

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onglyza 2,5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes

Cada comprimido contiene 99 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento adicional en combinación

Onglyza está indicado en pacientes adultos de 18 años y mayores con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico:

- en combinación con metformina, cuando la metformina sola, junto con la dieta y el ejercicio no logren un control glucémico adecuado;
- en combinación con sulfonilurea cuando la sulfonilurea sola, junto con la dieta y el ejercicio, no logren un control glucémico adecuado en pacientes en los que no se considere adecuado el uso de la metformina;
- en combinación con tiazolidindiona, en los casos en los que la tiazolidindiona sola, junto con la dieta y el ejercicio, no logren un control glucémico adecuado en pacientes en los que se considere adecuado el uso de tiazolidindiona.
- en combinación con insulina (con o sin metformina), cuando esta pauta terapéutica sola, con dieta y ejercicio, no logre un control glucémico adecuado.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento adicional en combinación

La dosis recomendada de Onglyza es de 5 mg, una vez al día como tratamiento adicional en combinación con metformina, insulina, una tiazolidindiona o una sulfonilurea.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se recomienda ningún ajuste de la dosis basado únicamente en la edad. La experiencia en pacientes de 75 años o mayores es muy limitada y se debe tener precaución cuando se trate a esta población (ver también secciones 4.4, 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

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

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

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave es muy limitada. Por lo tanto, saxagliptina debe usarse con precaución en esta población. No se recomienda el uso de Onglyza en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) que precisen hemodiálisis (ver sección 4.4).

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Onglyza puede ser administrado con o sin alimentos a cualquier hora del día. Si se olvida una dosis, debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde. No se debe tomar una dosis doble en un mismo día.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

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

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

Pancreatitis

En la experiencia post-comercialización se han recibido notificaciones espontáneas de reacciones adversas de pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente y severo. La resolución de la pancreatitis se ha observado tras la

interrupción de la saxagliptina. Si hay sospecha de pancreatitis, Onglyza y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser interrumpidos.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Uso con medicamentos que poseen un conocido efecto hipoglucemiante

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Durante la experiencia post-comercialización, incluyendo las notificaciones espontáneas y ensayos clínicos, se han registrado las siguientes reacciones adversas con el uso de saxagliptina: reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo reacción anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema. Si se sospecha de una reacción grave de hipersensibilidad a saxagliptina, interrumpir Onglyza, evaluar otras causas potenciales para el acontecimiento e instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes (ver secciones 4.3 y 4.8).

Pacientes de edad avanzada

La experiencia en pacientes de 75 años o mayores es muy limitada y debe tenerse precaución cuando se trate a esta población (ver secciones 5.1 y 5.2).

Alteraciones cutáneas

Se han notificado lesiones cutáneas ulcerosas y necróticas en las extremidades de monos en los estudios no clínicos de toxicología (ver sección 5.3). Aunque no se observaron lesiones cutáneas con una incidencia aumentada en los ensayos clínicos, existe experiencia limitada en pacientes con complicaciones cutáneas diabéticas. En la experiencia post-comercialización se han notificado casos de erupción en la clase de los inhibidores DPP-4. La erupción también se incluye como una reacción adversa (RA) para Onglyza (ver sección 4.8). Por lo tanto, en consonancia con los cuidados habituales del paciente diabético, se recomienda una monitorización de las alteraciones cutáneas, tales como formación de ampollas, ulceración o erupción.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada y no hay experiencia en ensayos clínicos con saxagliptina en la clase III-IV de la NYHA.

Pacientes inmunodeprimidos

Los pacientes inmunodeprimidos, tales como pacientes sometidos a un trasplante de órganos o pacientes diagnosticados con el síndrome de inmunodeficiencia humana, no han sido estudiados en el programa

clínico de Onglyza. Por lo tanto, no se ha establecido el perfil de seguridad y eficacia de saxagliptina en estos pacientes.

Uso con inductores potentes del CYP 3A4

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

Lactosa

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

El metabolismo de la saxagliptina está mediado principalmente por el citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). En los estudios *in vitro*, la saxagliptina y su principal metabolito no inhibieron al CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A4, ni indujeron al CYP1A2, 2B6, 2C9 ni 3A4. En los ensayos llevados a cabo en sujetos sanos, ni la farmacocinética de la saxagliptina ni de su principal metabolito fueron modificados de forma significativa por metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, simvastatina, omeprazol, antiácidos o famotidina. Además, la saxagliptina no modificó de manera significativa la farmacocinética de la metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, simvastatina, diltiazem o ketoconazol.

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

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

La administración concomitante de saxagliptina y el potente inductor del CYP3A4/5, rifampicina, disminuyó la C_{max} y el AUC de la saxagliptina en un 53% y 76%, respectivamente. La exposición del metabolito activo y la inhibición de la actividad del DPP-4 plasmático a lo largo del intervalo de dosificación no fueron afectados por la rifampicina (ver sección 4.4).

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos en estudios con saxagliptina.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

4.148 pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo 3.021 pacientes tratados con Onglyza, fueron aleatorizados en seis ensayos doble ciego, controlados sobre seguridad y eficacia clínica, diseñados para evaluar los efectos de saxagliptina sobre el control glucémico.

En un análisis conjunto, la incidencia total de efectos adversos en pacientes tratados con 5 mg de saxagliptina fue similar a placebo. El abandono del tratamiento debido a los efectos adversos fue mayor en pacientes que recibieron 5 mg de saxagliptina en comparación con placebo (3,3% frente a 1,8%).

Lista tabulada de reacciones adversas

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

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

Tabla 1 Reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia de las reacciones adversas por régimen de tratamiento
Reacción adversa	

	Saxagliptina en monoterapia	Saxagliptina con metformina ¹	Saxagliptina con una sulfonilurea (glibenclamida)	Saxagliptina con una tiazolidindiona
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio alto	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Infección del tracto urinario	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Gastroenteritis	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Sinusitis	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Nasofaringitis		Frecuente ²		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipoglucemia			Muy Frecuente ³	
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Vómitos	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Edema periférico				Frecuente ⁴

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

²Sólo en tratamiento inicial en combinación.

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

⁴Todas las reacciones adversas al medicamento notificadas de edema periférico fueron de intensidad de leve a moderada y ninguna llevó a la interrupción del fármaco en estudio.

Experiencia post-comercialización de los ensayos clínicos y notificaciones espontáneas

La Tabla 2 muestra reacciones adversas adicionales que han sido notificadas durante la experiencia post-comercialización con saxagliptina. Las frecuencias se basan en la experiencia de los ensayos clínicos.

