

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Onglyza 2,5 mg, comprimés pelliculés  
Onglyza 5 mg, comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Onglyza 2,5 mg, comprimés pelliculés

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

Onglyza 5 mg, comprimés pelliculés

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

Excipient à effet notoire

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Onglyza 2,5 mg, comprimés pelliculés

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

Onglyza 5 mg, comprimés pelliculés

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

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Onglyza est indiqué chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :

- en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.
- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, y compris l'insuline, lorsque ces médicaments ne permettent pas d'assurer un contrôle adéquat de la glycémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles concernant les différentes associations).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

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

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

#### *Populations particulières*

##### *Patients âgés (≥ 65 ans)*

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

##### *Patients insuffisants rénaux*

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ni chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée qui ont un DFG ≥ 45ml/min.

La dose doit être réduite à 2,5 mg une fois par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée qui ont un DFG < 45ml/min. et chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.

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

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

##### *Patients insuffisants hépatiques*

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

##### *Population pédiatrique*

L'efficacité d'Onglyza chez les enfants âgés de 10 à moins de 18 ans n'a pas été établie. Par conséquent, le traitement des enfants et des adolescents par la saxagliptine n'est pas recommandé. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2. Onglyza n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 10 ans.

#### Mode d'administration

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

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

## 4.3 Contre-indications

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

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### Général

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

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

### Pancréatite aiguë

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

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

### Insuffisance rénale

Chez les patients ayant un DFG < 45ml/min, la dose recommandée est de 2,5 mg une fois par jour.

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

### Insuffisance hépatique

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

### Utilisation avec des médicaments connus pour entraîner une hypoglycémie

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

### Réactions d'hypersensibilité

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

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

### Troubles cutanés

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

### Pemphigoïde bulleuse

Des cas de pemphigoïde bulleuse postérieurs à la commercialisation et nécessitant une hospitalisation ont été rapportés avec l'utilisation d'inhibiteurs de DPP4, y compris la saxagliptine. Dans les cas signalés, les patients ont généralement répondu à un traitement immunosuppresseur topique ou systémique et à l'arrêt de l'inhibiteur de DPP4. Si un patient développe des cloques ou des érosions en recevant de la saxagliptine et si une pemphigoïde bulleuse est suspectée, ce médicament doit être interrompu et une orientation vers un dermatologue doit être envisagée pour réaliser le diagnostic et apporter le traitement approprié (voir rubrique 4.8).

### Insuffisance cardiaque

L'expérience chez les patients insuffisants cardiaques de classe NYHA III-IV est encore limitée. Dans l'étude SAVOR, une légère augmentation du

taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été observée dans le groupe des patients traités par la saxagliptine comparé au groupe placebo, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie (voir rubrique 5.1). Une analyse complémentaire n'a pas montré d'effet différent en fonction des classes NYHA. La prudence est recommandée lorsqu'Onglyza est utilisé chez des patients qui ont des facteurs de risque connus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, tel qu'un antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale modérée à sévère. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une insuffisance cardiaque et de signaler immédiatement de tels symptômes.

#### Arthralgie

Des cas de douleurs articulaires, pouvant être sévères, ont été rapportés en post-commercialisation pour les inhibiteurs de DPP4 (voir rubrique 4.8). Des patients ont eu un soulagement des symptômes à l'arrêt du traitement et d'autres ont eu une réapparition des symptômes à la reprise du même ou d'un autre inhibiteur de DPP4. La survenue des symptômes à la suite du début du traitement peut être rapide ou peut survenir après des durées de traitement plus longues. Si un patient présente une douleur articulaire sévère, la poursuite du traitement par le médicament doit être évaluée pour chaque cas.

#### Patients immunodéprimés

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

#### Utilisation avec les inducteurs puissants du CYP 3A4

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

#### Lactose

Les comprimés contiennent du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

#### Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

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

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

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

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

L'administration concomitante de la saxagliptine avec la rifampicine, un inducteur puissant de CYP3A4/5, a réduit la  $C_{max}$  et l'ASC de la saxagliptine respectivement de 53 % et de 76 %. L'exposition de son métabolite actif et l'inhibition plasmatique de l'activité DPP4 dans l'intervalle de dose n'étaient pas influencées par la rifampicine (voir rubrique 4.4).

