



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 2381

BUENOS AIRES, 21 ABR 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017064-13-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ONGLYZA / SAXAGLIPTINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 2,5 mg, 5 mg, aprobada por Certificado N° 55.313.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

*"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"*

DISPOSICIÓN N° **2381**

Que a fojas 406 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ONGLYZA / SAXAGLIPTINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 2,5 mg, 5 mg, aprobada por Certificado N° 55.313 y Disposición N° 6368/09, propiedad de la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., cuyos textos constan de fojas 3 a 122 (prospectos) y 181 a 195 (información para el paciente).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6368/09 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 42 y la información para el paciente autorizada por las fojas 181 a 185, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº **2381**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.313 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-017064-13-6

DISPOSICIÓN Nº **2381**

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

a



Ministerio de Salud  
 Secretaría de Políticas,  
 Regulación e Institutos  
 A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **2381** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.313 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: ONGLYZA / SAXAGLIPTINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 2,5 mg, 5 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6368/09.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-014828-09-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición Nº 2623/12.-	Prospectos de fs. 3 a 122, e información para el paciente de fs. 181 a 195, corresponde desglosar de fs. 3 a 42 y 181 a 185.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., Titular del



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

Certificado de Autorización N° 55.313 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días <sup>21</sup> ABR 2014, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-017064-13-6

DISPOSICIÓN N° **2381**

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

Q

**INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES****ONGLYZA<sup>®</sup>  
(SAXAGLIPTINA)  
Comprimidos Recubiertos**

Lea la Información para los Pacientes cuidadosamente antes de empezar a tomar ONGLYZA y cada vez que le renuevan su receta, ya que puede contener información nueva. Esta guía no reemplaza la conversación con su médico acerca de su enfermedad o su tratamiento. Si tiene preguntas sobre ONGLYZA, consulte a su médico.

**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ONGLYZA?**

**Las personas que toman ONGLYZA pueden presentar efectos secundarios graves, p.ej. inflamación del páncreas (pancreatitis) que puede ser intensa e incluso mortal.**

Ciertas afecciones predisponen a la pancreatitis.

**Antes de empezar a tomar ONGLYZA:**

Informe a su médico si ha padecido o padece:

- Inflamación del páncreas (pancreatitis)
- Cálculos biliares
- Alcoholismo
- Concentraciones elevadas de triglicéridos

No se sabe si estas afecciones podrían predisponer a la pancreatitis si se toma ONGLYZA.

Deje de tomar ONGLYZA y póngase inmediatamente en contacto con su médico si siente un dolor intenso en el abdomen que no desaparece. El dolor puede irradiarse del estómago hacia la espalda y estar acompañado o no de vómitos; estos pueden ser síntomas de pancreatitis.

**¿Qué es ONGLYZA?**

- ONGLYZA es un medicamento que se vende con receta y que se usa junto con la dieta y el ejercicio para controlar los niveles elevados de azúcar en la sangre (hiperglucemia) en adultos con diabetes tipo 2.
- ONGLYZA ayuda al organismo a aumentar los niveles de insulina después de las comidas, y reducir entonces los niveles de azúcar en la sangre.
- Es improbable que ONGLYZA disminuya por sí solo el azúcar en la sangre hasta niveles peligrosos (hipoglucemia) porque no funciona bien cuando son bajos los niveles de azúcar en la sangre. Sin embargo, aun así ONGLYZA puede provocar hipoglucemia, y el riesgo de padecerla es mayor al tomar ONGLYZA junto con otro antidiabético, por ejemplo una sulfonilurea o insulina.
- Las personas con diabetes tipo 1 no deben tomar ONGLYZA.
- Las personas con cetoacidosis diabética (concentraciones elevadas de cetonas en la sangre o la orina) no deben tomar ONGLYZA.

Página 1 de 5



- No se sabe si hay mayor riesgo de presentar pancreatitis al tomar ONGLYZA en pacientes con antecedentes de pancreatitis.
- No se sabe si ONGLYZA es seguro y eficaz en niños menores de 18 años.

### ¿Quién no debe tomar ONGLYZA?

#### No tome ONGLYZA si:

- Es alérgico a alguno de los componentes de ONGLYZA; la lista completa de componentes figura al final de esta *Información para los pacientes*.

Los síntomas de una reacción alérgica grave a ONGLYZA pueden incluir:

- Inflamación de la cara, labios, garganta y otras zonas de la piel
- Dificultad para deglutir o respirar
- Ronchas.
- Erupción cutánea, comezón, descamación o exfoliación.

Si presenta estos síntomas, deje de tomar ONGLYZA y póngase en contacto inmediatamente con su médico.

### ¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar ONGLYZA?

#### Antes de tomar ONGLYZA comunique a su médico si:

- Tiene problemas renales.
- Está embarazada o planea embarazarse. No se sabe si ONGLYZA es perjudicial para los bebés en gestación. Si está embarazada, hable con su médico acerca de la mejor manera de controlar el nivel de azúcar en la sangre durante su embarazo.
- Está amamantando o planea hacerlo. ONGLYZA podría pasar a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su hijo mientras toma ONGLYZA.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de plantas medicinales.