Tabla 2 Frecuencia de reacciones adversas adicionales por órganos y sistemas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia de reacciones adversas ¹
Reacción adversa	
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas	Frecuente
Pancreatitis	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Reacciones de hipersensibilidad ² (ver secciones 4.3 y 4.4)	Poco frecuente
Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico (ver secciones 4.3 y 4.4)	Rara

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4)	Rara
Dermatitis	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente
Erupción cutánea ²	Frecuente
Urticaria	Poco frecuente

¹ La estimación de las frecuencias se basa en el análisis conjunto de los ensayos clínicos con saxagliptina en monoterapia, añadida a metformina y la combinación inicial con metformina, añadida a sulfonilurea y añadida a tiazolidindiona.

² Estas reacciones también han sido identificadas en los ensayos clínicos pre-autorización, pero no cumplen los criterios de la Tabla 1.

Descripción de algunas reacciones adversas

Las reacciones adversas, consideradas por el investigador como posiblemente relacionadas con el fármaco y notificadas en al menos dos pacientes más tratados con saxagliptina 5 mg en comparación con el control, se describen más adelante en función del régimen de tratamiento.

En monoterapia: mareo (frecuente) y fatiga (frecuente).

En adición a la metformina: dispepsia (frecuente) y mialgia (frecuente).

En adición a una sulfonilurea (glibenclamida): fatiga (poco frecuente), dislipidemia (poco frecuente) e hipertrigliceridemia (poco frecuente).

En combinación inicial con metformina: gastritis (frecuente), artralgia (poco frecuente), mialgia (poco frecuente) y disfunción eréctil (poco frecuente).

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

Exploraciones complementarias

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

4.9 Sobredosis

Se ha comprobado que Onglyza resulta seguro y bien tolerado, sin ningún efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QTc o la frecuencia cardíaca en dosis orales de hasta de 400 mg al día durante 2 semanas (80 veces la dosis recomendada). En caso de sobredosis se emprenderán las medidas de soporte pertinentes en función del estado clínico del paciente. La saxagliptina y su metabolito principal pueden ser eliminados con hemodiálisis (23% de la dosis durante 4 horas).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

La saxagliptina es un inhibidor de DPP-4 sumamente potente (K_i : 1,3 nM), selectivo, reversible y competitivo. La administración de saxagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 inhibió la actividad enzimática de DPP-4 durante un periodo de 24 horas. Tras una sobrecarga oral de glucosa, esta inhibición de DPP-4 provocó un aumento de 2 a 3 veces los niveles circulantes de las hormonas incretinas activas, incluidos el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), un descenso de las concentraciones de glucagón y un aumento de la capacidad de respuesta de las células beta glucosa dependientes, con lo que aumentaron las concentraciones de insulina y de péptido C. El aumento de insulina producido por las células beta del páncreas y la disminución de glucagón producida por las células alfa del páncreas se asociaron a concentraciones menores de la glucosa en ayunas y a una reducción de la fluctuación del nivel de glucosa tras una sobrecarga oral de glucosa o tras una comida. Saxagliptina mejora el control glucémico al reducir las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandiales de los pacientes con diabetes tipo 2.

Eficacia y seguridad clínica

Un total de 4.148 pacientes con diabetes tipo 2, incluidos 3.021 tratados con saxagliptina fueron aleatorizados en 6 ensayos clínicos doble ciego, controlados, de eficacia y seguridad clínica para evaluar los efectos de saxagliptina sobre el control glucémico. En estos ensayos, 634 pacientes eran mayores de 65 años o más, mientras que 59 pacientes tenían 75 años o más. El tratamiento con saxagliptina 5 mg una vez al día produjo mejoras clínicamente relevantes y estadísticamente significativas de la hemoglobina A1c (HbA1c), la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la glucosa posprandial (GPP), en comparación con placebo en monoterapia, en combinación con metformina (tratamiento inicial o adicional), en combinación con una sulfonilurea y en combinación con una tiazolidindiona (ver Tabla 3). Tampoco hubo ningún cambio aparente en el peso corporal asociado a la saxagliptina. Se observaron reducciones en la HbA1c en todos los subgrupos, incluyendo el sexo, edad, raza e índice de masa corporal (IMC) inicial y, la HbA1c inicial mayor, se asoció a un cambio medio ajustado mayor desde los valores iniciales con saxagliptina.

Saxagliptina en monoterapia

Se realizaron dos ensayos de carácter doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de saxagliptina en monoterapia en pacientes con diabetes tipo 2. En ambos ensayos, el tratamiento con saxagliptina una vez al día, indujo una mejora significativa de HbA1c.

Saxagliptina añadida al tratamiento con metformina

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

Saxagliptina añadida a metformina en comparación con SU añadida a metformina

Se llevó a cabo un ensayo de 52 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de saxagliptina 5 mg en combinación con metformina (428 pacientes), frente a sulfonilurea (glipizida, 5 mg con titulación, si fuera necesaria hasta 20 mg, dosis media de 15 mg) en combinación con metformina (430 pacientes) en 858 pacientes con control glucémico insatisfactorio (HbA1c de 6,5%-10%) con metformina sola. La dosis media de metformina fue de aproximadamente 1.900 mg en cada grupo de tratamiento. Después de 52 semanas, los grupos de saxagliptina y glipizida presentaron reducciones medias similares en la HbA1c desde los valores iniciales en el análisis por protocolo (-0,7% frente a -0,8%, respectivamente, valor

inicial medio de la HbA1c de 7,5% en ambos grupos). En el análisis por intención de tratar se obtuvieron resultados similares. La reducción en la GPA fue ligeramente menor en el grupo con saxagliptina y hubo más abandonos (3,5% frente a 1,2%) debido a falta de eficacia de acuerdo con el criterio de la GPA durante las primeras 24 semanas de estudio. La saxagliptina se asoció también a una proporción significativamente menor de pacientes con hipoglucemia, 3% (19 episodios en 13 sujetos) frente a 36,3% (750 episodios en 156 pacientes) con glipizida. Los pacientes tratados con saxagliptina registraron una reducción significativa del peso corporal desde su valor inicial, frente a un aumento del peso en los pacientes que recibieron glipizida (-1,1 frente a +1,1 kg).

