptitude à la conduite de véhicules et à l'utilisation de machines ou à travailler en toute sécurité. Il existe un risque d'hypoglycémie lors de la prise de ce médicament en association à des médicaments connus pour provoquer une hypoglycémie tels que l'insuline et les sulfamides hypoglycémiantes.

Onglyza contient du lactose

Les comprimés contiennent du lactose (sucre contenu dans le lait). Si votre médecin vous a indiqué que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Onglyza

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La dose recommandée d'Onglyza est d'un comprimé à 5 mg une fois par jour.

Si vous avez des problèmes rénaux, votre médecin pourra vous prescrire une dose plus faible. Ce sera un comprimé de 2,5 mg une fois par jour. Pour cette dose, un comprimé à ce dosage est disponible.

Votre médecin peut vous prescrire Onglyza seul ou en association à l'insuline ou à d'autres antidiabétiques oraux. Rappelez-vous, le cas échéant, de prendre ces autres médicaments selon les instructions du médecin afin d'obtenir les meilleurs résultats pour votre santé.

Comment prendre Onglyza

Les comprimés ne doivent pas être divisés ou coupés. Avalez le comprimé entier avec de l'eau. Vous pouvez prendre le comprimé avec ou sans nourriture. Ce comprimé peut être pris à n'importe quel moment de la journée, cependant essayez de prendre le comprimé à la même heure chaque jour. Cela vous aidera à vous souvenir de le prendre.

Si vous avez pris plus d'Onglyza que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Onglyza

- Si vous oubliez de prendre une dose d'Onglyza, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Néanmoins, si le moment de prendre la dose suivante est proche, sautez la dose omise.
- Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose omise. Ne prenez jamais de double dose dans la même journée.

Si vous arrêtez de prendre Onglyza

Continuez à prendre Onglyza jusqu'à ce que votre médecin ne vous dise d'arrêter. Cela aidera à garder votre taux de sucre dans le sang sous contrôle.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous les patients n'y soient pas sujets.

Certains symptômes nécessitent une attention médicale immédiate :

Vous devez arrêter de prendre Onglyza et consulter votre médecin immédiatement si vous ressentez les symptômes suivants de l'hypoglycémie: tremblements, transpiration, anxiété, trouble de la vision, picotements des lèvres, pâleur, troubles de l'humeur, manque de précision ou confusion (hypoglycémie) : vu très fréquemment (pouvant affecter plus d'un patient sur 10)

Les symptômes d'une réaction allergique grave (vue rarement, pouvant affecter plus d'un patient sur 1000) peuvent inclure :

- Rash

- Apparition de plaques rouges sur votre peau (urticaire)
- Gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge qui peuvent entraîner une difficulté à respirer ou à avaler.

Si vous avez ces symptômes, arrêtez Onglyza et appelez immédiatement votre médecin ou votre infirmière. Votre médecin pourra prescrire un médicament pour traiter votre réaction allergique et un médicament différent pour votre diabète.

Arrêtez de prendre Onglyza et appelez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables sévères suivants :

- douleur abdominale sévère et persistante (au niveau de l'estomac) qui peut irradier au niveau de votre dos, ainsi que des nausées et des vomissements, car ceci peut être un signe d'une inflammation du pancréas (pancréatite).

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants lorsqu'ils ont pris Onglyza et la metformine :

- Fréquent, pouvant affecter 1 à 10 patients sur 100 : infection des parties supérieures du thorax ou des poumons, infections des voies urinaires, inflammation de l'estomac ou de l'intestin, généralement causée par une infection (gastroentérite), infection des sinus avec une sensation de douleur et sécrétions au niveau des joues et yeux (sinusite), inflammation du nez et de la gorge (rhinopharyngite); ces signes peuvent inclure rhume ou mal de gorge, mal de tête, douleurs musculaires (myalgies), vomissements, inflammation de l'estomac (gastrite), douleur au niveau de l'estomac et indigestion (dyspepsie).
- Peu fréquent : douleur des articulations (arthralgie) et difficulté à obtenir ou maintenir une érection (dysfonction érectile).