Infórmese sobre los medicamentos que toma. Elabore una lista de los que está tomando y muéstrela a su médico al comprar un nuevo medicamento.

ONGLYZA puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos y viceversa. Informe a su médico si está por comenzar o suspender algún otro tipo de medicamento, como antibióticos o fármacos para el tratamiento de infecciones por hongos o el VIH/SIDA, porque quizás sea necesario modificar su dosis de ONGLYZA.

### ¿Cómo debo tomar ONGLYZA?

- Tome ONGLYZA por vía oral una vez al día siguiendo exactamente las instrucciones de su médico. No cambie su dosis sin antes consultar a su médico.
- ONGLYZA puede tomarse con o sin alimentos.
- No fraccione ni corte los comprimidos ONGLYZA.
- Durante periodos de estrés físico como:
  - fiebre
  - traumatismo
  - infección
  - cirugía

Póngase en contacto inmediatamente con su médico ya que podría ser necesario modificar la dosis de su medicamento.

Página 2 de 5

- Su médico le realizará análisis para evaluar cómo funcionan sus riñones antes y durante el tratamiento con ONGLYZA. Si sus riñones no están funcionando correctamente, podría ser necesario reducir la dosis de ONGLYZA.
- En caso de presentar síntomas de hipoglucemia (azúcar bajo en sangre), hágaselo saber a su médico y siga las instrucciones para tratarla. Si olvida una dosis de ONGLYZA, tómela en cuanto la recuerde. Si ya es casi hora de tomar la siguiente dosis, omita la olvidada y tome la siguiente a la hora habitual. No tome dos dosis al mismo tiempo a menos que su médico se lo indique. Consulte a su médico si olvida una dosis y no sabe qué hacer.
- Si toma más ONGLYZA de lo que debiera, llame a su médico, o diríjase de inmediato a la sala de urgencias del hospital más cercano.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ONGLYZA?

ONGLYZA puede provocar estos efectos secundarios graves:

- **Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)** tales como:
  - Inflamación (hinchazón) de la cara, labios, garganta y otras zonas de la piel
  - Dificultad para deglutir (tragar) o respirar
  - Ronchas
  - Erupción cutánea, comezón, descamación
- **Inflamación del páncreas (Pancreatitis):** ver "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ONGLYZA?"

Si presenta estos síntomas, deje de tomar ONGLYZA y póngase en contacto inmediatamente con su médico.

### Entre los efectos secundarios más frecuentes de ONGLYZA figuran:

- infección de las vías respiratorias superiores
- infección urinaria
- dolor de cabeza

**El bajo nivel de azúcar en la sangre (hipoglucemia)** podría empeorar en las personas que también están tomando otro medicamento antidiabético, como una sulfonilurea o insulina. Informe a su médico si toma otros medicamentos para la diabetes. Si tiene síntomas de un bajo nivel de azúcar en la sangre, mida el nivel y trátelo si es bajo, y luego llame a su médico. Los síntomas de un bajo nivel de azúcar en la sangre incluyen:

- temblores
- sudación
- latidos cardíacos rápidos
- cambios de la visión
- hambre
- dolores de cabeza
- trastornos del humor

El edema (hinchazón) o la retención de líquidos en manos, pies o tobillos (edema periférico) pueden empeorar en las personas que también toman una tiazolidinediona

Página 3 de 5



2381



para tratar la diabetes. Si no sabe si ya está tomando este tipo de medicamento, consulte a su médico.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de ONGLYZA. Informe a su médico si presenta efectos secundarios molestos o persistentes. Para obtener más información, consulte con su médico.

#### ¿Cómo debo conservar ONGLYZA?

Conserve ONGLYZA a una temperatura ambiente a no más de 30° C.

#### Mantenga ONGLYZA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

#### Información general sobre el uso de ONGLYZA

En ocasiones se recetan medicamentos para afecciones que no figuran en las Guías de medicación. No utilice ONGLYZA para una enfermedad diferente de aquella para la que se le prescribió. No dé ONGLYZA a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que el medicamento podría perjudicarlos.

Esta Guía de medicación resume la información más importante acerca de ONGLYZA. Si desea más información sobre ONGLYZA, consulte a su médico. Puede solicitar a su médico información adicional sobre ONGLYZA dirigida a profesionales de la salud.

#### ¿Cuáles son los componentes de ONGLYZA?

Principio activo: saxagliptina

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. Además, la película de recubrimiento contiene los siguientes excipientes: alcohol polivinílico, polietilenglicol, dióxido de titanio, talco y óxidos de hierro.

#### ¿Qué es la diabetes tipo 2?

La diabetes tipo 2 es una afección en la que su organismo no produce suficiente insulina, y la insulina producida no funciona tan bien como debería. Su organismo también puede producir demasiada azúcar. Cuando esto sucede, el azúcar (glucosa) se acumula en la sangre pudiendo provocar trastornos médicos graves.