Saxagliptina añadida a metformina en comparación con sitagliptina añadida a metformina

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

Saxagliptina en combinación con metformina como tratamiento inicial

Se llevó a cabo un ensayo de 24 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de saxagliptina 5 mg, en combinación con metformina, como tratamiento inicial en combinación en pacientes que no hubieran sido tratados anteriormente, con un control glucémico insatisfactorio (HbA1c 8-12%). El tratamiento inicial en combinación de saxagliptina 5 mg más metformina (n=306), proporcionó mejoras significativas en la HbA1c, la GPA y la GPP en comparación con saxagliptina (n=317) o metformina (n=313) solas como tratamiento inicial. Se observaron reducciones en la HbA1c desde los valores iniciales hasta la Semana 24 en todos los subgrupos evaluados (definidos según los valores iniciales de la HbA1c), observándose mayores reducciones en pacientes con un valor inicial de HbA1c $\geq 10\%$ (ver Tabla 3). Las mejoras en la HbA1c, la GPP y la GPA después del tratamiento inicial con saxagliptina 5 mg más metformina se mantuvieron hasta la Semana 76. El cambio de la HbA1c con 5 mg de saxagliptina más metformina (n=177), en comparación con metformina más placebo (n=147), fue de -0,5% en la Semana 76.

Saxagliptina añadida al tratamiento con glibenclamida

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

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

Un total de 455 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un ensayo aleatorizado, doble ciego, de 24 semanas de duración, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de saxagliptina en combinación con una dosis estable de insulina (valor inicial medio: 54,2 Unidades) en pacientes con un control glucémico inadecuado (HbA1c $\geq 7,5\%$ y $\leq 11\%$) con insulina sola (n=141) o con insulina en

combinación con una dosis estable de metformina (n=314). Saxagliptina 5 mg añadida a insulina con o sin metformina, proporcionó mejoras significativas tras 24 semanas en la HbA1c y la GPP en comparación con placebo añadido a insulina con o sin metformina. Se consiguieron reducciones similares en la HbA1c frente a placebo en pacientes que recibieron saxagliptina 5 mg añadida a insulina independientemente del uso de metformina (-0,4% para ambos subgrupos). Las mejoras en la HbA1c desde los valores iniciales se mantuvieron en el grupo con saxagliptina añadida a insulina en comparación con el grupo con placebo añadido a insulina con o sin metformina en la Semana 52. El cambio en la HbA1c para el grupo con saxagliptina (n=244) en comparación con placebo (n=124) fue de -0,4% en la Semana 52.

Saxagliptina añadida al tratamiento con tiazolidindiona

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Tabla 3 Principales resultados de eficacia de Onglyza 5 mg al día en ensayos de monoterapia controlados con placebo y en los ensayos de tratamiento añadido en combinación

	Valor inicial medio HbA1c (%)	Cambio medio ² desde el valor inicial HbA1c (%) en la Semana 24	Cambio medio en HbA1c corregido con placebo (%) en la Semana 24 (95% IC)
ESTUDIOS EN MONOTERAPIA			
• Estudio CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9; -0,4) ³
• Estudio CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (mañana)	-0,4 (-0,7; -0,1) ⁴
(n=70)	7,9	-0,6 (tarde)	-0,4 (-0,6; -0,1) ⁵
ESTUDIOS DE ADICIÓN/COMBINACIÓN			
• Estudio CV181014: adición a metformina (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) ³
• Estudio CV181040: adición a SU ¹ (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9; -0,6) ³

• Estudio CV181013: adición a TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8; -0,4) ³
• Estudio CV181039: combinación inicial con metformina ⁶			
Población global (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) ⁷
Valor inicial HbA1c ≥ estrato del 10% (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) ⁸
• Estudio CV181057: adición a insulina (+/- metformina)			
Población global (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) ³

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

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

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

³ p<0,0001 en comparación con placebo.

⁴ p=0,0059 en comparación con placebo.

⁵ p=0,0157 en comparación con placebo.

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

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

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

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

La inhibición de la actividad de DPP-4 plasmática por la saxagliptina durante al menos 24 horas después de la administración oral de la saxagliptina se debe a la elevada potencia, gran afinidad y unión prolongada al sitio activo.

Interacción con los alimentos

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

Distribución

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

Biotransformación

La biotransformación de la saxagliptina está mediada, sobre todo, por el citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). El principal metabolito de la saxagliptina es también un inhibidor selectivo, reversible competitivo de la DPP-4, la mitad de potente que la saxagliptina.

Eliminación

Los valores de la semi-vida plasmática terminal media ($t_{1/2}$) de la saxagliptina y su metabolito principal fueron de 2,5 horas y 3,1 horas, respectivamente, y el valor medio de $t_{1/2}$ para la inhibición de la DPP-4 plasmática fue de 26,9 horas. La saxagliptina se elimina tanto por vía renal como por vía hepática. Tras la administración de una dosis única de 50 mg de ^{14}C -saxagliptina, el 24%, el 36% y el 75% de la dosis se excretó en la orina en forma de saxagliptina, su principal metabolito y radiactividad total, respectivamente. El aclaramiento renal medio de saxagliptina (~230 mL/min) resultó mayor que la velocidad de filtración glomerular media estimada (~120 mL/min), lo que sugiere cierta excreción renal activa. Los valores del aclaramiento renal del metabolito principal fueron comparables a la velocidad de filtración glomerular estimada. Un total del 22% de la radiactividad administrada se recuperó en las heces, representando la fracción de la dosis de saxagliptina excretada en la bilis y/o, del medicamento no absorbido en el tubo digestivo.

Linealidad

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

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

Alteración de la función hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh), moderada (Clase B de Child-Pugh) o grave (Clase C de Child-Pugh), las exposiciones a saxagliptina fueron 1,1; 1,4 y 1,8 veces más elevadas,

respectivamente, y las exposiciones al BMS-510849 fueron de 22%, 7% y 33% menores, respectivamente, que los observados en sujetos sanos.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidratada

Celulosa microcristalina (E460i)

Croscarmelosa de sodio (E468)

Estearato de magnesio

Recubrimiento

Alcohol polivinílico

Macrogol/3350

Dióxido de titanio (E171)

Talco (E553b)

Oxido de hierro amarillo (E172)

Tinta de impresión

Barniz shellac

Laca de aluminio carmín índigo (E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de Alu/Alu.