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

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

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

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

### Allaitement

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

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

### Fertilité

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

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

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

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

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

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

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

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

### Liste tabulée des effets indésirables

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

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

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

Classe de système d'organe Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables par traitement				
	Saxagliptine en monothérapie	Saxagliptine avec metformine <sup>1</sup>	Saxagliptine avec un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide)	Saxagliptine avec une thiazolidine-dione	Saxagliptine en ajout à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant
<b>Infections et infestations</b>					
Infections des voies respiratoires supérieures	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Infections des voies urinaires	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Gastroentérites	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Sinusites	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Rhinopharyngites		Fréquent <sup>2</sup>			
<b>Affections du système immunitaire</b>					
Réactions d'hypersensibilité <sup>†‡</sup>	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	
Réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique <sup>†‡</sup>	Rare	Rare	Rare	Rare	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>					
Hypoglycémie			Très fréquent <sup>3</sup>		
Dyslipidémie			Peu fréquent		
Hyper-triglycéridémie			Peu fréquent		
<b>Affections du système nerveux</b>					
Etourdissement	Fréquent				Fréquent
Céphalées	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
<b>Affections gastro-intestinale</b>					
Douleurs abdominales <sup>†</sup>	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Diarrhées <sup>4</sup>	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Dyspepsie		Fréquent			
Flatulence					Fréquent
Gastrites		Fréquent			
Nausées <sup>†</sup>	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Vomissements	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Pancréatite <sup>†</sup>	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	
Constipation <sup>†</sup>	Indéterminée	Indéterminée	Indéterminée	Indéterminée	Indéterminée

<b>Affections de la peau et du tissu sous cutané</b>					
Rash†	Fréquent	Fréquent	Fréquent		
Dermatite†	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	
Prurite†	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	
Urticaire†	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	
Angioedème‡	Rare	Rare	Rare	Rare	
Pemphigoïde bulleux†	Indéterminée	Indéterminée	Indéterminée	Indéterminée	Indéterminée
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>					
Arthralgie*		Peu fréquent			
Myalgie <sup>5</sup>		Fréquent			
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>					
Dysfonctionnement érectile		Peu fréquent			
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>					
Fatigue	Fréquent		Peu fréquent		Fréquent
Oedème périphérique				Fréquent	

<sup>1</sup> Inclut la saxagliptine en ajout à la metformine et en association initiale à la metformine.

<sup>2</sup> Uniquement en association initiale.

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

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

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

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

‡ Voir rubriques 4.3 et 4.4.

\*Des arthralgies ont aussi été rapportées lors de la surveillance post-commercialisation (voir rubrique 4.4).

#### Résultats de l'étude SAVOR

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

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

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

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

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

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

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

### *Hypoglycémie*

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

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

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

### *Investigations*

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

### *Déclaration des effets indésirables suspectés*

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance :

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9 Surdosage

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

#### *Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques*

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

#### *Efficacité et sécurité cliniques*

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

#### *Contrôle glycémique*

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

#### La saxagliptine en monothérapie

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

#### La saxagliptine en ajout à la metformine

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

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

Une étude de 52 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la saxagliptine 5 mg en combinaison avec la metformine (428 patients) en comparaison avec un sulfamide hypoglycémiant (glipizide, 5 mg ajusté quand nécessaire jusqu'à 20 mg, dose moyenne de 15 mg) en combinaison avec la metformine (430 patients) chez 858 patients avec un contrôle inadéquat de la glycémie (HbA1c 6,5 - 10 %) lorsque traités uniquement par la metformine. La dose moyenne de metformine était approximativement de 1 900 mg dans chaque groupe de traitement. Après 52 semaines, les groupes saxagliptine et glipizide présentaient des réductions moyennes d'HbA1c similaires par rapport à la valeur initiale dans l'analyse per protocole (respectivement -0,7 % vs. -0,8 %, HbA1c moyenne de départ de 7,5 % pour les deux groupes). L'analyse en intention de traiter a donné des résultats concordants. La réduction de la glycémie à jeun était légèrement inférieure dans le groupe saxagliptine et il y a eu plus d'arrêt de traitement (3,5 % vs. 1,2 %) suite à un manque d'efficacité évaluée sur le critère de la glycémie à jeun pendant les 24 premières semaines de l'étude. Sous saxagliptine une proportion significativement plus faible de patients ont eu une hypoglycémie, 3 % (19 événements chez 13 sujets) vs. 36,3 % (750 événements chez 156 patients) pour le glipizide. Les patients traités par la saxagliptine présentent une diminution de poids significative par rapport à la valeur initiale comparé à une prise de poids chez les patients sous glipizide (-1,1 versus + 1,1 kg).