El principal objetivo del tratamiento de la diabetes es reducir la concentración de azúcar en la sangre hasta un nivel lo más cercano posible a lo normal.

Un alto nivel de azúcar en la sangre puede reducirse por medio de una dieta y ejercicio, y tomando determinados medicamentos, en caso necesario.

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRITO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Hecho/Fabricado en EEUU por:  
Bristol-Myers Squibb Company  
4601 Highway 62 East

Página 4 de 5

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Avenida ...  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ

2381



Mount Vernon, Indiana 47620

Envasado y Acondicionado por:  
Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
03012 Anagni, Italia

Copromocionado por:  
Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca.

\*ONGLYZA es una marca del grupo Bristol-Myers Squibb Company.

**\*Marca Registrada en Argentina**

Venta bajo receta - Industria Norteamericana.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 55.313

Importado y distribuido por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.- Monroe 801-Buenos Aires. Información Médica: Tel: 0-800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo-Farmacéutica.

Disp. N°:

Fecha de la última revisión:

Página 5 de 5

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Florencia Domínguez  
Farmacéutica  
Co-Directora Técnica

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMINGUEZ  
Acreditada



Bristol-Myers Squibb

238 14  
AstraZeneca



PROYECTO DE PROSPECTO

**ONGLYZA<sup>®</sup>**  
**(SAXAGLIPTINA)**  
**Comprimidos Recubiertos**

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

**Cada comprimido recubierto de 2,5 mg contiene:** Clorhidrato de Saxagliptina anhidro 2,79 mg (equivalente a 2,5 mg de Saxagliptina). Excipientes: Lactosa monohidratada 99 mg, Celulosa microcristalina 90 mg, Croscarmelosa Sódica 10 mg, Estearato de Magnesio 1 mg, Opadry II<sup>a</sup> 26 mg, Opadry II<sup>a</sup> con óxido de hierro amarillo 7 mg.

**Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:** Clorhidrato de Saxagliptina anhidro 5,58 mg (equivalente a 5 mg de Saxagliptina). Excipientes: Lactosa monohidratada 99 mg, Celulosa microcristalina 90 mg, Croscarmelosa Sódica 10 mg, Estearato de magnesio 1 mg, Opadry II<sup>a</sup> 26 mg, Opadry II<sup>a</sup> con óxido de hierro rojo 7 mg.

<sup>a</sup> alcohol polivinílico, polietilenglicol, dióxido de titanio y talco

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Hipoglucemiante oral.

Código ATC: A10BA

**1 INDICACIONES Y USO**

**1.1 Monoterapia y terapia combinada**

ONGLYZA está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en múltiples entornos clínicos [Véase *Estudios Clínicos*].

**1.2 Limitaciones de uso**

ONGLYZA no debe usarse para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 ni de la cetoacidosis diabética, ya que no sería eficaz en esos casos.

ONGLYZA no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. No se sabe si en tales pacientes es mayor el riesgo de presentar pancreatitis durante el tratamiento con ONGLYZA. [Véase *Advertencias y precauciones*].

**2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

**2.1 Dosis recomendada**

La dosis recomendada de ONGLYZA es de 2,5 ó 5 mg una vez al día, solo o con las comidas.

Los comprimidos ONGLYZA no deben dividirse ni cortarse.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Arquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

1

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMINGUEZ  
Coordinadora



## 2.2 Pacientes con disfunción renal

No se recomienda ningún ajuste de la dosis de ONGLYZA en pacientes con disfunción renal leve (depuración de creatinina [ $DEP_{Cr}$ ]  $>50$  ml/min).

La dosis de ONGLYZA es de 2.5 mg una vez al día (solo o con las comidas) en pacientes con disfunción renal moderada o grave, o con nefropatía terminal (NPT) que requieran hemodiálisis (depuración de creatinina [ $DEP_{Cr}$ ]  $\leq 50$  ml/min) [véanse *Farmacología Clínica y Estudios Clínicos*]. ONGLYZA debe administrarse después de la hemodiálisis. ONGLYZA no ha sido estudiado en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Dado que la dosis de ONGLYZA debe limitarse a 2.5 mg en base a la función renal, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con ONGLYZA y posteriormente en forma periódica. La función renal puede estimarse a partir de la concentración sérica de creatinina empleando la fórmula de Cockcroft-Gault o la fórmula MDRD (Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal). [Véase *Farmacología Clínica*.]

## 2.3 Ajuste de dosis con el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4/5

La dosis de ONGLYZA es de 2.5 mg una vez al día al coadministrarse con inhibidores potentes de las formas 3A4/5 del citocromo P450 (CYP3A4/5), por ejemplo ketoconazol, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina). [Véanse *Interacciones farmacológicas y Farmacología Clínica*.]