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

Tamaños de envase de 30x1 y 90x1 comprimidos recubiertos con película en blister precortados unidosis. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

Bristol-Myers Squibb House

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge

Middlesex

UB8 1DH

Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/545/011-015

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

Fecha de la primera autorización: 1 de octubre de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onglyza 5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes

Cada comprimido contiene 99 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento adicional en combinación

Onglyza está indicado en pacientes adultos de 18 años y mayores con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico:

- en combinación con metformina, cuando la metformina sola, junto con la dieta y el ejercicio no logren un control glucémico adecuado;
- en combinación con sulfonilurea cuando la sulfonilurea sola, junto con la dieta y el ejercicio, no logren un control glucémico adecuado en pacientes en los que no se considere adecuado el uso de la metformina;
- en combinación con tiazolidindiona, en los casos en los que la tiazolidindiona sola, junto con la dieta y el ejercicio, no logren un control glucémico adecuado en pacientes en los que se considere adecuado el uso de tiazolidindiona.
- en combinación con insulina (con o sin metformina), cuando esta pauta terapéutica sola, con dieta y ejercicio, no logre un control glucémico adecuado.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento adicional en combinación

La dosis recomendada de Onglyza es de 5 mg, una vez al día como tratamiento adicional en combinación con metformina, insulina, una tiazolidindiona o una sulfonilurea.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No se recomienda ningún ajuste de dosis basado únicamente en la edad. La experiencia en pacientes de 75 años o mayores es muy limitada y debe tenerse precaución cuando se trate a esta población (ver también secciones 4.4, 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

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

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

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave es muy limitada. Por lo tanto, saxagliptina debe usarse con precaución en esta población. No se recomienda el uso de Onglyza en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) que precisen hemodiálisis (ver sección 4.4).

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Onglyza puede ser administrado con o sin alimentos a cualquier hora del día. Si se olvida una dosis, debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde. No se debe tomar una dosis doble en un mismo día.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

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

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

Pancreatitis

En la experiencia post-comercialización se han recibido notificaciones espontáneas de reacciones adversas de pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente y severo. La resolución de la pancreatitis se ha observado tras la

interrupción de la saxagliptina. Si hay sospecha de pancreatitis, Onglyza y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser interrumpidos.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Uso con medicamentos que poseen un conocido efecto hipoglucemiante

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Durante la experiencia post-comercialización, incluyendo las notificaciones espontáneas y ensayos clínicos, se han registrado las siguientes reacciones adversas con el uso de saxagliptina: reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo reacción anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema. Si se sospecha de una reacción grave de hipersensibilidad a saxagliptina, interrumpir Onglyza, evaluar otras causas potenciales para el acontecimiento e instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes (ver secciones 4.3 y 4.8).

Pacientes de edad avanzada

La experiencia en pacientes de 75 años o mayores es muy limitada y debe tenerse precaución cuando se trate a esta población (ver secciones 5.1 y 5.2).

Alteraciones cutáneas

Se han notificado lesiones cutáneas ulcerosas y necróticas en las extremidades de monos en los estudios no clínicos de toxicología (ver sección 5.3). Aunque no se observaron lesiones cutáneas con una incidencia aumentada en los ensayos clínicos, existe experiencia limitada en pacientes con complicaciones cutáneas diabéticas. En la experiencia post-comercialización se han notificado casos de erupción en la clase de los inhibidores DPP-4. La erupción también se incluye como una reacción adversa (RA) para Onglyza (ver sección 4.8). Por lo tanto, en consonancia con los cuidados habituales del paciente diabético, se recomienda una monitorización de las alteraciones cutáneas, tales como formación de ampollas, ulceración o erupción.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada y no hay experiencia en ensayos clínicos con saxagliptina en la clase III-IV de la NYHA.

Pacientes inmunodeprimidos

Los pacientes inmunodeprimidos, tales como pacientes sometidos a un trasplante de órganos o pacientes diagnosticados con el síndrome de inmunodeficiencia humana, no han sido estudiados en el programa

clínico de Onglyza. Por lo tanto, no se ha establecido el perfil de seguridad y eficacia de saxagliptina en estos pacientes.

Uso con inductores potentes del CYP 3A4

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

Lactosa

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

El metabolismo de la saxagliptina está mediado principalmente por el citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). En los estudios *in vitro*, la saxagliptina y su principal metabolito no inhibieron al CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A4, ni indujeron al CYP1A2, 2B6, 2C9 ni 3A4. En los ensayos llevados a cabo en sujetos sanos, ni la farmacocinética de la saxagliptina ni de su principal metabolito fueron modificados de forma significativa por metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, simvastatina, omeprazol, antiácidos o famotidina. Además, la saxagliptina no modificó de manera significativa la farmacocinética de la metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, simvastatina, diltiazem o ketoconazol.

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

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

La administración concomitante de saxagliptina y el potente inductor del CYP3A4/5, rifampicina, disminuyó la C_{max} y el AUC de la saxagliptina en un 53% y 76%, respectivamente. La exposición del metabolito activo y la inhibición de la actividad del DPP-4 plasmático a lo largo del intervalo de dosificación no fueron afectados por la rifampicina (ver sección 4.4).

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos en estudios con saxagliptina.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

4.148 pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo 3.021 pacientes tratados con Onglyza, fueron aleatorizados en seis ensayos doble ciego, controlados sobre seguridad y eficacia clínica, diseñados para evaluar los efectos de saxagliptina sobre el control glucémico.

En un análisis conjunto, la incidencia total de efectos adversos en pacientes tratados con 5 mg de saxagliptina fue similar a placebo. El abandono del tratamiento debido a los efectos adversos fue mayor en pacientes que recibieron 5 mg de saxagliptina en comparación con placebo (3,3% frente a 1,8%).

Lista tabulada de reacciones adversas

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

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

Tabla 1 Reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia de las reacciones adversas por régimen de tratamiento
Reacción adversa	

	Saxagliptina en monoterapia	Saxagliptina con metformina ¹	Saxagliptina con una sulfonilurea (glibenclamida)	Saxagliptina con una tiazolidindiona
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio alto	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Infección del tracto urinario	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Gastroenteritis	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Sinusitis	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Nasofaringitis		Frecuente ²		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipoglucemia			Muy Frecuente ³	
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Vómitos	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Edema periférico				Frecuente ⁴

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

²Sólo en tratamiento inicial en combinación.

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

⁴Todas las reacciones adversas al medicamento notificadas de edema periférico fueron de intensidad de leve a moderada y ninguna llevó a la interrupción del fármaco en estudio.

Experiencia post-comercialización de los ensayos clínicos y notificaciones espontáneas

La Tabla 2 muestra reacciones adversas adicionales que han sido notificadas durante la experiencia post-comercialización con saxagliptina. Las frecuencias se basan en la experiencia de los ensayos clínicos.

