Onglyza

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onglyza 2,5 mg, filmomhulde tabletten
Onglyza 5 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Onglyza 2,5 mg, filmomhulde tabletten
Iedere tablet bevat 2,5 mg saxagliptine (als hydrochloride).

Onglyza 5 mg, filmomhulde tabletten
Iedere tablet bevat 5 mg saxagliptine (als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect
Iedere tablet bevat 99 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Onglyza 2,5 mg, filmomhulde tabletten
Onglyza 2,5 mg tabletten zijn vaalgele tot lichtgele, biconvexe, ronde, filmomhulde tabletten, met hierop in blauwe inkt aan de ene kant “2.5” en aan de andere kant “4214” gedrukt.

Onglyza 5 mg, filmomhulde tabletten
Onglyza 5 mg tabletten zijn roze, biconvexe, ronde, filmomhulde tabletten, met hierop in blauwe inkt aan de ene kant een “5” en aan de andere kant “4215” gedrukt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Onglyza is geïndiceerd bij volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2 als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging om de bloedglucoseregulatie te verbeteren:

- als monotherapie indien metformine niet geschikt is vanwege onverdraagbaarheid of contra-indicaties.

- in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes, met inbegrip van insuline, wanneer deze geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geven (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1 voor beschikbare data aangaande de verschillende combinaties).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering van Onglyza is 5 mg eenmaal daags. Wanneer Onglyza wordt gebruikt in combinatie met insuline of een sulfonylureumderivaat kan een lagere dosering insuline of sulfonylureumderivaat nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verkleinen (zie rubriek 4.4).

De veiligheid en werkzaamheid van saxagliptine zijn niet vastgesteld in orale triple-therapie in combinatie met metformine en een thiazolidinedion.

Speciale populaties
Ouderen (≥ 65 jaar)
Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen alleen gebaseerd op leeftijd. (zie ook rubrieken 5.1 en 5.2).

Nierfunctiestoornissen
Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met milde nierfunctiestoornissen of voor patiënten met matige nierfunctiestoornissen met GFR ≥ 45 ml/min.

Bij patiënten met matige nierfunctiestoornissen met GFR < 45 ml/min en bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen dient de dosering te worden gereduceerd tot 2,5 mg eenmaal daags.

Het gebruik van Onglyza wordt niet aanbevolen bij patiënten met end-stage nierfalen (ESRD) waarbij hemodialyse is vereist (zie rubriek 4.4).

Omdat op basis van de nierfunctie de dosering moet worden beperkt tot 2,5 mg, wordt geadviseerd om voor aanvang van de therapie de nierfunctie te beoordelen. Hierna dient de nierfunctie, als onderdeel van routinematige zorg, periodiek te worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornissen
Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met milde of matige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2). Saxagliptine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met matige leverfunctiestoornissen en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
De werkzaamheid van Onglyza bij kinderen in de leeftijd van 10 tot 18 jaar is nog niet vastgesteld. Daarom wordt behandeling van kinderen en adolescenten met saxagliptine niet aanbevolen. De huidige beschikbare gegevens worden in rubriek 5.1 en 5.2 beschreven. Onglyza is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 10 jaar.

Wijze van toediening

De tabletten kunnen tijdens de maaltijd of tussen maaltijden door op elk moment van de dag worden ingenomen. De tabletten mogen niet worden gebroken of gedeeld.

Een vergeten dosis moet worden ingenomen zodra de patiënt eraan denkt. Een dubbele dosis mag niet op dezelfde dag worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid (waaronder anafylactische reactie, anafylactische shock en angio-oedeem) na gebruik van een dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)-remmer (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Onglyza mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus type 1 of bij de behandeling van diabetische ketoacidose.

Onglyza is geen substituut voor insuline bij insulinebehoevende patiënten.

Acute pancreatitis

Het gebruik van DPP-4-remmers wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over het kenmerkende symptoom van acute pancreatitis: aanhoudende, ernstige abdominale pijn. Als er een vermoeden van pancreatitis is, dient het gebruik van Onglyza gestaakt te worden. Als een acute pancreatitis wordt vastgesteld, dient de behandeling met Onglyza niet hervat te worden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een geschiedenis van pancreatitis.

Sinds saxagliptine op de markt is, zijn er spontane meldingen van acute pancreatitis als bijwerking.

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met GFR < 45 ml/min is de aanbevolen dosering 2,5 mg eenmaal daags. Saxagliptine wordt niet aangeraden voor gebruik bij patiënten met end-stage nierfalen (ESRD) waarbij nierdialyse is vereist. Het wordt geadviseerd om voor aanvang van de behandeling met Onglyza de nierfunctie te beoordelen. Hierna dient de nierfunctie, als onderdeel van routinematige zorg, periodiek te worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Leverfunctiestoornissen

Saxagliptine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met matige leverfunctiestoornissen en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

Gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze hypoglykemie veroorzaken

Van sulfonylureumderivaten en insuline is bekend dat deze hypoglykemie veroorzaken. Daarom kan een lagere dosering van het sulfonylureumderivaat of de insuline nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verminderen wanneer dit gebruikt wordt in combinatie met Onglyza.

Overgevoeligheidsreacties

Onglyza mag niet worden toegediend aan patiënten die een ernstige overgevoeligheidsreactie hebben gehad op een dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmer (zie rubriek 4.3).

Er zijn postmarketingmeldingen (inclusief spontane meldingen en meldingen tijdens klinische studies) van ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reactie, anafylactische shock en angio-oedeem, bij het gebruik van saxagliptine. Wanneer een ernstige overgevoeligheidsreactie op saxagliptine wordt vermoed, dient het gebruik van Onglyza te worden gestopt. Andere mogelijke oorzaken moeten worden onderzocht en er dient een alternatieve diabetesbehandeling te worden ingezet (zie rubriek 4.8).

Huidafwijkingen

Er zijn meldingen gedaan van zweren en necrose van de huid op extremiteiten van apen tijdens niet-klinische, toxicologische studies (zie rubriek 5.3). Huidlaesies zijn niet in verhoogde mate waargenomen in klinische studies. Postmarketingmeldingen van huiduitslag zijn bekend voor de klasse van DPP-4-remmers. Huiduitslag is ook bekend als een bijwerking van Onglyza (zie rubriek 4.8). Daarom wordt in overeenstemming met de standaard zorg voor diabetespatiënten aangeraden de huid te controleren op huidaandoeningen zoals blaarvorming, ulceratie of uitslag.

Bulleus pemfigoïd

Postmarketinggevallen van bulleus pemfigoïd waarvoor hospitalisatie nodig was, zijn gemeld bij het gebruik van DPP-4-remmers waaronder saxagliptine. Bij gemelde gevallen, reageerden patiënten over het algemeen op topicale of systemische immunosuppressieve behandeling en stopzetting van de behandeling met de DPP-4-remmer. Als een patiënt blaren of erosies ontwikkelt tijdens een behandeling met saxagliptine en bulleus pemfigoïd wordt vermoed, dient behandeling met dit geneesmiddel onderbroken te worden en dient verwijzing naar een dermatoloog overwogen te worden voor diagnose en passende behandeling (zie rubriek 4.8).

Hartfalen

Ervaring bij NYHA-klasse III-IV is nog beperkt. In de SAVOR-studie werd een kleine toename waargenomen in ziekenhuisopnames ten gevolge van hartfalen bij patiënten die werden behandeld met saxagliptine ten opzichte van placebo, hoewel een causaal verband niet is vastgesteld (zie rubriek 5.1). Aanvullende analyse wees niet op een onderscheidend effect tussen de NYHA- klassen. Voorzichtigheid is geboden als Onglyza wordt gebruikt bij patiënten met bekende risicofactoren voor ziekenhuisopname wegens hartfalen, zoals een voorgeschiedenis van hartfalen of matige tot ernstige nierfunctiestoornissen. Patiënten moeten bekend gemaakt worden met de karakteristieke symptomen van hartfalen en moet geadviseerd worden om zulke symptomen direct te melden.