## 2.4 Uso concomitante con un secretagogo de insulina (p.ej. una sulfonilurea) o con insulina

En caso de coadministración con un secretagogo de insulina (por ejemplo, una sulfonilurea) o con insulina, puede ser necesario reducir la dosis del secretagogo de insulina o de la insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia [Véase *Advertencias y precauciones*].

## 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- Los comprimidos ONGLYZA (saxagliptina) de 5 mg son comprimidos recubiertos redondos, biconvexos, de color rosa, y llevan la marca "5" impresa en una cara y "4215" al reverso, con tinta azul.
- Los comprimidos ONGLYZA (saxagliptina) de 2.5 mg son comprimidos recubiertos redondos, biconvexos, de color amarillo pálido a claro, y llevan la marca "2.5" impresa en una cara y "4214" al reverso, con tinta azul.

## 4 CONTRAINDICACIONES

ONGLYZA está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a ONGLYZA (p.ej. anafilaxia, edema angioneurótico o afecciones cutáneas exfoliativas) [Véase *Advertencias y precauciones y Reacciones adversas*].

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Av. No. 1414  
 B. P. 11100  
 Ciudad de Buenos Aires

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
 Argentina

### 5.1 Pancreatitis

Desde la comercialización del producto se han notificado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con ONGLYZA. Al empezar el tratamiento se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis, ONGLYZA debe suspenderse inmediatamente e iniciar un tratamiento adecuado. No se sabe si en pacientes con antecedentes de pancreatitis es mayor el riesgo de presentar pancreatitis durante el tratamiento con ONGLYZA.

### 5.2 Hipoglucemia con el uso concomitante de Sulfonilurea o Insulina

Al coadministrar ONGLYZA con una sulfonilurea o con insulina (sustancias con efectos hipoglucemiantes conocidos), se observó un aumento de la incidencia de hipoglucemia confirmada frente a la coadministración de un placebo con una sulfonilurea o con insulina. [Véase *Reacciones Adversas*]. En consecuencia, en caso de coadministración con ONGLYZA, puede ser necesario disminuir la dosis del secretagogo de insulina o de la insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia [Véase *Posología y administración*].

### 5.3 Reacciones de hipersensibilidad

Desde la comercialización del producto se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con ONGLYZA, que han incluido anafilaxia, edema angioneurótico y afecciones cutáneas exfoliativas. Estas reacciones se presentaron en los 3 primeros meses de tratamiento con ONGLYZA, y algunas después de la primera dosis. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad grave, suspender ONGLYZA, investigar otras causas posibles e iniciar un tratamiento antidiabético alternativo [véase *Reacciones adversas*].

Se requiere precaución en los pacientes con antecedentes de edema angioneurótico con otro inhibidor de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP4) porque no se sabe si presentarán una predisposición al edema angioneurótico con ONGLYZA.

### 5.4 Hallazgos macrovasculares

Ningún estudio clínico ha demostrado de manera convincente la reducción del riesgo macrovascular con ONGLYZA o con algún otro fármaco antidiabético.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

### 6.1 Experiencia adquirida durante los estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones variables, las incidencias de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las incidencias registradas en los de otro fármaco, y es posible que no correspondan a las incidencias observadas en la práctica.

3  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo P. Márquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
Analista



### Reacciones adversas con Monoterapia y con adición de ONGLYZA<sup>®</sup> al tratamiento con otros fármacos

En dos estudios sobre la monoterapia controlados con placebo de 24 semanas de duración, los pacientes recibieron 2.5 mg al día de ONGLYZA, 5 mg al día de ONGLYZA o un placebo. También se realizaron tres estudios de 24 semanas sobre la adición de ONGLYZA o de un placebo al tratamiento con metformina, con una tiazolidinediona (pioglitazona o rosiglitazona) o con gliburida. En estos tres estudios, los pacientes fueron aleatorizados para recibir un tratamiento adicional con 2.5 mg al día de ONGLYZA, 5 mg al día de ONGLYZA o un placebo. En uno de los estudios sobre la monoterapia y en el estudio sobre la adición de ONGLYZA al tratamiento con metformina se incluyó un grupo que recibió 10 mg de saxagliptina al día. La dosis de 10 mg no es una dosis aprobada.

En un análisis conjunto predefinido de los resultados de 24 semanas (independientemente del rescate glucémico) de los dos estudios sobre la monoterapia y de los estudios sobre la adición de ONGLYZA a la metformina, a la tiazolidinediona (TZD) o a la gliburida, la incidencia total de reacciones adversas en los pacientes tratados con 2.5 mg y 5 mg de ONGLYZA fue similar a la del grupo placebo (72 % y 72.2% frente al 70.6%, respectivamente). El 2.2%, 3.3% y 1.8% de los pacientes tratados con 2.5 mg de ONGLYZA, 5 mg de ONGLYZA y el placebo, respectivamente, suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas (en al menos 2 pacientes tratados con 2.5 mg o 5 mg de ONGLYZA) que se asociaron más frecuentemente con la suspensión prematura del tratamiento fueron linfocitopenia (0.1% y 0.5% frente al 0%, respectivamente), exantema (0.2% y 0.3% frente al 0.3%), aumento de la creatinemia (0.3 y 0% frente al 0%) y aumento de la creatinofosfocinasa (0.1% y 0.2% frente al 0%). La Tabla 1 presenta las reacciones adversas consideradas en este análisis conjunto, que se observaron en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con 5 mg de ONGLYZA (independientemente de la opinión del investigador sobre la causalidad) y que fueron más frecuentes que con el placebo.