Tabla 2 Frecuencia de reacciones adversas adicionales por órganos y sistemas

Sistema de clasificación de órganos	
Reacción adversa	Frecuencia de reacciones adversas ¹
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas	Frecuente
Pancreatitis	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Reacciones de hipersensibilidad ² (ver secciones 4.3 y 4.4)	Poco frecuente
Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico (ver secciones 4.3 y 4.4)	Rara

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4)	Rara
Dermatitis	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente
Erupción cutánea ²	Frecuente
Urticaria	Poco frecuente

¹ La estimación de las frecuencias se basa en el análisis conjunto de los ensayos clínicos con saxagliptina en monoterapia, añadida a metformina y la combinación inicial con metformina, añadida a sulfonilurea y añadida a tiazolidindiona.

² Estas reacciones también han sido identificadas en los ensayos clínicos pre-autorización, pero no cumplen los criterios de la Tabla 1.

Descripción de algunas reacciones adversas

Las reacciones adversas, consideradas por el investigador como posiblemente relacionadas con el fármaco y notificadas en al menos dos pacientes más tratados con saxagliptina 5 mg en comparación con el control, se describen más adelante en función del régimen de tratamiento.

En monoterapia: mareo (frecuente) y fatiga (frecuente).

En adición a la metformina: dispepsia (frecuente) y mialgia (frecuente).

En adición a una sulfonilurea (glibenclámda): fatiga (poco frecuente), dislipidemia (poco frecuente) e hipertrigliceridemia (poco frecuente).

En combinación inicial con metformina: gastritis (frecuente), artralgia (poco frecuente), mialgia (poco frecuente) y disfunción eréctil (poco frecuente).

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

Exploraciones complementarias

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

4.9 Sobredosis

Se ha comprobado que Onglyza resulta seguro y bien tolerado, sin ningún efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QTc o la frecuencia cardíaca en dosis orales de hasta de 400 mg al día durante 2 semanas (80 veces la dosis recomendada). En caso de sobredosis se emprenderán las medidas de soporte pertinentes en función del estado clínico del paciente. La saxagliptina y su metabolito principal pueden ser eliminados con hemodiálisis (23% de la dosis durante 4 horas).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

La saxagliptina es un inhibidor de DPP-4 sumamente potente (K_i :1,3 nM), selectivo, reversible y competitivo. La administración de saxagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 inhibió la actividad enzimática de DPP-4 durante un periodo de 24 horas. Tras una sobrecarga oral de glucosa, esta inhibición de DPP-4 provocó un aumento de 2 a 3 veces los niveles circulantes de las hormonas incretinas activas, incluidos el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), un descenso de las concentraciones de glucagón y un aumento de la capacidad de respuesta de las células beta glucosa dependientes, con lo que aumentaron las concentraciones de insulina y de péptido C. El aumento de insulina producido por las células beta del páncreas y la disminución de glucagón producida por las células alfa del páncreas se asociaron a concentraciones menores de la glucosa en ayunas y a una reducción de la fluctuación del nivel de glucosa tras una sobrecarga oral de glucosa o tras una comida. Saxagliptina mejora el control glucémico al reducir las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandiales de los pacientes con diabetes tipo 2.

Eficacia y seguridad clínica

Un total de 4.148 pacientes con diabetes tipo 2, incluidos 3.021 tratados con saxagliptina fueron aleatorizados en 6 ensayos clínicos doble ciego, controlados, de eficacia y seguridad clínica para evaluar los efectos de saxagliptina sobre el control glucémico. En estos ensayos, 634 pacientes eran mayores de 65 años o más, mientras que 59 pacientes tenían 75 años o más. El tratamiento con saxagliptina 5 mg una vez al día produjo mejoras clínicamente relevantes y estadísticamente significativas de la hemoglobina A1c (HbA1c), la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la glucosa posprandial (GPP), en comparación con placebo en monoterapia, en combinación con metformina (tratamiento inicial o adicional), en combinación con una sulfonilurea y en combinación con una tiazolidindiona (ver Tabla 3). Tampoco hubo ningún cambio aparente en el peso corporal asociado a la saxagliptina. Se observaron reducciones en la HbA1c en todos los subgrupos, incluyendo el sexo, edad, raza e índice de masa corporal (IMC) inicial y, la HbA1c inicial mayor, se asoció a un cambio medio ajustado mayor desde los valores iniciales con saxagliptina.

Saxagliptina en monoterapia

Se realizaron dos ensayos de carácter doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de saxagliptina en monoterapia en pacientes con diabetes tipo 2. En ambos ensayos, el tratamiento con saxagliptina una vez al día, indujo una mejora significativa de HbA1c.

Saxagliptina añadida al tratamiento con metformina

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

Saxagliptina añadida a metformina en comparación con SU añadida a metformina

Se llevó a cabo un ensayo de 52 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de saxagliptina 5 mg en combinación con metformina (428 pacientes), frente a sulfonilurea (glipizida, 5 mg con titulación, si fuera necesaria hasta 20 mg, dosis media de 15 mg) en combinación con metformina (430 pacientes) en 858 pacientes con control glucémico insatisfactorio (HbA1c de 6,5%-10%) con metformina sola. La dosis media de metformina fue de aproximadamente 1.900 mg en cada grupo de tratamiento. Después de 52 semanas, los grupos de saxagliptina y glipizida presentaron reducciones medias similares en la HbA1c desde los valores iniciales en el análisis por protocolo (-0,7% frente a -0,8%, respectivamente, valor

inicial medio de la HbA1c de 7,5% en ambos grupos). En el análisis por intención de tratar se obtuvieron resultados similares. La reducción en la GPA fue ligeramente menor en el grupo con saxagliptina y hubo más abandonos (3,5% frente a 1,2%) debido a falta de eficacia de acuerdo con el criterio de la GPA durante las primeras 24 semanas de estudio. La saxagliptina se asoció también a una proporción significativamente menor de pacientes con hipoglucemia, 3% (19 episodios en 13 sujetos) frente a 36,3% (750 episodios en 156 pacientes) con glipizida. Los pacientes tratados con saxagliptina registraron una reducción significativa del peso corporal desde su valor inicial, frente a un aumento del peso en los pacientes que recibieron glipizida (-1,1 frente a +1,1 kg).