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants lorsqu'ils ont pris Onglyza et un sulfamide hypoglycémiant :

- Très fréquent : faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie).
- Fréquent : infection des parties supérieures du thorax ou des poumons, infection des voies urinaires, inflammation de l'estomac ou de l'intestin, généralement causée par une infection (gastroentérite), infection des sinus avec une sensation de douleur et sécrétions derrière vos joues et vos yeux (sinusites), mal de tête, douleur au niveau de l'estomac et vomissements.
- Peu fréquent : fatigue, taux anormal des lipides (acides gras) (dyslipidémie, hypertriglycémie).

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants lorsqu'ils ont pris Onglyza et une thiazolidinedione :

- Fréquent : infection des parties supérieures du thorax ou des poumons, infections des voies urinaires, inflammation de l'estomac ou de l'intestin, généralement causée par une infection (gastroentérite), infection des sinus avec une sensation de douleur et sécrétions derrière vos joues et yeux (sinusites), mal de tête, douleur au niveau de l'estomac et vomissements, gonflement des mains, des chevilles ou des pieds (œdème périphérique).

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants lorsqu'ils ont pris Onglyza et un sulfamide hypoglycémiant :

- Fréquent : sensation vertigineuse, fatigue, douleur au niveau de l'estomac et flatulence.

Certains patients ont présenté les effets indésirables additionnels suivants lorsqu'ils prenaient Onglyza seul :

- Fréquent : sensation vertigineuse, douleur au niveau de l'estomac et diarrhées.

Certains patients ont présenté une constipation avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) lorsqu'Onglyza a été pris seul ou en association.

Certains patients ont présenté une légère diminution du nombre d'un type de globules blancs sanguins (lymphocytes) observée lors d'un test sanguin lorsqu'Onglyza a été pris seul ou en association.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Onglyza

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée ou sur l'emballage après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ce médicament ne nécessite pas de condition particulière de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si l'emballage est endommagé ou montre des signes de manipulation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Onglyza :

La substance active est la saxagliptine. Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de saxagliptine (sous la forme de chlorhydrate).

Les autres composants sont :

- Noyau du comprimé : lactose monohydraté ; cellulose microcristalline (E460i) ; croscarmellose sodique (E468) ; stéarate de magnésium.
- Pelliculage : alcool polyvinylique ; macrogol/ 3350 ;dioxyde de titane (E171) talc (E553b) et de l'oxyde de fer jaune (E172).
- Encre d'impression : shellac ; laque aluminium indigo carmin (E132).

Qu'est-ce qu'Onglyza et contenu de l'emballage extérieur

- Les comprimés pelliculés de 2,5 mg sont de couleur jaune pâle à jaune léger, biconvexes, ronds, ils portent l'inscription « 2,5 » sur une face et « 4214 » sur l'autre face écrite en bleu.
- Les comprimés sont disponibles en plaquettes thermoformées aluminium.
- Les comprimés de 2,5 mg sont disponibles en taille de boîtes de 14, 28, ou 98 comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées non pré-découpées calendaires, et 30x1 ou 90x1 comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées pré-découpées unidoses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Allemagne

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK 10 2NA
Royaume-Uni

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

Pour toute autre information complémentaire concernant le médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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 22 874 35 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

Notice : information du patient

Onglyza 5 mg, comprimés pelliculés Saxagliptine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce qu'Onglyza et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Onglyza
3. Comment prendre Onglyza
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Onglyza
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Onglyza et dans quel cas est-il utilisé ?

Onglyza contient une substance active appelée saxagliptine, qui appartient à une classe de médicaments appelés « antidiabétiques oraux ». Ils agissent en aidant à contrôler le taux de sucre dans votre sang.

Onglyza est utilisé pour les patients âgés de 18 ans et plus avec un diabète de type 2, si la maladie n'a pu être correctement contrôlée avec un autre médicament antidiabétique oral, le régime alimentaire et l'exercice. Onglyza est utilisé seul ou en association à l'insuline ou à d'autres médicaments antidiabétiques oraux.

Il est important de suivre les conseils relatifs au régime alimentaire et à l'exercice physique qui vous ont été donnés par votre médecin ou votre infirmière.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Onglyza ?