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

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

#### La saxagliptine en association à la metformine en traitement initial

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

#### La saxagliptine en ajout à un traitement par glibenclamide

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

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

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

#### La saxagliptine en ajout à un traitement par thiazolidinedione

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

0,9 % à la semaine 76.

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

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

La saxagliptine en ajout à un traitement par la dapagliflozine plus metformine

Une étude randomisée de 24 semaines, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo menée chez des patients atteints de diabète de type 2, a permis de comparer la saxagliptine 5 mg à un placebo comme traitement adjuvant chez les personnes ayant un taux d'HbA1c compris entre 7 et 10,5 % et étant traités avec la dapagliflozine (inhibiteur de SGLT2) et la metformine. Les patients étant parvenus à la fin de la période initiale d'étude de 24 semaines étaient éligibles à la participation à une extension de l'étude contrôlée à long terme sur 28 semaines (52 semaines).

Les personnes traitées avec la saxagliptine en ajout à la dapagliflozine et à la metformine (n = 153) ont présenté des réductions statistiquement significatives (valeur de p < 0,0001) plus importantes de l'HbA1c comparativement au groupe placebo en ajout à la dapagliflozine et à la metformine (n = 162) à 24 semaines (voir tableau 2). L'effet observé sur l'HbA1c à la semaine 24 était maintenu à la semaine 52. Dans cette étude, le profil de sécurité de la saxagliptine en ajout à la dapagliflozine plus metformine pendant la période de traitement à long terme a été comparable à celui observé pendant la période de traitement de 24 semaines, ainsi qu'à celui observé dans l'essai dans lequel la saxagliptine et la dapagliflozine ont été administrées simultanément comme traitement adjuvant aux patients traités par la metformine (décrit ci-dessous).

Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c < 7%

La proportion des patients atteignant un taux d'HbA1c < 7 % à la semaine 24 était plus élevée dans le groupe saxagliptine 5 mg plus dapagliflozine plus metformine, avec 35,3 % des patients (IC à 95 % [28,2 ; 42,4]), que dans le groupe placebo plus dapagliflozine plus metformine, 23,1 % des patients (IC à 95 % [16,9 ; 29,3]). L'effet observé sur l'HbA1c à la semaine 24 était maintenu à la semaine 52.

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

	Taux initiaux moyens d'HbA1c (%)	Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales <sup>2</sup> (%) à la 24 <sup>ème</sup> semaine	Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport au placebo (%) à la 24 <sup>ème</sup> semaine (IC 95%)
<b>ETUDES EN MONOTHERAPIE</b>			
• Etude CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9, -0,4) <sup>3</sup>
• Etude CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (matin)	-0,4 (-0,7, -0,1) <sup>4</sup>
(n=70)	7,9	-0,6 (soir)	-0,4 (-0,6, -0,1) <sup>5</sup>
<b>ETUDES EN AJOUT/ETUDES EN ASSOCIATION INITIALE</b>			
• Etude CV181014: ajout à la metformine (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) <sup>3</sup>
• Etude CV181040: ajout à un SU <sup>1</sup> (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9, -0,6) <sup>3</sup>
• Etude D1680L00006 : ajout à la metformine et à un SU (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9, -0,5) <sup>3</sup>
• Etude CV181013: ajout à la TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8, -0,4) <sup>3</sup>
• Etude CV181039: association initiale à la metformine <sup>6</sup>			
Population totale (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) <sup>7</sup>
Groupe avec valeur initiale d'HbA1c $\geq 10\%$ (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) <sup>8</sup>
• Etude CV181168 : ajout séquentiel à la dapagliflozine + metformine (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5, -0,2) <sup>9</sup>
• Etude CV181057 : en association à l'insuline (+/- metformine)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) <sup>3</sup>
Population générale (n=300)			

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

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

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

<sup>3</sup> p < 0,0001 par rapport au placebo.

<sup>4</sup> p = 0,0059 par rapport au placebo.

<sup>5</sup> p = 0,0157 par rapport au placebo.

<sup>6</sup> Augmentation posologique de la metformine de 500 à 2 000 mg par jour en fonction de la tolérance.

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

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

<sup>9</sup> La variation moyenne du taux d'HbA1c est la différence entre les groupes saxagliptine+dapagliflozine+metformine et dapagliflozine+metformine (p < 0,0001).