**Tabla 1: Reacciones adversas observadas en los estudios controlados con placebo\* en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con 5 mg de ONGLYZA y que fueron más frecuentes que con el placebo**

	Número (%) de pacientes	
	ONGLYZA N = 882	5 mg Placebo N = 799
Infección de las vías respiratorias superiores	68 (7.7)	61 (7.6)
Infección urinaria	60 (6.8)	49 (6.1)
Cefalea	57 (6.5)	47 (5.9)

\* Los cinco estudios controlados con placebo incluyen dos estudios sobre la monoterapia y un estudio sobre la adición de Onglyza al tratamiento con uno de

4  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo P. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMINGUEZ  
Asesora

2381



siguientes fármacos: metformina, tiazolidinediona o gliburida. Los datos incluidos en la tabla abarcan un periodo de 24 semanas, independientemente del rescate glucémico.

En los pacientes tratados con 2.5 mg de ONGLYZA, la cefalea (6.5%) fue la única reacción adversa que se observó en  $\geq 5\%$  de los pacientes y que fue más frecuente que con el placebo.

En este análisis conjunto, las reacciones adversas que se observaron en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con 2.5 mg o 5 mg de ONGLYZA y que tuvieron una incidencia  $\geq 1\%$  mayor que con el placebo fueron las siguientes: sinusitis (2.9 % y 2.6% frente al 1.6%, respectivamente), dolor abdominal (2.4 % y 1.7 % frente al 0.5 %), gastroenteritis (1.9 % y 2.3% frente al 0.9%) y vómito (2.2 % y 2.3% frente al 1.3%).

En el estudio sobre la adición de ONGLYZA al tratamiento con TZD, la incidencia de edema periférico fue mayor con 5 mg de ONGLYZA que con el placebo (8.1% y 4.3%, respectivamente), mientras que fue del 3.1% con la dosis de 2.5 mg de ONGLYZA. Ninguna de las reacciones de edema periférico provocó la suspensión del fármaco. Las incidencias de edema periférico con 2.5 mg y 5 mg de ONGLYZA frente al placebo fueron del 3.6% y 2% frente al 3% al usarse en monoterapia, del 2.1% y 2.1% frente al 2.2% al añadirse al tratamiento con metformina y del 2.4% y 1.2% frente al 2.2% al añadirse a la gliburida.

La incidencia de fracturas fue de 1.0 y 0.6 por 100 años-paciente con ONGLYZA (análisis conjunto de las dosis de 2.5 mg, 5 mg y 10 mg) y el placebo, respectivamente. La dosis de 10 mg no es una dosis aprobada. La incidencia de fracturas no aumentó con el tiempo en los pacientes tratados con ONGLYZA. No se ha establecido la causalidad y los estudios preclínicos no han mostrado reacciones adversas óseas debidas a la saxagliptina.

En el programa clínico se observó un caso de trombocitopenia, con un diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática. Se desconoce la relación de este acontecimiento con ONGLYZA.

#### **Reacciones Adversas en pacientes con disfunción renal:**

ONGLYZA (2.5 mg) se comparó con un placebo en un estudio de 12 semanas realizado en 170 pacientes con diabetes tipo 2 y disfunción renal moderada o grave o nefropatía terminal (NPT). La incidencia de reacciones adversas, incluidas las graves y las suspensiones del tratamiento debido a reacciones adversas, fue similar entre ONGLYZA y el placebo.

#### **Reacciones adversas con el uso concomitante con insulina:**

En el estudio sobre la adición de ONGLYZA al tratamiento con insulina [véase *Estudios Clínicos*], la incidencia de reacciones adversas, incluidas las graves y las suspensiones del tratamiento debido a reacciones adversas, fue similar entre ONGLYZA y el placebo, excepto por la hipoglucemia confirmada (ver *Reacciones Adversas*).

5

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo Domínguez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
Aprobada

### Reacciones adversas con el uso concomitante con metformina a pacientes con diabetes tipo 2 no tratados previamente

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas observadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes (independientemente de la opinión del investigador sobre la causalidad) que participaron en un estudio adicional de 24 semanas controlado con un fármaco de referencia en el que se coadministró ONGLYZA y metformina a pacientes no tratados previamente.