Artralgie

Er is gewrichtspijn, die ernstig kan zijn, gemeld in postmarketingverslagen voor DPP-4-remmers (zie rubriek 4.8). Na stoppen van de medicatie ervoeren patiënten verlichting van de symptomen en bij sommigen traden de symptomen weer op als dezelfde of een andere DPP-4-remmer opnieuw werd gebruikt. De symptomen kunnen snel na het begin van de geneesmiddeltherapie optreden of na langere periodes van behandeling. Als een patiënt ernstige gewrichtspijn krijgt, moet het voortzetten van de behandeling individueel beoordeeld worden.

Patiënten met verlaagde immunocompetentie

In het klinische onderzoeksprogramma van Onglyza is geen onderzoek gedaan bij patiënten met verlaagde immunocompetentie, zoals patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan, of patiënten bij wie AIDS is gediagnosticeerd. Daarom is het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van saxagliptine bij deze patiënten niet vastgesteld.

Gebruik met krachtige CYP3A4-inductoren

Gebruik van CYP3A4-inductoren zoals carbamazepine, dexamethason, fenobarbital, fenytoïne en rifampicine kan het verlagende effect op het bloedglucose van Onglyza verminderen (zie rubriek 4.5).

Lactose

De tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke galactose intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hieronder beschreven klinische gegevens duiden erop dat het risico op klinisch belangrijke interacties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen laag is.

Het metabolisme van saxagliptine verloopt voornamelijk via cytochroom-P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

De gelijktijdige toediening van saxagliptine en geneesmiddelen die CYP3A4/5 induceren (zoals carbamazepine, dexamethason, fenobarbital en fenytoïne) is, met uitzondering van rifampicine, niet onderzocht en kan resulteren in een verlaagde plasmaconcentratie van saxagliptine en een verhoogde concentratie van haar belangrijkste metaboliet. De bloedglucoseregulatie dient zorgvuldig te worden gecontroleerd als saxagliptine gelijktijdig wordt gebruikt met een krachtige CYP3A4/5-inductor.

Gelijktijdige toediening van saxagliptine en de matige CYP3A4/5-remmer diltiazem verhoogde de C_{max} en AUC van saxagliptine met respectievelijk 63% en 2,1 maal en de bijbehorende waarden van de actieve metaboliet namen af met respectievelijk 44% en 34%.

Gelijktijdige toediening van saxagliptine en de krachtige CYP3A4/5-remmer ketoconazol verhoogde de C_{max} en AUC van saxagliptine met respectievelijk 62% en 2,5 maal en de bijbehorende waarden van de actieve metaboliet namen af met respectievelijk 95% en 88%.

Gelijktijdige toediening van saxagliptine en de krachtige CYP3A4/5-inductor rifampicine verlaagde de C_{max} en AUC van saxagliptine met respectievelijk 53% en 76%. De blootstelling aan de actieve metaboliet en remming van de DPP-4-plasma-activiteit tijdens een doseringsinterval werden niet beïnvloed door rifampicine (zie rubriek 4.4).

Tijdens *in vitro* studies remden saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet noch het CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A4, en induceerden evenmin CYP1A2, 2B6, 2C9 of 3A4. In studies uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers werd de farmacokinetiek van saxagliptine, noch van haar belangrijkste metaboliet, wezenlijk veranderd door metformine, glibenclamide, pioglitazon, digoxine, simvastatine, omeprazol, antacida, of famotidine. Bovendien veranderde saxagliptine niet wezenlijk de farmacokinetiek van metformine, glibenclamide, pioglitazon, digoxine, simvastatine, de werkzame componenten van een oraal combinatie-anticonceptivum (ethinylestradiol en norgestimaat), diltiazem of ketoconazol.

Het effect van roken, dieet, kruidenpreparaten en alcoholgebruik op de farmacokinetiek van saxagliptine zijn niet specifiek onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van saxagliptine is niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit bij hoge doses gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Onglyza dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of saxagliptine wordt uitgescheiden in menselijke moedermelk. In experimenteel onderzoek bij dieren is uitscheiding van saxagliptine en/of metabolieten in moedermelk aangetoond. Een risico voor het zogende kind kan niet worden uitgesloten. Daarom dient te worden gekozen om óf het geven van borstvoeding te staken óf de behandeling te staken, daarbij rekening houdend met het belang van borstvoeding voor het kind en het belang van behandeling voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Het effect van saxagliptine op de vruchtbaarheid van de mens is niet onderzocht. Bij mannetjes- en vrouwtjes-ratten werd een effect op de vruchtbaarheid waargenomen bij hoge doseringen, met duidelijke tekenen van toxiciteit (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Onglyza heeft naar verwachting een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient men er rekening mee te houden dat duizeligheid is gemeld tijdens klinische studies met saxagliptine. Verder dienen patiënten te worden gewezen op het risico van hypoglykemie wanneer Onglyza wordt gebruikt in combinatie met andere orale antidiabetica waarvan bekend is dat ze hypoglykemie veroorzaken (bijvoorbeeld insuline, sulfonylureumderivaten).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen tijdens placebogecontroleerde klinische studies, gerapporteerd bij ≥ 5% van de patiënten die werden behandeld met Onglyza 5 mg en vaker dan bij patiënten die werden behandeld met placebo, zijn: luchtweginfectie (7,7%), urineweginfectie (6,8%) en hoofdpijn (6,5%).

Er zijn 4.148 patiënten met diabetes type 2, waaronder 3.021 patiënten die zijn behandeld met Onglyza, gerandomiseerd in zes dubbelblinde, gecontroleerde klinische veiligheids- en werkzaamheidsstudies om het effect van saxagliptine op de bloedglucoseregulatie te evalueren. In gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde klinische studies (inclusief ervaring opgedaan tijdens de ontwikkeling en postmarketing) werden meer dan 17.000 patiënten met diabetes type 2 behandeld met Onglyza.

In een gepoolde analyse van 1.681 patiënten met diabetes type 2, inclusief 882 patiënten die werden behandeld met Onglyza 5 mg, gerandomiseerd in vijf dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische veiligheids- en werkzaamheidsstudies om het effect van saxagliptine op de bloedglucoseregulatie te evalueren, was de totale incidentie van bijwerkingen bij patiënten die met saxagliptine 5 mg werden behandeld vergelijkbaar met placebo. Het staken van de behandeling als gevolg van bijwerkingen vond vaker plaats bij patiënten die saxagliptine 5 mg kregen toegediend in vergelijking met placebo (3,3% vergeleken met 1,8%).

Bijwerkingen, weergegeven in tabelvorm

De bijwerkingen die gerapporteerd werden bij ≥ 5% van de patiënten die behandeld werden met saxagliptine 5 mg en die vaker voorkomen dan bij patiënten die behandeld werden met placebo of die werden gerapporteerd bij ≥ 2% van de patiënten die werden behandeld met saxagliptine 5 mg en ≥ 1% vaker in vergelijking met placebo tijdens de gepoolde analyse van vijf studies naar de glucoseregulatie, plus een aanvullende actief-gecontroleerde studie met de initiële combinatie met metformine, worden vermeld in tabel 1.