Saxagliptina añadida a metformina en comparación con sitagliptina añadida a metformina

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

Saxagliptina en combinación con metformina como tratamiento inicial

Se llevó a cabo un ensayo de 24 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de saxagliptina 5 mg, en combinación con metformina, como tratamiento inicial en combinación en pacientes que no hubieran sido tratados anteriormente, con un control glucémico insatisfactorio (HbA1c 8-12%). El tratamiento inicial en combinación de saxagliptina 5 mg más metformina (n=306), proporcionó mejoras significativas en la HbA1c, la GPA y la GPP en comparación con saxagliptina (n=317) o metformina (n=313) solas como tratamiento inicial. Se observaron reducciones en la HbA1c desde los valores iniciales hasta la Semana 24 en todos los subgrupos evaluados (definidos según los valores iniciales de la HbA1c), observándose mayores reducciones en pacientes con un valor inicial de HbA1c $\geq 10\%$ (ver Tabla 3). Las mejoras en la HbA1c, la GPP y la GPA después del tratamiento inicial con saxagliptina 5 mg más metformina se mantuvieron hasta la Semana 76. El cambio de la HbA1c con 5 mg de saxagliptina más metformina (n=177), en comparación con metformina más placebo (n=147), fue de -0,5% en la Semana 76.

Saxagliptina añadida al tratamiento con glibenclamida

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

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

Un total de 455 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un ensayo aleatorizado, doble ciego, de 24 semanas de duración, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de saxagliptina en combinación con una dosis estable de insulina (valor inicial medio: 54,2 Unidades) en pacientes con un control glucémico inadecuado (HbA1c $\geq 7,5\%$ y $\leq 11\%$) con insulina sola (n=141) o con insulina en

combinación con una dosis estable de metformina (n=314). Saxagliptina 5 mg añadida a insulina con o sin metformina, proporcionó mejoras significativas tras 24 semanas en la HbA1c y la GPP en comparación con placebo añadido a insulina con o sin metformina. Se consiguieron reducciones similares en la HbA1c frente a placebo en pacientes que recibieron saxagliptina 5 mg añadida a insulina independientemente del uso de metformina (-0,4% para ambos subgrupos). Las mejoras en la HbA1c desde los valores iniciales se mantuvieron en el grupo con saxagliptina añadida a insulina en comparación con el grupo con placebo añadido a insulina con o sin metformina en la Semana 52. El cambio en la HbA1c para el grupo con saxagliptina (n=244) en comparación con placebo (n=124) fue de -0,4% en la Semana 52.

Saxagliptina añadida al tratamiento con tiazolidindiona

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Tabla 3 Principales resultados de eficacia de Onglyza 5 mg al día en ensayos de monoterapia controlados con placebo y en los ensayos de tratamiento añadido en combinación

	Valor inicial medio HbA1c (%)	Cambio medio ² desde el valor inicial HbA1c (%) en la Semana 24	Cambio medio en HbA1c (%) corregido con placebo en la Semana 24 (95% IC)
ESTUDIOS EN MONOTERAPIA			
• Estudio CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9; -0,4) ³
• Estudio CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (mañana)	-0,4 (-0,7; -0,1) ⁴
(n=70)	7,9	-0,6 (tarde)	-0,4 (-0,6; -0,1) ⁵
ESTUDIOS DE ADICIÓN/COMBINACIÓN			
• Estudio CV181014: adición a metformina (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) ³
• Estudio CV181040: adición a SU ¹ (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9; -0,6) ³

• Estudio CV181013: adición a TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8; -0,4) ³
• Estudio CV181039: combinación inicial con metformina ⁶			
Población global (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) ⁷
Valor inicial HbA1c ≥ estrato del 10% (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) ⁸
• Estudio CV181057: adición a insulina (+/- metformina)			
Población global (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) ³

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

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

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

³ p<0,0001 en comparación con placebo.

⁴ p=0,0059 en comparación con placebo.

⁵ p=0,0157 en comparación con placebo.

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

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

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

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

La inhibición de la actividad de DPP-4 plasmática por la saxagliptina durante al menos 24 horas después de la administración oral de la saxagliptina se debe a la elevada potencia, gran afinidad y unión prolongada al sitio activo.

Interacción con los alimentos

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

Distribución

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

Biotransformación

La biotransformación de la saxagliptina está mediada, sobre todo, por el citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). El principal metabolito de la saxagliptina es también un inhibidor selectivo, reversible competitivo de la DPP-4, la mitad de potente que la saxagliptina.

Eliminación

Los valores de la semi-vida plasmática terminal media ($t_{1/2}$) de la saxagliptina y su metabolito principal fueron de 2,5 horas y 3,1 horas, respectivamente, y el valor medio de $t_{1/2}$ para la inhibición de la DPP-4 plasmática fue de 26,9 horas. La saxagliptina se elimina tanto por vía renal como por vía hepática. Tras la administración de una dosis única de 50 mg de ^{14}C -saxagliptina, el 24%, el 36% y el 75% de la dosis se excretó en la orina en forma de saxagliptina, su principal metabolito y radiactividad total, respectivamente. El aclaramiento renal medio de saxagliptina (~230 mL/min) resultó mayor que la velocidad de filtración glomerular media estimada (~120 mL/min), lo que sugiere cierta excreción renal activa. Los valores del aclaramiento renal del metabolito principal fueron comparables a la velocidad de filtración glomerular estimada. Un total del 22% de la radiactividad administrada se recuperó en las heces, representando la fracción de la dosis de saxagliptina excretada en la bilis y/o, del medicamento no absorbido en el tubo digestivo.

Linealidad

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

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

Alteración de la función hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh), moderada (Clase B de Child-Pugh) o grave (Clase C de Child-Pugh), las exposiciones a saxagliptina fueron 1,1; 1,4 y 1,8 veces más elevadas,

respectivamente, y las exposiciones al BMS-510849 fueron de 22%, 7% y 33% menores, respectivamente, que los observados en sujetos sanos.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidratada

Celulosa microcristalina (E460i)

Croscarmelosa de sodio (E468)

Estearato de magnesio

Recubrimiento

Alcohol polivinílico

Macrogol/3350

Dióxido de titanio (E171)

Talco (E553b)

Oxido de hierro rojo (E172)

Tinta de impresión

Barniz shellac

Laca de aluminio carmín índigo (E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de Alu/Alu.