**Tabla 2: Tratamiento inicial con la combinación de ONGLYZA y metformina en pacientes no tratados previamente: reacciones adversas observadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con ONGLYZA (5 mg) más metformina (y que fueron más frecuentes que en los pacientes que recibieron la metformina sola)**

	Número (%) de pacientes	
	ONGLYZA (5 mg) + metformina* N = 320	Metformina* N = 328
Cefalea	24 (7.5)	17 (5.2)
Rinofaringitis	22 (6.9)	13 (4.0)

\* La dosis inicial de metformina de 500 mg al día se aumentó progresivamente hasta un máximo de 2000 mg al día.

### Hipoglucemia

Las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los casos notificados de hipoglucemia. No se exigió la medición paralela de la glucosa o ésta fue normal en algunos pacientes. En consecuencia, es imposible concluir que todos estos informes indicaban una verdadera hipoglucemia.

En el estudio de la adición de ONGLYZA al tratamiento con gliburida, la incidencia total de hipoglucemia fue mayor con 2.5 mg y 5 mg de ONGLYZA (13.3% y 14.6%) que con el placebo (10.1%). En este estudio, la incidencia de hipoglucemia confirmada, que se definió como la presencia de síntomas de hipoglucemia y un valor de glucosa  $\leq 50$  mg/dl por punción digital, fue del 2.4% y 0.8% con 2.5 mg y 5 mg de ONGLYZA y del 0.7% con el placebo [véase *Advertencias y precauciones*]. La incidencia de hipoglucemia con 2.5 mg y 5 mg de ONGLYZA frente al placebo fue del 4% y 5.6% frente al 4.1% al administrarse en monoterapia, del 7.8% y 5.8% frente al 5% al añadirse al tratamiento con metformina y del 4.1% y 2.7% frente al 3.8% al añadirse a la TZD. La incidencia de hipoglucemia fue del 3.4% en los pacientes no tratados previamente que recibieron ONGLYZA (5 mg) más metformina y del 4% en los pacientes que recibieron solamente metformina.

En el estudio controlado con un fármaco de referencia que comparó la adición de 5 mg de ONGLYZA o de glipizida a pacientes que no lograban un control adecuado con la metformina sola, la incidencia de hipoglucemia fue del 3% (19 episodios en 13 pacientes) con 5 mg de ONGLYZA frente al 36.3% (750 episodios en 156 pacientes) con la glipizida. No se notificó ningún caso de hipoglucemia sintomática confirmada (acompañada de un valor de glucosa  $\leq 50$

6

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Arce  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
LUCRENCIA DOMÍNGUEZ





mg/dl por punción digital) con ONGLYZA, pero sí en 35 pacientes tratados con la glipizida (8.1%) ( $p < 0.0001$ ).

Durante un periodo de tratamiento de 12 semanas en pacientes con disfunción renal moderada o grave o nefropatía terminal, la incidencia total de hipoglucemia fue del 20% en los pacientes tratados con 2.5 mg de ONGLYZA y del 22% con el placebo. Cuatro pacientes tratados con ONGLYZA (4.7%) y tres con el placebo (3.5%) notificaron al menos un episodio de hipoglucemia sintomática confirmada (acompañada de un valor de glucosa  $\leq 50$  mg/dl por punción digital).

En el estudio sobre la adición de ONGLYZA a la insulina, la incidencia total de hipoglucemia fue del 18.4% con 5 mg de ONGLYZA y del 19.9% con el placebo. Sin embargo, la incidencia de hipoglucemia sintomática confirmada (acompañada de un valor de glucemia  $\leq 50$  mg/dl por punción digital) fue mayor con 5 mg de ONGLYZA (5.3%) que con el placebo (3.3%).

En el estudio sobre la adición de ONGLYZA a la combinación de metformina + sulfonilurea, la incidencia total de hipoglucemia fue del 10.1% con 5 mg de ONGLYZA y del 6.3% con el placebo. La incidencia de hipoglucemia confirmada fue del 1.6% en los pacientes tratados con ONGLYZA, mientras que no se notificó ningún caso en el grupo placebo [ver *Advertencias y precauciones*]

#### Reacciones de hipersensibilidad

En el análisis conjunto de los 5 estudios hasta la semana 24, se notificaron reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria y edema facial en el 1.5%, 1.5% y 0.4% de los pacientes tratados con 2.5 mg y 5 mg de ONGLYZA y un placebo, respectivamente. En los pacientes tratados con ONGLYZA, ninguna de estas reacciones requirió la hospitalización o fue calificada de posiblemente mortal por los investigadores. Un paciente de este análisis conjunto, tratado con la ONGLYZA, suspendió el tratamiento debido a urticaria generalizada y edema facial.