De bijwerkingen zijn gerangschikt op systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, <1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Frequentie van bijwerkingen per systeem/orgaanklasse uit klinische studies en postmarketingervaring

Systeem/orgaanklasse Bijwerking	**Frequentie van bijwerkingen per behandelregime**				
	Saxagliptine monotherapie	**Saxagliptine met metformine[1]**	**Saxagliptine met een sulfonylureumderivaat (glibenclamide)**	**Saxagliptine met een thia-zolidinedion**	**Saxagliptine als add-on bij metformine plus een sulfonyl-ureumderivaat**
Infecties en parasitaire aandoeningen					
Bovenste luchtweginfectie	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak	
Urineweginfectie	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak	
Gastro-enteritis	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak	
Sinusitis	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak	
Nasofaryngitis		Vaak[2]			
Immuunsysteem aandoeningen					
Overgevoeligheidsreacties †‡	Soms	Soms	Soms	Soms	
Anafylactische reacties inclusief anafylactische shock †‡	Zelden	Zelden	Zelden	Zelden	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen					
Hypoglykemie			Zeer vaak[3]		
Dyslipidemie			Soms		
Hypertriglyceridemie			Soms		
Zenuwstelsel-aandoeningen					
Duizeligheid	Vaak				Vaak
Hoofdpijn	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak	
Maagdarmstelsel-aandoeningen					
Abdominale pijn†	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak	
Diarree[4]	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak	
Dyspepsie		Vaak			
Flatulentie					Vaak
Gastritis		Vaak			
Misselijkheid†	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak	
Braken	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak	
Pancreatitis†	Soms	Soms	Soms	Soms	
Constipatie†	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
Huid- en onderhuid-aandoeningen					
Huiduitslag†	Vaak	Vaak	Vaak		

Dermatitis†	Soms	Soms	Soms	Soms	
Pruritus†	Soms	Soms	Soms	Soms	
Urticaria†	Soms	Soms	Soms	Soms	
Angio-oedeem†‡	Zelden	Zelden	Zelden	Zelden	
Bulleus pemfigoïd†	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen					
Artralgie*		Soms			
Myalgie[5]		Vaak			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					
Erectiele disfunctie		Soms			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen					
Vermoeidheid	Vaak		Soms		Vaak
Perifeer oedeem				Vaak	

[1] Met inbegrip van saxagliptine als add-on combinatietherapie met metformine en initiële combinatietherapie met metformine
[2] Alleen in de initiële combinatietherapie
[3] Er was geen statistisch significant verschil vergeleken met placebo. De incidentie van bevestigde hypoglykemieën was 'soms' voor Onglyza 5 mg (0,8%) en placebo (0,7%).
[4] De incidentie van diarree was 4,1% (36/882) in de saxagliptine 5mg groep en 6,1% (49/799) in de placebogroep.
[5] Als initiële combinatietherapie met metformine werd myalgie gerapporteerd als 'soms'.
† Bijwerkingen werden geïdentificeerd door postmarketingsurveillance
‡ Zie rubrieken 4.3 en 4.4
* Ook gemeld tijdens postmarketingsurveillance (zie rubriek 4.4).

Resultaten uit de SAVOR-studie

In de SAVOR-studie werden 8.240 patiënten behandeld met Onglyza 5 mg of 2,5 mg eenmaal daags en 8.173 patiënten met placebo. De totale incidentie van bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met Onglyza was in deze studie vergelijkbaar met placebo (respectievelijk 72,5% versus 72,2%).

De incidentie van gevallen van bevestigde pancreatitis was 0,3%, zowel bij patiënten die met Onglyza werden behandeld als bij patiënten die behandeld werden met placebo in de intent-to-treat populatie.

De incidentie van overgevoeligheidsreacties was 1,1%, zowel bij patiënten die met Onglyza werden behandeld als bij patiënten die met placebo behandeld werden.

De totale incidentie van gerapporteerde hypoglykemie (genoteerd in patiëntendagboeken) was 17,1% bij proefpersonen die met Onglyza werden behandeld en 14,8% bij patiënten die werden behandeld met placebo. Het percentage proefpersonen met gerapporteerde ernstige gevallen van hypoglykemie (gedefinieerd als een voorval waarbij assistentie van een andere persoon nodig was) tijdens de behandeling was groter in de saxagliptinegroep dan in de placebogroep (respectievelijk 2,1% en 1,6%). Het verhoogde risico op totale hypoglykemie en ernstige hypoglykemie dat werd waargenomen in de saxagliptine-behandelgroep trad voornamelijk op bij proefpersonen die werden behandeld met SU bij aanvang en niet bij proefpersonen die werden behandeld met insuline of metformine- monotherapie bij aanvang. Het verhoogde risico op totale hypoglykemie en ernstige hypoglykemie werd voornamelijk waargenomen bij patiënten met A1C < 7% bij aanvang.

Een verminderd aantal lymfocyten werd gerapporteerd bij 0,5% van de patiënten behandeld met Onglyza en bij 0,4% van de met placebo behandelde patiënten.

Ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen vond vaker plaats in de saxagliptinegroep (3,5%) ten opzichte van de placebogroep (2,8%), met nominale statistische significantie in het voordeel van placebo (HR = 1,27; 95% BI: 1,07; 1,51); P = 0,007. Zie ook rubriek 5.1.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypoglykemie
Bijwerkingen van hypoglykemie zijn gebaseerd op alle meldingen van hypoglykemie; een meting van het glucosegehalte werd niet vereist.

Bij gebruik als add-on combinatietherapie met metformine plus een sulfonylureumderivaat was de totale incidentie van gerapporteerde hypoglykemie 10,1% voor Onglyza 5 mg en 6,3% voor placebo.

Bij gebruik als add-on combinatietherapie met insuline (met of zonder metformine) was de totale incidentie van gerapporteerde hypoglykemie 18,4% voor Onglyza 5 mg en 19,9% voor placebo.

Laboratoriumonderzoeken
De incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan laboratoriumuitslagen was, over verschillende klinische studies gezien, vergelijkbaar voor patiënten die behandeld werden met saxagliptine 5 mg en patiënten die behandeld werden met placebo. Een kleine verlaging van het absolute aantal lymfocyten is waargenomen. Ten opzichte van het gemiddelde absolute aantal lymfocyten bij aanvang van ongeveer 2.200 cellen/µl is een gemiddelde verlaging van ongeveer 100 cellen/µl waargenomen in vergelijking met placebo in de placebo-gecontroleerde gepoolde analyse. De gemiddelde absolute aantallen lymfocyten bleven stabiel bij dagelijkse dosering gedurende maximaal 102 weken. De afnames van het aantal lymfocyten werden niet in verband gebracht met klinisch relevante bijwerkingen. De klinische significantie van deze afname in het aantal lymfocyten ten opzichte van placebo is niet bekend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Onglyza had geen klinisch effect van betekenis op het QTc-interval of de hartslag bij orale doseringen tot 400 mg per dag gedurende 2 weken (80 maal de aanbevolen dosering). In het geval van een overdosering moet de juiste ondersteunende behandeling worden gestart afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt. Saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet kunnen door hemodialyse worden verwijderd (23% van de dosis gedurende 4 uur).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-diabetica. Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmers, ATC-code: A10BH03.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Saxagliptine is een zeer krachtige (Ki: 1,3 nM), selectieve, reversibele, competitieve, DPP-4-remmer. Bij patiënten met diabetes type 2 leidde toediening van saxagliptine tot een remming van de DPP-4-enzymactiviteit gedurende een periode van 24 uur. Na een orale glucose-inname resulteerde deze DPP-4-remming in 2- tot 3-voudige verhoging van de circulerende spiegels van actieve incretine- hormonen, waaronder glucagonachtige peptide-1 (GLP-1) en glucose-afhankelijke insulinotrope polypeptide (GIP). Daarnaast zorgde de DPP-4-remming voor verlaagde glucagon-concentraties, en verhoogde glucose-afhankelijke bèta-celgevoeligheid, die resulteerden in hogere insuline- en C-peptide-concentraties. De toename van insuline vanuit bèta-cellen van de pancreas en de verlaging van glucagon vanuit alfa-cellen van de pancreas werden geassocieerd met lagere nuchtere glucoseconcentraties en verminderde glucose-afwijkingen na een orale glucose-inname of een maaltijd. Saxagliptine verbetert de bloedglucoseregulatie door verlaging van de nuchtere en postprandiale glucoseconcentraties bij patiënten met diabetes type 2.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde klinische studies (inclusief ervaring opgedaan tijdens de ontwikkeling en postmarketing) werden meer dan 17.000 patiënten met diabetes type 2 behandeld met Onglyza.