La saxagliptine et la dapagliflozine en ajout au traitement à la metformine

Un total de 534 patients adultes atteints de diabète de type 2 présentant un contrôle inadéquat de la glycémie avec la metformine seule (HbA1c 8 - 12 %) ont participé à cette étude de 24 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée avec comparateur actif dans le but de comparer l'association de la saxagliptine et de la dapagliflozine en ajout simultané à la metformine, par rapport à la saxagliptine ou à la dapagliflozine ajoutée à la metformine. Les patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes de traitement en double aveugle afin de recevoir la saxagliptine 5 mg et la dapagliflozine 10 mg, ajoutées à la metformine, la saxagliptine 5 mg et le placebo ajoutés à la metformine ou la dapagliflozine 10 mg et le placebo, ajoutés à la metformine.

À 24 semaines, le groupe saxagliptine et dapagliflozine a atteint des réductions significativement plus importantes de l'HbA1c que le groupe saxagliptine ou le groupe dapagliflozine (voir tableau 3).

**Tableau 3 Taux d'HbA1c à la semaine 24 dans une étude contrôlée avec comparateur actif ayant pour objectif de comparer l'association de saxagliptine et dapagliflozine ajoutée simultanément à la metformine avec la saxagliptine ou la dapagliflozine ajoutée à la metformine**

Paramètre d'efficacité	Saxagliptine 5 mg + dapagliflozine 10 mg + metformine N=179 <sup>2</sup>	Saxagliptine 5 mg + metformine N=176 <sup>2</sup>	Dapagliflozine 10 mg + metformine N=179 <sup>2</sup>
<b>HbA1c (%) à la semaine 24<sup>1</sup></b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,93	9,03	8,87
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée <sup>3</sup> ) (Intervalle de confiance [IC] à 95%)	-1,47 (-1,62 ; -1,31)	-0,88 (-1,03 ; -0,72)	-1,20 (-1,35 ; -1,04)
Différence par rapport à la saxagliptine + metformine (moyenne ajustée <sup>3</sup> ) (IC 95%)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81 ; -0,37)	-	-
Différence par rapport à la dapagliflozine + metformine (moyenne ajustée <sup>3</sup> ) (IC 95%)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48 ; -0,05)	-	-

<sup>1</sup> LRM=Analyse de mesures répétées en longitudinale (en utilisant les valeurs avant le traitement de secours).

<sup>2</sup> Patients randomisés et traités avec une valeur initiale et avec au moins une valeur ultérieure de mesure d'efficacité.

<sup>3</sup> Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale.

<sup>4</sup> Valeur de  $p < 0,0001$ .

<sup>5</sup> Valeur de  $p = 0,0166$ .

#### Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c < 7%

Dans le groupe traité avec l'association saxagliptine et dapagliflozine, 41,4 % (IC à 95 % [34,5 ; 48,2]) des patients ont atteint des taux d'HbA1c inférieurs à 7 % par rapport à 18,3 % (IC à 95 % [13,0 ; 23,5]) des patients dans le groupe saxagliptine et 22,2 % (IC à 95 % [16,1 ; 28,3]) des patients du groupe dapagliflozine.

#### Patients avec une insuffisance rénale

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

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

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

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

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

Aucun bénéfice n'a été observé sur les MACE ou sur la mortalité toute cause.

**Tableau 4 : Critères d'évaluation clinique principaux et secondaires par groupe de traitement dans l'étude SAVOR\***

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

\* Population en intention de traiter.

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

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

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

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

¶ La signification n'a pas été testée.

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

Un autre critère secondaire, la mortalité toute cause, est survenu à une fréquence de 5,1 % dans le groupe de la saxagliptine et de 4,6 % dans le groupe placebo (voir Tableau 4). La mortalité CV était équilibrée entre les groupes de traitement. Il y avait un déséquilibre numérique pour la mortalité non-CV, avec plus d'événements sous saxagliptine (1,8 %) que sous placebo (1,4 %) [ $HR=1,27$  ; (IC à 95 % : 1,00 ; 1,62) ;  $p=0,051$ ].