Ne prenez pas Onglyza

- si vous êtes allergique à la saxagliptine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez eu une réaction allergique sévère à d'autres médicaments similaires que vous prenez pour contrôler votre taux de sucre sanguin (voir rubrique 4).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Onglyza:

- si vous prenez de l'insuline. Onglyza ne doit pas être utilisé à la place de l'insuline ;
- si vous avez un diabète de type 1 (votre organisme ne produit pas d'insuline) ou une acidocétose diabétique (une complication du diabète avec un taux de sucre élevé dans le sang, une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements). Onglyza ne doit pas être utilisé pour traiter ces pathologies ;

- si vous avez ou avez eu une maladie au niveau du pancréas ;
- si vous prenez de l'insuline ou un médicament antidiabétique connu comme un sulfamide hypoglycémiant, votre médecin pourra vouloir réduire la dose de l'insuline ou du sulfamide hypoglycémiant lorsque l'un des deux est pris avec Onglyza afin d'éviter de faibles taux de sucre dans le sang ;
- si vous avez une condition qui réduit votre défense contre les infections, par exemple une maladie comme le SIDA ou en raison de médicaments que vous devez prendre après une greffe d'organe ;
- si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque ;
- si vous avez des problèmes rénaux modérés à sévères, vous devez prendre une dose plus faible d'Onglyza. Si vous êtes sous hémodialyse Onglyza ne vous est pas recommandé.
- si vous avez des problèmes de foie modérés ou sévères. Si vous avez des problèmes de foie sévères, alors Onglyza ne vous est pas recommandé.

Les lésions cutanées sont une complication fréquente chez les patients diabétiques. Des éruptions cutanées ont été observées avec Onglyza (voir rubrique 4) et avec certains médicaments antidiabétiques de la même classe qu'Onglyza. Nous vous conseillons de suivre les recommandations pour les soins de la peau et des pieds qui vous sont données par votre médecin ou votre infirmière.

Enfants et Adolescents

Onglyza est déconseillé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. L'efficacité et la sécurité d'emploi de ce médicament chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans ne sont pas connues.

Autres médicaments et Onglyza

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris, ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, vous devez dire à votre médecin si vous utilisez des médicaments contenant les substances actives suivantes :

- La carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne. Ils sont utilisés pour contrôler les manifestations des crises d'épilepsie (cas d'épilepsie) ou la douleur chronique.
- La dexaméthasone, un médicament corticoïde. Ce médicament peut être utilisé pour traiter les phénomènes inflammatoires au niveau de différentes parties du corps ou organes.
- La rifampicine. Ce médicament est un antibiotique utilisé pour traiter des infections comme la tuberculose.
- Le kétoconazole. Il peut être utilisé pour traiter les infections fongiques.
- Le diltiazem. Ce médicament est utilisé pour diminuer la pression artérielle.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse, parlez-en à votre médecin avant de prendre Onglyza. Vous ne devez pas prendre Onglyza si vous êtes enceinte.

Dites à votre médecin si vous souhaitez allaiter pendant que vous prenez ce médicament. On ne sait pas si Onglyza passe dans le lait maternel humain. Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous allaitez ou planifiez d'allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous vous sentez pris d'étourdissements en prenant Onglyza, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de véhicule ou de machine. L'hypoglycémie peut affecter votre aptitude à la conduite de véhicules et à l'utilisation de machines ou à travailler en toute sécurité. Il existe un risque d'hypoglycémie lors de la prise de ce médicament en association à des médicaments connus pour provoquer une hypoglycémie tels que l'insuline et les sulfamides hypoglycémiant.

Onglyza contient du lactose

Les comprimés contiennent du lactose (sucre contenu dans le lait). Si votre médecin vous a indiqué que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Onglyza

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La dose recommandée d'Onglyza est d'un comprimé à 5 mg une fois par jour.

Si vous avez des problèmes rénaux, votre médecin pourra vous prescrire une dose plus faible. Ce sera un comprimé de 2,5 mg une fois par jour. Pour cette dose, un comprimé à ce dosage est disponible.