Glucoseregulatie
In totaal werden 4.148 patiënten met diabetes type 2, waaronder 3.021 patiënten die met saxagliptine werden behandeld, gerandomiseerd in 6 dubbelblinde, gecontroleerde klinische veiligheids- en werkzaamheidsstudies die werden uitgevoerd om de effecten van saxagliptine op de bloedglucoseregulatie te evalueren. Behandeling met 5 mg saxagliptine eenmaal daags in monotherapie, en ook in combinaties met metformine (initiële combinatietherapie of add-on combinatietherapie), een sulfonylureumderivaat of een thiazolidinedion, resulteerde in klinisch relevante en statistisch significante verbeteringen van hemoglobine-A1c (HbA1c), nuchter plasmaglucose (fasting plasma glucose, FPG) en postprandiale glucose (PPG) in vergelijking met placebo (zie Tabel 2). Daarnaast was er geen duidelijke verandering van het lichaamsgewicht geassocieerd met saxagliptine. Verlagingen van HbA1c werden waargenomen bij subgroepen waaronder geslacht, leeftijd, ras, en de baseline-bodymass index (BMI), en hogere baseline-HbA1c werd geassocieerd met een grotere gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline met saxagliptine.

Saxagliptine als monotherapie

Twee dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies met een duur van 24 weken werden uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van saxagliptine-monotherapie te onderzoeken bij patiënten met diabetes type 2. In beide studies liet eenmaal daagse behandeling met saxagliptine significante verbeteringen van HbA1c zien (zie tabel 2). De uitkomsten van deze studies werden bevestigd door twee daaropvolgende 24 weken durende regionale (Aziatische) monotherapie-studies, waarin saxagliptine 5 mg vergeleken werd met placebo.

Saxagliptine als add-on combinatietherapie met metformine
Een placebogecontroleerde studie met een duur van 24 weken als add-on combinatietherapie met metformine werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van saxagliptine in combinatie met metformine te onderzoeken bij patiënten met inadequate bloedglucoseregulatie (HbA1c 7-10%) op metformine alleen. Saxagliptine (n=186) liet significante verbeteringen zien van HbA1c, FPG en PPG in vergelijking met placebo (n=175). De verbetering van HbA1c, PPG en FPG na behandeling met 5 mg saxagliptine plus metformine hield aan tot week 102. De HbA1c-verandering met saxagliptine 5 mg plus metformine (n=31) vergeleken met placebo plus metformine (n=15) was –0,8% in week 102.

Saxagliptine als add-on combinatietherapie met metformine versus SU add-on combinatietherapie met metformine
Een 52 weken durende studie werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid te onderzoeken van saxagliptine 5 mg in combinatie met metformine (428 patiënten) ten opzichte van een sulfonylureum (glipizide, 5 mg, afhankelijk van de behoefte opgetitreerd naar 20 mg, gemiddelde dosering 15 mg) in combinatie met metformine (430 patiënten), bij 858 patiënten die onvoldoende gereguleerd waren (HbA1c 6,5 - 10%) met alleen metformine. In iedere behandelgroep was de gemiddelde dosis metformine circa 1900 mg. Na 52 weken werden vergelijkbare waarden gevonden in de saxagliptine- en glipizidegroep voor de gemiddelde dalingen van HbA1c ten opzichte van de uitgangswaarde, geanalyseerd volgens protocol (-0,7% vs. -0.8% respectievelijk, gemiddelde baseline-HbA1c van 7,5% voor beide groepen). De intent-to-treat -analyse leverde consistente resultaten op. De afname van FPG was iets kleiner voor de saxagliptinegroep en er waren meer uitvallers (3.5% vs. 1.2%) als gevolg van een gebrek aan werkzaamheid gebaseerd op FPG-criteria gedurende de eerste 24 weken van de studie. In de saxagliptinegroep werd ook een significant lager aantal patiënten met een hypoglykemie waargenomen: 3% (19 voorvallen bij 13 patiënten) versus 36,3% (750 voorvallen bij 156 patiënten) voor glipizide. Patiënten die werden behandeld met saxagliptine lieten een significante afname zien in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde, tegenover een gewichtstoename bij patiënten die glipizide kregen (-1,1 versus + 1,1 kg).

Saxagliptine add-on combinatietherapie met metformine versus sitagliptine add-on combinatie-therapie met metformine
Een 18 weken durende studie werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid te onderzoeken van saxagliptine 5 mg in combinatie met metformine (403 patiënten) ten opzichte van sitagliptine 100 mg in combinatie met metformine (398 patiënten), bij 801 patiënten die onvoldoende gereguleerd waren met alleen metformine. Na 18 weken werden vergelijkbare waarden gevonden voor saxagliptine en sitagliptine voor de gemiddelde dalingen van HbA1c ten opzichte van de uitgangswaarde, zowel geanalyseerd volgens protocol als met een volledige analyse. De afnames van HbA1c, geanalyseerd volgens protocol, waren bij saxagliptine en sitagliptin respectievelijk -0.5% (gemiddelde en mediaan) en -0,6% (gemiddelde en mediaan), ten opzichte van de uitgangswaarde. Bij de volledige analyse, ter bevestiging, waren de gemiddelde afnames -0,4% en -0,6% voor respectievelijk saxagliptine en sitagliptin, met mediane afnames van -0,5% voor beide groepen.

Saxagliptine in combinatie met metformine als initiële therapie
Een 24 weken durende studie werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid te onderzoeken van saxagliptine 5 mg in combinatie met metformine als initiële combinatietherapie bij voorheen onbehandelde patiënten met een inadequate bloedglucoseregulatie (HbA1c 8-12%). De initiële combinatietherapie met saxagliptine 5 mg plus metformine (n=306) gaf significante verbeteringen van HbA1c, FPG en PPG in vergelijking met alleen saxagliptine (n=317) of metformine (n=313) als initiële therapie. Verlagingen van HbA1c vanaf baseline tot week 24 werden gezien in alle onderzochte subgroepen ingedeeld op baseline HbA1c, met sterkere verlagingen bij patiënten met een baseline HbA1c ≥ 10% (zie Tabel 2). De verbetering van HbA1c, PPG en FPG na initiële behandeling met 5 mg saxagliptine plus metformine hield aan tot week 76. De HbA1c-verandering met saxagliptine 5 mg plus metformine (n=177) vergeleken met placebo plus metformine (n=147) was -0,5% in week 76.

Saxagliptine als add-on combinatietherapie met glibenclamide
Een placebogecontroleerde studie met een duur van 24 weken als add-on combinatietherapie werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid te onderzoeken van saxagliptine in combinatie met glibenclamide bij patiënten met een inadequate bloedglucoseregulatie tijdens de inclusie (HbA1c 7,5-10%) op een submaximale dosering van glibenclamide alleen. Saxagliptine in combinatie met een vaste, tussenliggende dosering van een sulfonylureumderivaat (glibenclamide 7,5 mg) werd vergeleken met titratie naar een hogere dosering van glibenclamide (bij ongeveer 92% van de patiënten in de placebo plus glibenclamide groep werd de dosis verhoogd naar een uiteindelijke totale dagelijkse dosis van 15 mg). Saxagliptine (n=250) gaf significante verbeteringen van HbA1c, FPG en PPG in vergelijking met titratie naar een hogere dosis glibenclamide (n=264). De verbetering van HbA1c en PPG na behandeling met 5 mg saxagliptine hield aan tot week 76. De HbA1c-verandering met saxagliptine 5 mg (n=56) vergeleken met placebo plus opgetitreerd glibenclamide (n=27) was -0,7% in week 76.