#### Infecciones

La base de datos de estudios clínicos controlados y sin enmascaramiento de la ONGLYZA contiene hasta la fecha 6 casos (0.12%) de tuberculosis entre los 4959 pacientes tratados con la ONGLYZA (1.1 por 1000 años-paciente), frente a ningún caso entre los 2868 pacientes tratados con fármacos de referencia. Dos de estos seis casos se confirmaron con análisis de laboratorio, mientras que los casos restantes contenían información limitada o un diagnóstico presunto de tuberculosis. Ninguno de los seis casos tuvo lugar en Estados Unidos ni en Europa Occidental. Un caso se registró en Canadá, en un paciente originario de Indonesia que había visitado recientemente ese país. La duración del tratamiento con la ONGLYZA hasta la notificación de la tuberculosis fue de 144 a 929 días. En cuatro casos, el recuento de linfocitos medido después del tratamiento se ubicó sistemáticamente en el intervalo de referencia. Un paciente presentaba linfocitopenia antes de iniciar la ONGLYZA, y permaneció estable durante todo el tratamiento con ONGLYZA. El último paciente tuvo un recuento aislado de linfocitos por debajo del intervalo normal aproximadamente cuatro meses antes del informe de tuberculosis. No se han comunicado informes espontáneos de tuberculosis tras el uso de la ONGLYZA. No se ha estimado la

7  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo P. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMINGUEZ  
Vendera



causalidad y hasta la fecha el número de casos es insuficiente para determinar si la tuberculosis se relaciona con la ONGLYZA.

La base de datos de estudios clínicos controlados y sin enmascaramiento de ONGLYZA contiene hasta la fecha un caso de infección oportunista en un paciente tratado con ONGLYZA que presentó una septicemia mortal tras una presunta intoxicación alimentaria con *Salmonella* después de aproximadamente 600 días de tratamiento con ONGLYZA. No se han comunicado informes espontáneos de infecciones oportunistas tras el uso de ONGLYZA.

### Signos vitales

No se han observado variaciones clínicamente significativas de los signos vitales en los pacientes tratados con ONGLYZA.

### Análisis de laboratorio

#### Recuento absoluto de linfocitos

Se observó una reducción media relacionada con la dosis de ONGLYZA del recuento absoluto de linfocitos. En el análisis conjunto de cinco estudios clínicos controlados con placebo, después de 24 semanas se observaron frente al placebo reducciones medias de aproximadamente 100 y 120 células/microlitro con 5 mg y 10 mg de ONGLYZA, respectivamente, a partir de un recuento medio inicial de aproximadamente 2200 células/microlitro. Se registraron efectos similares al coadministrar inicialmente 5 mg de ONGLYZA y metformina, con respecto a la monoterapia con metformina. No se observó ninguna diferencia frente al placebo al administrar 2.5 mg de ONGLYZA. La proporción de pacientes con un recuento de linfocitos  $\leq 750$  células/microlitro fue del 0.5%, 1.5%, 1.4% y 0.4% en los grupos tratados con 2.5 mg, 5 mg y 10 mg de ONGLYZA y el placebo, respectivamente. La mayoría de los pacientes no presentaron recidivas con la exposición repetida a ONGLYZA, aunque algunos pacientes debieron suspender el tratamiento debido a reducciones recurrentes al reintroducir el fármaco. Las reducciones del recuento de linfocitos no se asociaron con reacciones adversas de importancia clínica. La dosis de 10 mg no es una dosis aprobada.

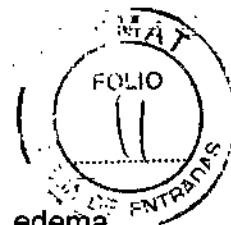
Se desconoce la importancia clínica de esta reducción del recuento de linfocitos frente al placebo. Cuando el estado clínico lo requiere, por ejemplo en caso de infección inusual o prolongada, debe determinarse el recuento de linfocitos. Se desconoce el efecto de ONGLYZA en el recuento de linfocitos de pacientes con anomalías linfocíticas (p.ej., infección por el virus de la inmunodeficiencia humana).

### 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Desde la aprobación de ONGLYZA se han identificado otras reacciones adversas. Dado que tales reacciones se han notificado de manera espontánea en una población de tamaño indeterminado, es imposible obtener una estimación fiable de su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

8  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo ...  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
Aprobada



- Reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, edema angioneurótico y afecciones cutáneas exfoliativas [ver *Contraindicaciones y Advertencias y precauciones*].
- Pancreatitis aguda [ver *Indicaciones y uso y Advertencias y precauciones*].

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Inhibidores potentes de las formas CYP3A4/5

El ketoconazol aumentó de manera significativa la exposición a la saxagliptina. Se prevén aumentos significativos similares de las concentraciones plasmáticas de saxagliptina con otros inhibidores potentes de las formas CYP3A4/5 (p.ej., atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina). La dosis de saxagliptina debe limitarse a 2.5 mg cuando se coadministre con un inhibidor potente de las formas CYP3A4/5 [véanse *Posología y Administración y Farmacología Clínica*].

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

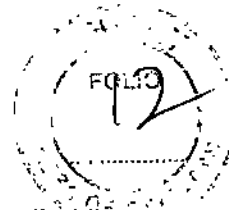
### 8.1 Embarazo

#### Categoría B de riesgo durante el embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre permiten prever la respuesta en seres humanos, ONGLYZA, al igual que otros antidiabéticos, debe usarse durante el embarazo sólo en caso de necesidad absoluta.