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

#### Population pédiatrique

Dans une étude pédiatrique, des patients âgés de 10 à moins de 18 ans atteints d'un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé ont été randomisés pour recevoir de la saxagliptine (88 patients) ou un placebo (76 patients) en complément de la metformine, de l'insuline ou d'une association de metformine et d'insuline. Dans cette étude clinique randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée de 26 semaines, avec une extension de sécurité de 26 semaines, les patients ont reçu 2,5 mg de saxagliptine (avec une augmentation potentielle de la dose à 5 mg) ou un placebo une fois par jour après une période de préparation. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la variation du taux d'HbA1c entre le début et 26 semaines de traitement. La différence entre le traitement et le placebo n'était pas statistiquement significative [-0,44 % (IC à 95 % : -0,93 ; 0,05)]. Le profil de sécurité était similaire à celui observé dans la population adulte traitée par la saxagliptine.

#### Sujets âgés

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

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

seuil de l'HbA1c de 7,0 %. Une proportion inférieure de patients dans le groupe de la saxagliptine (1,1 %) a présenté un événement hypoglycémique confirmé ou sévère par rapport au groupe du glimépiride (15,3 %).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

### Absorption

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

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

### Interaction avec les aliments

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

### Distribution

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

### Biotransformation

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

### Élimination

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

### Linéarité

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

### Populations particulières

#### Insuffisance rénale

Une étude en ouvert portant sur une seule dose a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique de la saxagliptine (dose orale de 10 mg) chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale chronique, en comparaison avec des sujets ayant une fonction rénale normale. L'étude a inclus des patients ayant une insuffisance rénale définie par la clairance de la créatinine comme une insuffisance rénale légère (approximativement  $DFG \geq 45$  à  $< 90$  ml/min), modérée (approximativement  $DFG \geq 30$  à  $< 45$  ml/min) ou sévère (approximativement  $DFG < 30$  ml/min), ainsi que des patients ayant une insuffisance rénale terminale requérant une hémodialyse.

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

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Patients âgés (≥ 65 ans)*

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

#### *Population pédiatrique*

La pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite chez les patients pédiatriques âgés de 10 à moins de 18 ans atteints de diabète de type 2 était similaire à celle observée chez les adultes atteints de diabète de type 2.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

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

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

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

## 6.1 Liste des excipients

### Noyau du comprimé

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

### Pelliculage

#### *Onglyza 2,5 mg comprimés pelliculés*

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

#### *Onglyza 5 mg comprimés pelliculés*

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

### Encre d'impression

Shellac  
Laque aluminium indigo carmin (E132).

## 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

## 6.3 Durée de conservation

3 ans.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de condition particulière de conservation.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette alu/alu.

### Onglyza 2,5 mg, comprimés pelliculés

Boîtes de 14, 28 et 98 comprimés pelliculés dans des plaquettes non pré-découpées calendaires.  
Boîtes de 30x1 et 90x1 comprimés pelliculés dans des plaquettes pré-découpées unidoses.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Onglyza 5 mg, comprimés pelliculés

Boîtes de 14, 28, 56 et 98 comprimés pelliculés dans des plaquettes non pré-découpées.  
Boîtes de 14, 28, 56 et 98 comprimés pelliculés dans des plaquettes non pré-découpées calendaires.  
Boîtes de 30x1 et 90x1 comprimés pelliculés dans des plaquettes pré-découpées unidoses.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

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

### Onglyza 2,5 mg, comprimés pelliculés

EU/1/09/545/011 14 comprimés pelliculés (plaquette calendaire)  
EU/1/09/545/012 28 comprimés pelliculés (plaquette calendaire)  
EU/1/09/545/013 98 comprimés pelliculés (plaquette calendaire)  
EU/1/09/545/014 30x1 (unidoses) comprimés pelliculés  
EU/1/09/545/015 90x1 (unidoses) comprimés pelliculés

### Onglyza 5 mg, comprimés pelliculés

EU/1/09/545/001 14 comprimés pelliculés  
EU/1/09/545/002 28 comprimés pelliculés  
EU/1/09/545/003 56 comprimés pelliculés  
EU/1/09/545/004 98 comprimés pelliculés  
EU/1/09/545/005 14 comprimés pelliculés (plaquette calendaire)  
EU/1/09/545/006 28 comprimés pelliculés (plaquette calendaire)  
EU/1/09/545/007 56 comprimés pelliculés (plaquette calendaire)  
EU/1/09/545/008 98 comprimés pelliculés (plaquette calendaire)  
EU/1/09/545/009 30x1 (unidoses) comprimés pelliculés  
EU/1/09/545/010 90x1 (unidoses) comprimés pelliculés

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

Date de première autorisation : 1<sup>er</sup> octobre 2009  
Date de dernier renouvellement : 18 juillet 2014

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04/2024

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