Saxagliptine als add-on combinatietherapie met insuline (met of zonder metformine)
Een totaal van 455 patiënten met diabetes type 2 nam deel aan een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie naar de werkzaamheid en veiligheid van saxagliptine in combinatie met een vaste dosis insuline (gemiddelde uitgangswaarde: 54,2 eenheden). De patiënten vertoonden onvoldoende bloedglucoseregulatie (HbA1c ≥ 7,5% en ≤ 11%) met insuline alleen (n=141) of met insuline in combinatie met een vaste dosis metformine (n=314). Saxagliptine 5 mg als add-on combinatietherapie met insuline, met of zonder metformine, resulteerde na 24 weken in een significant verbeterde HbA1c en PPG ten opzichte van placebo als add-on combinatietherapie met insuline, met of zonder metformine. Vergelijkbare afnames van HbA1c ten opzichte van placebo werden gerealiseerd bij patiënten die 5 mg saxagliptine kregen als add-on bij insuline, ongeacht het gebruik van metformine (-0,4% voor beide subgroepen). De verbeteringen vanaf baseline-HbA1c hielden aan tot week 52 bij de groep die saxagliptine als add-on bij insuline kreeg, ten opzichte van de groep die placebo als add-on bij insuline kreeg, met of zonder metformine. De verandering in HbA1c van de saxagliptinegroep (n=244) ten opzichte van placebo (n=124) was -0,4% in week 52.

Saxagliptine als add-on combinatietherapie met een thiazolidinedion
Een placebogecontroleerde studie met een duur van 24 weken werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid te onderzoeken van saxagliptine in combinatie met een thiazolidinedion (TZD) bij patiënten met een inadequate bloedglucoseregulatie (HbA1c 7%-10,5%) met TZD alleen. Saxagliptine (n=183) zorgde voor significante verbeteringen van HbA1c, FPG en PPG in vergelijking met placebo (n=180). De verbetering van HbA1c, PPG en FPG na behandeling met saxagliptine 5 mg hield aan tot week 76. De HbA1c-verandering met saxagliptine 5 mg (n=82) vergeleken met TZD plus placebo (n=53) was -0.9% in week 76.

Saxagliptine als add-on combinatietherapie met metformine en een sulfonylureumderivaat
Een totaal van 257 patiënten met diabetes type 2 nam deel aan een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie naar de werkzaamheid en veiligheid van saxagliptine (5 mg eenmaal daags) in combinatie met metformine plus een sulfonylureumderivaat (SU) bij patiënten met een inadequate bloedglucoseregulatie (HbA1c ≥ 7% en ≤ 10%). Saxagliptine (n=127) toonde significante verbeteringen in HbA1c en PPG ten opzichte van placebo (n=128). De HbA1c-verandering van saxagliptine ten opzichte van placebo was –0,7% in week 24.

Saxagliptine als add-on bij dapagliflozine plus metforminetherapie
In een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij patiënten met diabetes type 2 werd saxagliptine 5 mg als add-on-therapie vergeleken met placebo bij patiënten met HbA1c 7-10,5% behandeld met dapagliflozine (een SGLT2-remmer) en metformine. Patiënten die de initiële 24 weken durende studieperiode afmaakten, kwamen in aanmerking voor deelname aan een gecontroleerde, 28 weken durende, langetermijnstudie-extensie (52 weken).

Patiënten behandeld met saxagliptine als add-on-therapie bij dapagliflozine en metformine (n=153) bereikten na 24 weken statistisch significant (p-

waarde < 0,0001) grotere dalingen in HbA1c in vergelijking met de groep waarin placebo werd toegevoegd aan dapagliflozine plus metformine (n=162) (zie Tabel 2). Het effect op HbA1c waargenomen in week 24 hield aan tot week 52. Het veiligheidsprofiel van saxagliptine als add-on bij dapagliflozine plus metformine in de langetermijnbehandelperiode was consistent met het profiel waargenomen in de 24 weken durende behandelperiode in deze studie en in de studie waarin saxagliptine en dapagliflozine gelijktijdig werden toegediend als add-on-therapie aan patiënten behandeld met metformine (hieronder beschreven).

Aantal patiënten dat HbA1c < 7% bereikte
Het aantal patiënten dat in week 24 HbA1c < 7% bereikte, lag met 35,3% hoger in de groep met saxagliptine 5 mg plus dapagliflozine plus metformine (95% BI [28,2; 42,4]) ten opzichte van de 23,1% in de groep met placebo plus dapagliflozine plus metformine (95% BI [16,9; 29,3]). Het effect op HbA1c waargenomen in week 24 hield aan tot week 52.

Tabel 2 De belangrijkste resultaten met betrekking tot de werkzaamheid van Onglyza 5 mg per dag in placebogecontroleerde monotherapiestudies en in studies met add-on combinatietherapie

	Gemiddelde baseline HbA1c (%)	Gemiddelde verandering[2] ten opzichte van baseline- HbA1c (%) in week 24	Placebo-gecorrigeerde gemiddelde verandering van HbA1c (%) in week 24 (95% BI)
MONOTHERAPIESTUDIES			
• Studie CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9 – -0,4)[3]
• Studie CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 ('s ochtends)	-0,4 (-0,7 – -0,1)[4]
(n=70)	7,9	-0,6 ('s avonds)	-0,4 (-0,6 – -0,1)[5]
ADD-ON/COMBINATIESTUDIES			
• Studie CV181014: Add-on combinatietherapie met metformine (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0 – -0,6)[3]
• Studie CV181040: Add-on combinatietherapie met SU[1] (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9 – -0,6)[3]
• Studie D1680L00006: add-on combinatietherapie met metformine plus SU (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9 – -0,5)[3]
• Studie CV181013: Add-on combinatietherapie met TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8 – -0,4)[3]
• Studie CV181039: initiële combinatie met metformine[6] Totale populatie (n=306) Baseline-HbA1c ≥10% subgroep (n=107)	9,4 10,8	-2,5 -3,3	-0,5 (-0,7 – -0,4)[7] -0,6 (-0,9 – -0,3)[8]
• Studie CV181168: sequentiële add-on bij dapagliflozine + metformine (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5 – -0,2)[9]
• Studie CV181057: Add-on combinatietherapie met insuline (+/- metformine) Totale populatie (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6 – -0,2)[3]

n=Gerandomiseerde patiënten (primaire intention-to-treat analyse met betrekking tot werkzaamheid) met beschikbare gegevens.
[1] In de placebo-groep werd glibenclamide getitreerd van 7,5 mg tot een totale dagelijkse dosis van 15 mg.
[2] Gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline gecorrigeerd voor de baselinewaarde (ANCOVA).
[3] p < 0,0001 in vergelijking met placebo.
[4] p=0,0059 in vergelijking met placebo.
[5] p=0,0157 in vergelijking met placebo.
[6] Metformine werd getitreerd van 500 tot 2.000 mg per dag, voor zover dit verdragen werd.
[7] Gemiddelde HbA1c verandering is het verschil tussen de groep met saxagliptine + metformine en de groep met metformine alleen (p < 0,0001).
[8] Gemiddelde HbA1c-verandering is het verschil tussen de groep met saxagliptine + metformine en de groep met metformine alleen.
[9] Gemiddelde HbA1c-verandering is het verschil tussen de groep met saxagliptine + dapagliflozine + metformine en de groep met dapagliflozine + metformine (p < 0,0001).