Votre médecin peut vous prescrire Onglyza seul ou en association à de l'insuline ou d'autres antidiabétiques oraux. Rappelez-vous, le cas échéant, de prendre ces autres médicaments selon les instructions du médecin afin d'obtenir les meilleurs résultats pour votre santé.

Comment prendre Onglyza

Les comprimés ne doivent pas être divisés ou coupés. Avalez le comprimé entier avec de l'eau. Vous pouvez prendre le comprimé avec ou sans nourriture. Ce comprimé peut être pris à n'importe quel moment de la journée, cependant essayez de prendre le comprimé à la même heure chaque jour. Cela vous aidera à vous souvenir de le prendre.

Si vous avez pris plus d'Onglyza que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Onglyza

- Si vous oubliez de prendre une dose d'Onglyza, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Néanmoins, si le moment de prendre la dose suivante est proche, sautez la dose omise.
- Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose omise. Ne prenez jamais de double dose dans la même journée.

Si vous arrêtez de prendre Onglyza

Continuez à prendre Onglyza jusqu'à ce que votre médecin ne vous dise d'arrêter. Cela aidera à garder votre taux de sucre dans le sang sous contrôle.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous les patients n'y soient pas sujets.

Certains symptômes nécessitent une attention médicale immédiate :

Vous devez arrêter de prendre Onglyza et consulter votre médecin immédiatement si vous ressentez les symptômes suivants de l'hypoglycémie: tremblements, transpiration, anxiété, trouble de la vision, picotements des lèvres, pâleur, troubles de l'humeur, manque de précision ou confusion (hypoglycémie) : vu très fréquemment (pouvant affecter plus d'un patient sur 10)

Les symptômes d'une réaction allergique grave (vue rarement, pouvant affecter plus d'un patient sur 1000) peuvent inclure :

- Rash

- Apparition de plaques rouges sur votre peau (urticaire)
- Gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge qui peuvent entraîner une difficulté à respirer ou à avaler.

Si vous avez ces symptômes, arrêtez Onglyza et appelez immédiatement votre médecin ou votre infirmière. Votre médecin pourra prescrire un médicament pour traiter votre réaction allergique et un médicament différent pour votre diabète.

Arrêtez de prendre Onglyza et appelez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables sévères suivants :

- douleur abdominale sévère et persistante (au niveau de l'estomac) qui peut irradier au niveau de votre dos, ainsi que des nausées et des vomissements, car ceci peut être un signe d'une inflammation du pancréas (pancréatite).

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants lorsqu'ils ont pris Onglyza et la metformine :

- Fréquent, pouvant affecter 1 à 10 patients sur 100: infection des parties supérieures du thorax ou des poumons, infections des voies urinaires, inflammation de l'estomac ou de l'intestin, généralement causée par une infection (gastroentérite), infection des sinus avec une sensation de douleur et sécrétions au niveau des joues et yeux (sinusite), inflammation du nez et de la gorge (rhinopharyngite) ; ces signes peuvent inclure rhume ou mal de gorge, mal de tête, douleurs musculaires (myalgies), vomissements, inflammation de l'estomac (gastrite), douleur au niveau de l'estomac et indigestion (dyspepsie).
- Peu fréquent : douleur des articulations (arthralgie) et difficulté à obtenir ou maintenir une érection (dysfonction érectile).

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants lorsqu'ils ont pris Onglyza et un sulfamide hypoglycémiant :

- Très fréquent : faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie).
- Fréquent : infection des parties supérieures du thorax ou des poumons, infection des voies urinaires, inflammation de l'estomac ou de l'intestin, généralement causée par une infection (gastroentérite), infection des sinus avec une sensation de douleur et sécrétions derrière vos joues et vos yeux (sinusites), mal de tête, douleur au niveau de l'estomac et vomissements.
- Peu fréquent : fatigue, taux anormal des lipides (acides gras) (dyslipidémie, hypertriglycémie).

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants lorsqu'ils ont pris Onglyza et une thiazolidinedione :

- Fréquent : infection des parties supérieures du thorax ou des poumons, infections des voies urinaires, inflammation de l'estomac ou de l'intestin, généralement causée par une infection (gastroentérite), infection des sinus avec une sensation de douleur et sécrétions derrière vos joues et yeux (sinusites), mal de tête, douleur au niveau de l'estomac, vomissements, gonflement des mains, des chevilles ou des pieds (œdème périphérique).