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

Bristol-Myers Squibb House

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge

Middlesex

UB8 1DH

Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/545/001-010

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

Fecha de la primera autorización: 1 de octubre de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, incluido en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluido en el Módulo 1.8.2. de la Solicitud de Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR Onglyza 2,5 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onglyza 2,5 mg comprimidos recubiertos con película
saxagliptina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

onglyza 2,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR Onglyza 5 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onglyza 5 mg comprimidos recubiertos con película
saxagliptina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

onglyza 5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTERS (PRECORTADOS) para Onglyza 2,5 mg comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onglyza 2,5 mg comprimidos
saxagliptina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onglyza 5 mg comprimidos
saxagliptina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onglyza 2,5 mg comprimidos
saxagliptina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes Martes Miércoles Jueves Viernes Sábado Domingo

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTERS CALENDARIO (NO PRECORTADOS) para Onglyza 5 mg comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onglyza 5 mg comprimidos
saxagliptina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lunes Martes Miércoles Jueves Viernes Sábado Domingo

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Onglyza 2,5 mg comprimidos recubiertos con película Saxagliptina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Onglyza y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Onglyza
3. Cómo tomar Onglyza
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Onglyza
6. Información adicional

1. QUÉ ES ONGLYZA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

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

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

2. ANTES DE TOMAR ONGLYZA

No tome Onglyza

- si es alérgico (hipersensible) a la saxagliptina o a cualquiera de los demás componentes de Onglyza (indicados en la sección 6, Composición de Onglyza).
- si ha tenido reacción alérgica (hipersensibilidad) grave a cualquier otro medicamento similar que tome para controlar el azúcar en sangre.

Los síntomas de una reacción alérgica grave pueden incluir:

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

Si presenta alguno de estos síntomas, deje de tomar Onglyza y contacte con su médico o personal sanitario inmediatamente.

Tenga especial cuidado con Onglyza

Antes de iniciar el tratamiento con Onglyza compruebe con su médico o farmacéutico si usted:

- padece diabetes tipo 1 (su organismo no produce insulina) o cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes con niveles altos de azúcar en sangre, rápida pérdida de peso, náuseas o vómitos). Onglyza no debe usarse para tratar estos cuadros médicos;
- está tomando insulina o un medicamento antidiabético conocido como “sulfonilurea”, su médico puede querer reducir su dosis de insulina o de sulfonilurea cuando tome cualquiera de ellos junto con Onglyza para evitar niveles bajos de azúcar en sangre;
- ha tenido reacciones alérgicas a cualquier otro medicamento que tome para controlar la cantidad de azúcar en sangre;
- tiene un trastorno que disminuye sus defensas frente a las infecciones, tales como una enfermedad como el SIDA o por medicamentos que puede tomar después de un trasplante de órganos;
- sufre insuficiencia cardíaca;
- tiene problemas de riñón de moderados a graves, necesitará tomar una dosis menor de Onglyza;
- tiene problemas de hígado moderados o graves. Si tiene problemas graves de hígado, entonces se recomienda que no utilice Onglyza.

Si presenta síntomas de pancreatitis aguda, como dolor abdominal severo y persistente, debe consultar a su médico.

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

Onglyza no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

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

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

Toma de Onglyza con los alimentos y bebidas

Puede tomar Onglyza con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

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

Consulte a su médico si quiere dar el pecho mientras toma este medicamento. Se desconoce si Onglyza pasa a la leche materna humana.

Conducción y uso de máquinas

Si siente mareos mientras toma Onglyza, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Onglyza

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

3. CÓMO TOMAR ONGLYZA

Siga exactamente las instrucciones de administración de Onglyza indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

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

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

El médico le prescribirá Onglyza junto con insulina u otro medicamento antidiabético oral. Recuerde tomar este otro medicamento tal y como le haya indicado su médico para conseguir los mejores resultados sobre su salud.

Cómo tomar Onglyza

Trague el comprimido entero con un poco de agua. Puede tomar el comprimido con o sin alimentos. El comprimido puede tomarse a cualquier hora del día, sin embargo, procure tomar el comprimido a la misma hora cada día. Esto le ayudará a acordarse de tomarlo.

Si toma más Onglyza del que debiera

Si toma más Onglyza del que debiera consulte con un médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Onglyza

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

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Algunos síntomas necesitan atención médica inmediata:

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

Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir con determinadas frecuencias, que se definen de la siguiente forma:

- Muy frecuentes: que afecta a más de 1 de cada 10 pacientes
- Frecuentes: que afecta de 1 a 10 de cada 100 pacientes
- Poco frecuentes: que afecta de 1 a 10 de cada 1.000 pacientes
- Raros: que afecta de 1 a 10 de cada 10.000 pacientes
- Muy raros: que afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes

- Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

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

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

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

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

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

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

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

Algunos pacientes han presentado una pequeña reducción en el número de un tipo de leucocitos (linfocitos) detectado mediante análisis de sangre. Además, algunos pacientes han registrado erupciones y reacciones cutáneas (hipersensibilidad) mientras tomaban Onglyza.

Durante el uso post-autorización de Onglyza, se han observado efectos adversos adicionales que incluyen reacciones alérgicas graves (anafilaxis), e hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta que pueden provocar dificultad para respirar o tragar. Si presenta una reacción alérgica, deje de tomar Onglyza y contacte con su médico inmediatamente. Su médico podría prescribirle un medicamento para tratar su reacción alérgica y un medicamento diferente para su diabetes.

Se han observado casos de inflamación del páncreas (pancreatitis) (frecuencia poco frecuente). La pancreatitis puede ser una complicación médica grave, potencialmente mortal. Contacte con su médico si experimenta dolor de estómago severo y persistente, con o sin vómitos, porque podría tener pancreatitis.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE ONGLYZA

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

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

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

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Onglyza

- El principio activo es saxagliptina.

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

- Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido: lactosa monohidratada, celulosa microcristalina (E460i), croscarmelosa de sodio (E468), estearato de magnesio.

Película de recubrimiento: alcohol polivinílico, macrogol/3350, dióxido de titanio (E171) y talco (E553b).

Los comprimidos de Onglyza 2,5 mg también contienen óxido de hierro amarillo (E172).

Tinta de impresión: shellac, laca de aluminio carmín indigo (E132).

Aspecto del producto y contenido del envase

- Onglyza 2,5 mg comprimidos recubiertos con película son amarillo pálido a amarillo claro, biconvexos, redondos. Llevan “2.5” impreso en una cara y “4214” impreso en la otra, en tinta azul.
- Onglyza se presenta en blisters de aluminio.
- Onglyza 2,5 mg se presenta en tamaños de envase de 14, 28 ó 98 comprimidos recubiertos con película en blisters calendario no precortados y 30x1 ó 90x1 comprimidos recubiertos con película en blisters precortados unidosis.