Saxaglipine en dapagliflozine als add-on bij metforminetherapie
Een totaal van 534 volwassen patiënten met diabetes type 2 en een inadequate bloedglucoseregulatie met metformine alleen (HbA1c 8-12%) nam deel aan een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, met werkzame comparator gecontroleerde studie waarin de combinatie van saxagliptine en dapagliflozine als add-on bij metformine werd vergeleken met hetzij saxagliptine, hetzij dapagliflozine als add-on bij metformine. De patiënten werden gerandomiseerd naar een van drie dubbelblinde behandelgroepen en kregen ofwel saxagliptine 5 mg en dapagliflozine 10 mg in combinatie met metformine, ofwel saxagliptine 5 mg en placebo in combinatie met metformine ofwel dapagliflozine 10 mg en placebo in combinatie met metformine.

De groep met saxagliptine plus dapagliflozine bereikte in week 24 significant grotere dalingen in HbA1c dan de groepen die enkel saxagliptine of dapagliflozine kregen (zie Tabel 3).

Tabel 3 HbA1c in week 24 in een studie met werkzame controle waarin de combinatie van saxagliptine en dapagliflozine als add-on bij metformine werd vergeleken met hetzij saxagliptine hetzij dapagliflozine als add-on bij metformine

Werkzaamheidsparameter	Saxagliptine 5 mg + dapagliflozine 10 mg + metformine N=179[2]	Saxagliptine 5 mg + metformine N=176[2]	Dapagliflozine 10 mg + metformine N=179[2]
HbA1c (%) in week 24[1]			
Baseline (gemiddeld)	8,93	9,03	8,87
Verandering t.o.v. baseline (gecorrigeerd gemiddelde[3]) (95% Betrouwhaarheidsinterval [BI])	−1,47 (−1,62; −1,31)	−0,88 (−1,03; −0,72)	−1,20 (−1,35; −1,04)
Verschil met saxagliptine + metformine (gecorrigeerd gemiddelde[3]) (95% BI)	−0,59[4] (−0,81; −0,37)	-	-
Verschil met dapagliflozine + metformine (gecorrigeerd gemiddelde[3]) (95% BI)	−0,27[5] (−0,48; −0,05)	-	-

[1] LRM = Longitudinal repeated measures (met gebruik van waarden voor rescue-medicatie).
[2] Gerandomiseerde en behandelde patiënten met een baselinewaarde en ten minste 1 werkzaamheidsmeting na baseline.
[3] Kleinstekwadratengemiddelde gecorrigeerd voor de baselinewaarde
[4] p-waarde < 0,0001.
[5] p-waarde = 0,0166.

Aantal patiënten dat HbA1c < 7% bereikt
In de combinatiegroep met saxagliptine en dapagliflozine bereikte 41,4% (95% BI [34,5; 48,2]) van de patiënten HbA1c-waarden lager dan 7% in vergelijking met 18,3% (95% BI [13,0; 23,5]) van de patiënten in de saxagliptinegroep en 22,2% (95% BI [16,1; 28,3]) van de patiënten in de dapagliflozinegroep.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Een 12 weken durende, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werd uitgevoerd om het behandeleffect van saxagliptine 2,5 mg eenmaal daags ten opzichte van placebo te onderzoeken bij 170 patiënten (85 patiënten kregen saxagliptine en 85 patiënten kregen placebo) met diabetes type 2 (HbA1c 7,0-11%) en een verminderde nierfunctie (matig [n=90], ernstig [n=41] of ESRD [n=39]). Tijdens deze studie kreeg 98,2% van de patiënten een andere bloedglucoseverlagende behandeling (75,3% gebruikte insuline en 31,2% gebruikte orale antihyperglykemische geneesmiddelen; sommige patiënten gebruikten beide). Saxagliptine vertoonde een significante daling in HbA1c ten opzichte van placebo; de HbA1c-verandering bij saxagliptine was -0,9% in week 12 (HbA1c-verandering van -0,4% voor placebo). De verbeteringen in HbA1c, volgend op een behandeling met saxagliptine 2,5 mg hielden aan tot week 52; het aantal patiënten dat gedurende 52 weken deelnam aan de studie zonder aanpassing van de andere antihyperglykemische behandeling, was echter klein (26 patiënten in de saxagliptinegroep versus 34 patiënten in de placebogroep). De incidentie van bevestigde hypoglykemieën was enigszins groter bij de saxagliptinegroep (9,4%) ten opzichte van de placebogroep (4,7%), echter het aantal personen met een hypoglykemisch voorval verschilde niet tussen de twee behandelgroepen. Er trad geen verandering op van de nierfunctie, bepaald op basis van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid of CrCL in week 12 en week 52.

Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR) studie

SAVOR was een cardiovasculaire uitkomststudie bij 16.492 patiënten met HbA1C ≥ 6,5% en < 12% (12.959 met vastgestelde cardiovasculaire aandoeningen; 3.533 met alleen meerdere risicofactoren) die werden gerandomiseerd naar saxagliptine (n=8.280) of placebo (n=8.212) in aanvulling op regionale standaardzorg voor HbA1c en cardiovasculaire risicofactoren. De studiepopulatie bevatte patiënten ≥ 65 jaar (n=8.561) en ≥ 75 jaar (n=2.330), met normale nierfunctie of milde nierinsufficiëntie (n=13.916) evenals matige (n=2.240) of ernstige (n=336) nierinsufficiëntie.

Het primaire eindpunt op veiligheid (non-inferioriteit) en werkzaamheid (superioriteit) was een samengesteld eindpunt, bestaand uit de tijd tot het eerste optreden van één van de volgende ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE): cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale ischemische beroerte.

Na een opvolging van gemiddeld 2 jaar, behaalde de studie zijn primaire veiligheidseindpunt waarmee werd aangetoond dat saxagliptine, als toevoeging op bestaande achtergrondtherapie, het cardiovasculaire risico bij patiënten met diabetes type 2 niet verhoogt ten opzichte van placebo.

Er werd geen voordeel waargenomen met betrekking tot ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE) of mortaliteit ongeacht de oorzaak.

Tabel 4: Primaire en secundaire klinische eindpunten per behandelgroep in de SAVOR-studie[1]

Eindpunt	Saxagliptine (N=8.280)		Placebo (N=8.212)		Hazard Ratio (95% BI)[2]
	Proefpersonen met voorvallen n (%)	Voorval incidentie per 100 patiëntjaren	Proefpersonen met voorvallen n (%)	Voorval incidentie per 100 patiëntjaren	
Primair samengesteld eindpunt: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89; 1,12)[3,4,5]
Secundair samengesteld eindpunt: MACE- plus	1.059 (12,8)	6,72	1.034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11)[6]
All-cause mortaliteit	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27)[6]

1 Intent-to-treat populatie.
2 Hazard ratio gecorrigeerd voor baseline-nierfunctiecategorie en baseline-cardiovasculaire risicocategorie.
3 p-waarde < 0,001 voor non-inferioriteit (gebaseerd op HR < 1,3) ten opzichte van placebo
4 p-waarde = 0,99 voor superioriteit (gebaseerd op HR < 1,0) ten opzichte van placebo
5 De voorvallen accumuleerden zich consistent in de tijd en de voorvalincidentie in de tijd verschilde voor Onglyza niet opvallend van placebo
6 Significantie niet getest.