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants lorsqu'ils ont pris Onglyza et un sulfamide hypoglycémiant

- Fréquent : sensation vertigineuse, fatigue, douleur au niveau de l'estomac et flatulence.

Certains patients ont présenté les effets indésirables additionnels suivants lorsqu'ils prenaient Onglyza seul :

- Fréquent : sensation vertigineuse, douleur au niveau de l'estomac et diarrhées.

Certains patients ont présenté une constipation avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) lorsqu'Onglyza a été pris seul ou en association.

Certains patients ont présenté une légère diminution du nombre d'un type de globules blancs sanguins (lymphocytes) observée lors d'un test sanguin lorsqu'Onglyza a été pris seul ou en association.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Onglyza

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée ou sur l'emballage après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ce médicament ne nécessite pas de condition particulière de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si l'emballage est endommagé ou montre des signes de manipulation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Onglyza :

La substance active est la saxagliptine.

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de saxagliptine (sous la forme de chlorhydrate).

Les autres composants sont

- Noyau du comprimé : lactose monohydraté ; cellulose microcristalline (E460i) ; croscarmellose sodique (E468) ; stéarate de magnésium.
- Pelliculage : alcool polyvinylique ; macrogol/ 3350 ; dioxyde de titane (E171) et talc (E553b) et de l'oxyde de fer rouge (E172).
- Encre d'impression : shellac ; laque aluminium indigo carmin (E132).

Qu'est-ce qu'Onglyza et contenu de l'emballage extérieur

- Les comprimés pelliculés de 5 mg sont de couleur rose, biconvexes, ronds, ils portent l'inscription « 5 » sur une face et « 4215 » sur l'autre face écrite en bleu.
- Les comprimés sont disponibles en plaquettes thermoformées aluminium.
- Les comprimés de 5 mg sont disponibles en taille de boîtes de 14, 28, 56, ou 98 comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées non pré-découpées, 14, 28, 56 ou 98 comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées non pré-découpées calendaires, et 30x1 ou 90x1 comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées pré-découpées unidoses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Allemagne

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK 10 2NA
Royaume-Uni

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

Pour toute autre information complémentaire concernant le médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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 22 874 35 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE IV

Conclusions scientifiques et motifs recommandant la modification du libellé de l'autorisation de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Prenant en compte le Rapport d'Evaluation du PRAC concernant le PSUR de la saxagliptine, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Les effets gastro-intestinaux de la saxagliptine sont connus et la constipation est un effet indésirable connu des autres thérapies par GLP1 (sitagliptine, liraglutide). Concernant la saxagliptine, 18 cas de constipation ont actuellement été rapportés avec un déchallenge positif, incluant deux rechallenges positifs qui indiquent une relation de causalité entre la saxagliptine et une constipation. De plus, 3 de ces 18 cas (1 avec un rechallenge positif) ont présenté un délai de survenue rapide (quelques jours) et aucune médication concomitante ou co-morbidités pertinentes qui auraient pu justifier l'apparition d'une constipation. Sur la base de la revue des cas de constipation, le PRAC considère la constipation comme un effet indésirable possiblement lié à la saxagliptine. L'information sur le produit doit donc être mise à jour en incluant « constipation » avec une fréquence « indéterminée » dans la rubrique 4.8 du RCP, et la notice patient doit être mise à jour en conséquence.

Par conséquent, au vu des données disponibles concernant la survenue d'une constipation, le PRAC a considéré que les changements de l'information sur le produit étaient justifiés.

Le CHMP est d'accord avec les conclusions scientifiques émises par le PRAC.

Motifs recommandant la modification du libellé de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Sur la base des conclusions scientifiques pour la saxagliptine, le CHMP estime que la balance bénéfique/risque du médicament contenant la saxagliptine est favorable sous réserve des modifications proposées au niveau de l'information sur le produit.

Le CHMP recommande que le libellé de l'Autorisation de Mise sur le Marché soit modifié.