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

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

Bristol-Myers Squibb House

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge

Middlesex

UB8 1DH

Reino Unido

Responsable de la fabricación

Bristol-Myers Squibb Company

Contrada Fontana del Ceraso

IT-03012 Anagni (FR)
Italia

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

België/Belgique/Belgien
BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM
S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg
BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM
S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika
BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark
BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland
BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland
BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO.
KGAA
Tel: + 49 89 121 42 0

Norge
BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich
BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska
BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z
O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España
BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal
BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France
BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland
BRISTOL-MYERS SQUIBB
PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija
BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland
VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 6750 21 85

Lietuva
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Slovenská republika
BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland
OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND)
ABPuh/
Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
BRISTOL-MYERS SQUIBB
PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Este prospecto ha sido aprobado en

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

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Onglyza 5 mg comprimidos recubiertos con película Saxagliptina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Onglyza y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Onglyza
3. Cómo tomar Onglyza
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Onglyza
6. Información adicional

1. QUÉ ES ONGLYZA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

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

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

2. ANTES DE TOMAR ONGLYZA

No tome Onglyza

- si es alérgico (hipersensible) a la saxagliptina o a cualquiera de los demás componentes de Onglyza (indicados en la sección 6, Composición de Onglyza).
- si ha tenido reacción alérgica (hipersensibilidad) grave a cualquier otro medicamento similar que tome para controlar el azúcar en sangre.

Los síntomas de una reacción alérgica grave pueden incluir:

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

Si presenta alguno de estos síntomas, deje de tomar Onglyza y contacte con su médico o personal sanitario inmediatamente.

Tenga especial cuidado con Onglyza

Antes de iniciar el tratamiento con Onglyza compruebe con su médico o farmacéutico si usted:

- padece diabetes tipo 1 (su organismo no produce insulina) o cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes con niveles altos de azúcar en sangre, rápida pérdida de peso, náuseas o vómitos). Onglyza no debe usarse para tratar estos cuadros médicos;
- está tomando insulina o un medicamento antidiabético conocido como “sulfonilurea”, su médico puede querer reducir su dosis de insulina o de sulfonilurea cuando tome cualquiera de ellos junto con Onglyza para evitar niveles bajos de azúcar en sangre;
- ha tenido reacciones alérgicas a cualquier otro medicamento que tome para controlar la cantidad de azúcar en sangre;
- tiene un trastorno que disminuye sus defensas frente a las infecciones, tales como una enfermedad como el SIDA o por medicamentos que puede tomar después de un trasplante de órganos;
- sufre insuficiencia cardíaca;
- tiene problemas de riñón de moderados a graves, necesitará tomar una dosis menor de Onglyza;
- tiene problemas de hígado moderados o graves. Si tiene problemas graves de hígado, entonces se recomienda que no utilice Onglyza.

Si presenta síntomas de pancreatitis aguda, como dolor abdominal severo y persistente, debe consultar a su médico.

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

Onglyza no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

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

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

Toma de Onglyza con los alimentos y bebidas

Puede tomar Onglyza con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

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

Consulte a su médico si quiere dar el pecho mientras toma este medicamento. Se desconoce si Onglyza pasa a la leche materna humana.

Conducción y uso de máquinas

Si siente mareos mientras toma Onglyza, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Onglyza

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

3. CÓMO TOMAR ONGLYZA

Siga exactamente las instrucciones de administración de Onglyza indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

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

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

El médico le prescribirá Onglyza junto con insulina u otro medicamento antidiabético oral. Recuerde tomar este otro medicamento tal y como le haya indicado su médico para conseguir los mejores resultados sobre su salud.

Cómo tomar Onglyza

Trague el comprimido entero con un poco de agua. Puede tomar el comprimido con o sin alimentos. El comprimido puede tomarse a cualquier hora del día, sin embargo, procure tomar el comprimido a la misma hora cada día. Esto le ayudará a acordarse de tomarlo.

Si toma más Onglyza del que debiera

Si toma más Onglyza del que debiera consulte con un médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Onglyza

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

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Onglyza puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Algunos síntomas necesitan atención médica inmediata:

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

Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir con determinadas frecuencias, que se definen de la siguiente forma:

- Muy frecuentes: que afecta a más de 1 de cada 10 pacientes
- Frecuentes: que afecta de 1 a 10 de cada 100 pacientes
- Poco frecuentes: que afecta de 1 a 10 de cada 1.000 pacientes
- Raros: que afecta de 1 a 10 de cada 10.000 pacientes

- Muy raros: que afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes
- Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

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

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

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

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

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

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

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

Algunos pacientes han presentado una pequeña reducción en el número de un tipo de leucocitos (linfocitos) detectado mediante análisis de sangre. Además, algunos pacientes han registrado erupciones y reacciones cutáneas (hipersensibilidad) mientras tomaban Onglyza.

Durante el uso post-autorización de Onglyza, se han observado efectos adversos adicionales que incluyen reacciones alérgicas graves (anafilaxis), e hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta que pueden provocar dificultad para respirar o tragar. Si presenta una reacción alérgica, deje de tomar Onglyza y contacte con su médico inmediatamente. Su médico podría prescribirle un medicamento para tratar su reacción alérgica y un medicamento diferente para su diabetes.

Se han observado casos de inflamación del páncreas (pancreatitis) (frecuencia poco frecuente). La pancreatitis puede ser una complicación médica grave, potencialmente mortal. Contacte con su médico si experimenta dolor de estómago severo y persistente, con o sin vómitos, porque podría tener pancreatitis.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE ONGLYZA

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

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

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

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Onglyza

- El principio activo es saxagliptina.

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

- Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido: lactosa monohidratada, celulosa microcristalina (E460i), croscarmelosa de sodio (E468), estearato de magnesio.

Película de recubrimiento: alcohol polivinílico, macrogol/3350, dióxido de titanio (E171) y talco (E553b).

Los comprimidos de Onglyza 5 mg también contienen óxido de hierro rojo (E172).

Tinta de impresión: shellac, laca de aluminio carmín indigo (E132).

Aspecto del producto y contenido del envase

- Onglyza 5 mg comprimidos recubiertos con película son rosas, biconvexos, redondos. Llevan “5” impreso en una cara y “4215” impreso en la otra, en tinta azul.
- Onglyza se presenta en blisters de aluminio.
- Onglyza 5 mg se presenta en tamaños de envase de 14, 28, 56 ó 98 comprimidos recubiertos con película en blisters no precortados, 14, 28, 56 ó 98 comprimidos recubiertos con película en blisters calendario no precortados y 30x1 ó 90x1 comprimidos recubiertos con película en blisters precortados unidosis.

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

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

Bristol-Myers Squibb House

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge

Middlesex

UB8 1DH

Reino Unido

Responsable de la fabricación

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

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

België/Belgique/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM
S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM
S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO.
KGAA
Tel: + 49 89 121 42 0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z
O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland
VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika
BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland
OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND)
ABPuh/
Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Sverige
BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 6750 21 85

United Kingdom
BRISTOL-MYERS SQUIBB
PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Este prospecto ha sido aprobado en

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