Eén component van het secundaire samengestelde eindpunt, ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen, kwam vaker voor in de saxagliptinegroep (3,5%) dan in de placebogroep (2,8%), met een nominaal statistische significantie in het voordeel van placebo [HR=1,27; (95% BI 1,07; 1,51); p=0,007]. Klinisch relevante factoren met een voorspellende waarde voor een verhoogd relatief risico bij behandeling met saxagliptine konden niet met zekerheid worden aangewezen. Proefpersonen met een verhoogd risico op ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen, ongeacht de toegewezen behandeling, konden geïdentificeerd worden door bekende risicofactoren voor hartfalen zoals een geschiedenis van hartfalen of een verminderde nierfunctie bij baseline. Proefpersonen op saxagliptine met een geschiedenis van hartfalen of een verminderde nierfunctie bij baseline vertoonden, ten opzichte van placebo, echter geen verhoogd risico op het primaire of secundaire samengestelde eindpunt of all-cause mortaliteit.

Een ander secundair eindpunt, mortaliteit ongeacht de oorzaak, werd in 5,1% van de saxagliptinegroep bereikt en in 4,6% van de placebogroep (zie Tabel 4). Cardiovasculair overlijden kwam in vergelijkbare mate voor in beide behandelgroepen. Er was een numerieke onevenredigheid in nietcardiovasculair overlijden, met een hoger aantal voorvallen bij saxagliptine (1,8%) dan bij placebo (1,4%) [HR=1,27; (95% BI 1,00; 1,62); p=0,051].

In een verkennende analyse was het A1c lager voor saxagliptine ten opzichte van placebo.

Pediatrische patiënten

In een pediatrisch onderzoek werden patiënten in de leeftijd van 10 tot 18 jaar met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 gerandomiseerd naar saxagliptine (88 patiënten) of placebo (76 patiënten) als aanvulling op metformine, insuline of een combinatie van metformine en insuline. In dit 26 weken durende placebogecontroleerde, dubbelblinde gerandomiseerde klinische onderzoek met een verlengingsperiode voor opvolging van veiligheidsdata van 26 weken kregen patiënten na een aanloopperiode eenmaal daags 2,5 mg saxagliptine (met mogelijke dosisverhoging tot 5 mg) of placebo. Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering in HbA1c vanaf baseline tot 26 weken behandeling. Het verschil tussen behandeling en placebo was niet statistisch significant
[-0,44% (95% BI: -0,93; 0,05)]. Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met dat waargenomen bij de volwassen populatie die werd behandeld met saxagliptine.

Oudere patiënten

In de SAVOR-studie waren de werkzaamheid en veiligheid binnen subpopulaties, ouderen > 65 jaar en ouderen > 75 jaar, consistent met de gegevens van de totale studiepopulatie.

GENERATION was een 52 weken durende studie naar de glucoseregulatie bij 720 oudere patiënten; de gemiddelde leeftijd was 72,6 jaar, 433 proefpersonen (60,1%) waren jonger dan 75 jaar en 287 proefpersonen (39,9%) waren 75 jaar of ouder. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat een HbA1c bereikte van < 7%, zonder bevestigde of ernstige hypoglykemie. Er bleek geen verschil te zijn in het percentage responders: 37,9% (saxagliptine) en 38,2% (glimepiride) bereikte het primaire eindpunt. Een kleiner gedeelte van de patiënten in de saxagliptinegroep (44,7%), ten opzichte van de glimepiridegroep (54,7%), bereikte een HbA1c-doelstelling van 7,0%. Een kleiner gedeelte van de patiënten in de saxagliptinegroep (1,1%), ten opzichte van de glimepiridegroep (15,3%), ervoer een bevestigde of ernstige hypoglykemie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet waren vergelijkbaar in gezonde proefpersonen en in patiënten met diabetes type 2.

Absorptie

Saxagliptine werd snel geabsorbeerd na orale toediening in nuchtere toestand. De maximale plasma-concentraties (C_{max}) van saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet werden bereikt binnen respectievelijk 2 en 4 uur (T_{max}). De C_{max} en AUC-waarden van saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet namen evenredig toe met verhoging van de saxagliptinedosering, en deze dosis-proportionaliteit werd waargenomen bij doseringen tot 400 mg. Na een enkele dosis van 5 mg saxagliptine aan gezonde proefpersonen waren de gemiddelde plasma-AUC-waarden voor saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet respectievelijk 78 ng·u/ml en 214 ng·u/ml. De overeenkomstige C_{max}-waarden waren respectievelijk 24 ng/ml en 47 ng/ml. De variatiecoëfficiënten van de C_{max} en AUC van saxagliptine tussen de proefpersonen waren minder dan 12%.

De remming van DPP-4-plasma-activiteit door saxagliptine gedurende minstens 24 uur na orale toediening van saxagliptine is toe te schrijven aan de sterke werkzaamheid, hoge affiniteit en een verlengde binding op de actieve plaats.

Interactie met voedsel

Voedsel had een betrekkelijk bescheiden invloed op de farmacokinetiek van saxagliptine bij gezonde vrijwilligers. Toediening met voedsel (een maaltijd met een hoog vetgehalte) resulteerde niet in een verandering van de C_{max} van saxagliptine en een 27% verhoging van de AUC vergeleken met de nuchtere toestand. De tijd die saxagliptine nodig had om C_{max} (T_{max}) te bereiken werd verhoogd met ongeveer 0,5 uur wanneer ingenomen met voedsel vergeleken met de nuchtere toestand. Deze veranderingen werden niet van klinische betekenis geacht.

Distributie

De *in vitro* eiwitbinding van saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet in menselijk plasma is verwaarloosbaar. De verwachting is daarom dat veranderingen van bloedeiwit-niveaus bij diverse ziektebeelden (bijvoorbeeld nier- of leverfunctiestoornissen) de werking van saxagliptine niet zullen veranderen.

Biotransformatie

De biotransformatie van saxagliptine wordt primair geregeld door cytochroom-P450 3A4/5 (CYP3A4/5). De belangrijkste metaboliet van saxagliptine is ook een selectieve, reversibele, competitieve DPP-4-remmer, half zo werkzaam als saxagliptine.

Eliminatie

De gemiddelde terminale plasmahalfwaardetijden ($t_{1/2}$) van saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet zijn respectievelijk 2,5 en 3,1 uur, terwijl de gemiddelde halfwaardetijd voor remming van DPP-4 in plasma 26,9 uur was. Saxagliptine wordt geëlimineerd door zowel de nieren als de lever. Na een enkele 50 mg dosis van ^{14}C-saxagliptine werd 24%, 36% en 75% van de dosis uitgescheiden in de urine als respectievelijk saxagliptine, haar belangrijkste metaboliet, en volledige radioactiviteit. De gemiddelde renale klaring van saxagliptine (~230 ml/min) was groter dan de gemiddelde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (~120 ml/min), wijzend op enige actieve renale uitscheiding. Voor de belangrijkste metaboliet waren de waarden van de renale klaring vergelijkbaar met de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid. In totaal werd 22% van de toegediende radioactiviteit teruggevonden in feces, wat overeenkomt met het gedeelte van de dosis saxagliptine dat wordt uitgescheiden via gal en/of niet-opgenomen geneesmiddel vanuit het maagdarmkanaal.

Lineariteit

De C_{max} en AUC van saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet namen evenredig toe met de saxagliptinedosis. Bij herhaalde eenmaal daagse toediening werd op geen enkel dosisniveau een opstapeling van betekenis gezien van saxagliptine of haar belangrijkste metaboliet. Bij eenmaal daagse toediening van doses uiteenlopend van 2,5 tot 400 mg saxagliptine gedurende 14 dagen werd geen dosis- of tijdsafhankelijkheid gezien in de klaring van saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet.

Specifieke populaties

Nierfunctiestoornissen
Een open-label studie met enkelvoudige dosis werd uitgevoerd om de farmacokinetiek van een 10 mg orale dosering saxagliptine te onderzoeken bij patiënten met een verschillende mate van chronische nierfunctiestoornis vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie. In de studie werden zowel patiënten ingesloten met een nierfunctiestoornis, geclassificeerd op basis van de creatinineklaring als mild (GFR ongeveer ≥ 45 tot < 90 ml/min), matig (GFR ongeveer ≥ 30 tot < 45 ml/min), of ernstig (GFR ongeveer <30 ml/min), als hemodialysepatiënten met ESRD.

De mate van nierfunctiestoornis had geen invloed op de C_{max} van saxagliptine of op die van de voornaamste metaboliet. Bij patiënten met een milde nierfunctiestoornis werden gemiddelde AUC- waarden voor saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet waargenomen die respectievelijk factor 1,2 en factor 1,7 hoger waren dan de gemiddelde AUC-waarden bij patiënten met een normale nierfunctie. Omdat dergelijke toenames niet klinisch relevant zijn, wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een milde nierfunctiestoornis. Bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornissen en bij dialysepatiënten met ESRD waren de AUC-waarden verhoogd met respectievelijk factor 2,1 en factor 4,5 ten opzichte van de AUC-waarden bij patiënten met een normale nierfunctie.

Leverfunctiestoornissen
Bij patiënten met een milde (Child-Pugh klasse A), matige (Child-Pugh klasse B), of ernstige (Child-Pugh klasse C) leverfunctiestoornis waren de blootstellingen aan saxagliptine respectievelijk 1,1-, 1,4- en 1,8-maal hoger, en waren de blootstellingen aan BMS-510849 respectievelijk 22%, 7% en 33% lager dan die waargenomen bij gezonde vrijwilligers.

Ouderen (≥ 65 jaar)
Oudere patiënten (65-80 jaar) hadden een circa 60% hogere saxagliptine-AUC dan jonge patiënten (18-40 jaar). Omdat dit niet klinisch relevant wordt geacht wordt geen dosisaanpassing van Onglyza aanbevolen alleen op basis van leeftijd.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van saxagliptine en haar belangrijkste metaboliet bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 10 tot 18 jaar met diabetes mellitus type 2 was vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassenen met diabetes mellitus type 2.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij Cynomolgusapen veroorzaakte saxagliptine reversibele huidbeschadigingen (korsten, zweren en necrose) aan de extremiteiten (staart, vingers of tenen, scrotum en/of neus) bij doseringen ≥ 3 mg/kg/dag. Het niveau waarbij geen effect optreedt (NOEL) voor wat betreft huidbeschadigingen is respectievelijk 1 en 2 maal de menselijke blootstelling voor saxagliptine en de belangrijkste metaboliet bij de aanbevolen menselijke dosering van 5 mg/dag (RHD).

De klinische relevantie van de huidbeschadigingen is onbekend, klinische correlaties met huidbeschadigingen bij apen werden echter niet waargenomen in klinische onderzoeken met saxagliptine bij de mens.

Gevallen van immuungerelateerde, minimale, niet-progressieve lymfoïde hyperplasie van de milt, lymfeknopen en het beenmerg zonder nadelige gevolgen zijn gemeld bij alle soorten die zijn onderzocht bij blootstellingen vanaf 7-maal de RHD.

Saxagliptine veroorzaakte gastro-intestinale toxiciteit bij honden, waaronder bloederige/slijmerige feces en enteropathie bij hogere doseringen met een niveau waarbij geen effect optreedt van respectievelijk 4 en 2 maal de menselijke blootstelling voor saxagliptine en de belangrijkste metaboliet bij RHD.

Saxagliptine was niet genotoxisch in een conventionele reeks genotoxiciteitsstudies *in vitro* en *in vivo*. In 2 jaar durende carcinogeniteitsbepalingen met muizen en ratten werd geen carcinogeen potentieel gezien.

Effecten op de fertiliteit werden waargenomen bij mannelijke en vrouwelijke ratten bij hoge doseringen die openlijke tekenen van toxiciteit veroorzaakten. Saxagliptine was niet teratogeen bij elke dosering die bij ratten of konijnen is onderzocht. Bij hoge doses bij ratten veroorzaakte saxagliptine verminderde botvorming (een vertraging in de ontwikkeling) van het foetale bekken en verminderd foetaal lichaamsgewicht (bij optreden van maternale toxiciteit), met een NOEL van respectievelijk 303 en 30 maal de menselijke blootstelling van saxagliptine en de belangrijkste metaboliet bij RHD. Bij konijnen waren de effecten van saxagliptine beperkt tot kleine variaties aan het skelet die alleen werden waargenomen bij doses waarbij maternale toxiciteit optrad (NOEL van respectievelijk 158 en 224 maal de menselijke blootstelling van saxagliptine en de belangrijkste metaboliet bij RHD). In een pre- en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten veroorzaakte saxagliptine een verminderd gewicht van de jongen bij doses waarbij maternale toxiciteit optrad, met een NOEL van respectievelijk 488 en 45 maal de menselijke blootstelling van saxagliptine en de belangrijkste metaboliet bij RHD. De effecten op het lichaamsgewicht van de nakomelingen werden gezien tot 92 en 120 dagen na de geboorte bij respectievelijk vrouwelijke en mannelijke ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

lactosemonohydraat
microkristallijne cellulose (E460i)
croscarmellosenatrium (E468)
magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Onglyza 2,5 mg, filmomhulde tabletten
polyvinylalcohol
macrogol 3350
titaandioxide (E171)
talk (E553b)
geel ijzeroxide (E172)

Onglyza 5 mg, filmomhulde tabletten
polyvinylalcohol
macrogol 3350
titaandioxide (E171)
talk (E553b)
rood ijzeroxide (E172)

Drukinkt:

Schellak
indigokarmijn aluminiumlak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/Alu blister.

Onglyza 2,5 mg, filmomhulde tabletten

Verpakkingen van 14, 28 en 98 filmomhulde tabletten in niet-geperforeerde kalenderblisterverpakkingen. Verpakkingen met 30x1 en 90x1 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Onglyza 5 mg, filmomhulde tabletten

Verpakkingen van 14, 28, 56 en 98 filmomhulde tabletten in niet-geperforeerde blisterverpakkingen.
Verpakkingen van 14, 28, 56 en 98 filmomhulde tabletten in niet-geperforeerde kalenderblisterverpakkingen.
Verpakkingen met 30x1 en 90x1 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Onglyza 2,5 mg, filmomhulde tabletten

EU/1/09/545/011 14 filmomhulde tabletten (kalenderblisterverpakking)
EU/1/09/545/012 28 filmomhulde tabletten (kalenderblisterverpakking)
EU/1/09/545/013 98 filmomhulde tabletten (kalenderblisterverpakking)
EU/1/09/545/014 30x1 filmomhulde tabletten (eenheidsblisterverpakking)
EU/1/09/545/015 90x1 filmomhulde tabletten (eenheidsblisterverpakking)

Onglyza 5 mg, filmomhulde tabletten

EU/1/09/545/001 14 filmomhulde tabletten
EU/1/09/545/002 28 filmomhulde tabletten
EU/1/09/545/003 56 filmomhulde tabletten
EU/1/09/545/004 98 filmomhulde tabletten
EU/1/09/545/005 14 filmomhulde tabletten (kalenderblisterverpakking)
EU/1/09/545/006 28 filmomhulde tabletten (kalenderblisterverpakking)
EU/1/09/545/007 56 filmomhulde tabletten (kalenderblisterverpakking)
EU/1/09/545/008 98 filmomhulde tabletten (kalenderblisterverpakking)
EU/1/09/545/009 30x1 filmomhulde tabletten (eenheidsblisterverpakking)
EU/1/09/545/010 90x1 filmomhulde tabletten (eenheidsblisterverpakking)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 oktober 2009
Datum van laatste verlenging: 18 juli 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.