La saxagliptina no fue teratógena con ninguna de las dosis administradas a ratas y conejas gestantes durante el periodo de organogénesis. Se observó una osificación incompleta de la pelvis, una forma de retraso del desarrollo, en ratas tratadas con una dosis de 240 mg/kg, o aproximadamente 1503 y 66 veces la exposición humana a la saxagliptina y al metabolito activo, respectivamente, con la dosis máxima recomendada para el ser humano (DMRH), que es de 5 mg. Se observaron toxicidad materna y disminución del peso corporal fetal con 7986 y 328 veces la exposición humana a la saxagliptina y al metabolito activo con la DMRH, respectivamente. Se registraron variaciones esqueléticas menores en conejas con una dosis tóxica materna de 200 mg/kg, o aproximadamente 1432 y 992 veces la DMRH.

La coadministración de saxagliptina y metformina a ratas y conejas gestantes durante el periodo de organogénesis no fue mortal para los embriones ni teratógena en ninguna de las dos especies al examinar dosis que arrojaron exposiciones sistémicas (ABC) de hasta 100 y 10 veces la exposición correspondiente a la DMRH (5 mg de saxagliptina y 2000 mg de metformina), respectivamente, en ratas, y de hasta 249 y 1.1 veces la DMRH en conejos. En las ratas, los efectos tóxicos en el desarrollo se limitaron a un aumento de la incidencia de costillas onduladas; la toxicidad materna asociada se limitó a disminuciones del peso del 11% al 17% durante el estudio y a reducciones relacionadas del consumo materno de alimentos. En las conejas, la coadministración fue mal tolerada en un subgrupo de madres (12 de 30), provocando muerte, agonía o aborto. Sin embargo, entre las madres que



sobrevivieron con camadas evaluables, la toxicidad materna se limitó a reducciones mínimas del peso corporal del día 21 al día 29 de gestación; y los efectos tóxicos en el desarrollo de esas camadas se limitaron a disminuciones del 7% del peso corporal de los fetos y a una baja incidencia de retraso de la osificación del hioides en los fetos.

La administración de saxagliptina a ratas hembras entre el día 6 de la gestación y el día 20 de la lactancia provocó disminuciones del peso corporal de las crías machos y hembras sólo con dosis maternotóxicas (exposiciones  $\geq 1629$  y 53 veces la exposición correspondiente a la DMRH de saxagliptina y de su metabolito activo). No se observó ninguna toxicidad funcional ni del comportamiento en las crías de ratas que recibieron la saxagliptina, cualquiera fuese la dosis.

La saxagliptina atraviesa la barrera placentaria y llega al feto tras su administración a ratas gestantes.

### 8.3 Lactancia

La saxagliptina se excreta en la leche de ratas lactantes en aproximadamente una proporción de 1:1 con las concentraciones plasmáticas del fármaco. Se ignora si la saxagliptina se excreta en la leche humana. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana, debe tenerse precaución al administrar ONGLYZA a mujeres que amamantan.

### 8.4 Uso pediátrico

No se ha confirmado la seguridad y la eficacia de ONGLYZA en pacientes menores de 18 años de edad. Adicionalmente, no se llevaron a cabo estudios caracterizando la farmacocinética de ONGLYZA en pacientes pediátricos.

### 8.5 Uso geriátrico

En los seis estudios clínicos controlados con diseño doble ciego sobre la seguridad y la eficacia de ONGLYZA, 634 (15.3%) de los 4148 pacientes aleatorizados tenían 65 años de edad o más, y 59 (1.4%) 75 años o más. En términos generales, no se observaron diferencias en cuanto a seguridad o eficacia entre los pacientes  $\geq 65$  años y los pacientes más jóvenes. Si bien esta experiencia clínica no ha revelado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, no puede descartarse la posibilidad de que la sensibilidad sea mayor en algunos ancianos.

La saxagliptina y su metabolito activo se eliminan parcialmente por el riñón. Dado que la disfunción renal es más probable en los pacientes de edad avanzada, debe tenerse cuidado al seleccionar la dosis en los ancianos, teniendo en cuenta su función renal [Véanse *Posología y Administración y Farmacología Clínica*].

## 9 SOBREDOSIS

En un estudio clínico controlado sobre la administración de dosis de hasta 400 mg diarios de ONGLYZA una vez al día (80 veces la DMRH) por vía oral a voluntarios sanos durante 2 semanas, no hubo reacciones adversas clínicas

10  
Ejeto: - Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Apolito M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ

relacionadas con la dosis ni efectos de importancia clínica en el intervalo QTc o la frecuencia cardíaca.

En caso de sobredosis, debe iniciarse un tratamiento de apoyo apropiado de acuerdo con el estado clínico del paciente. La saxagliptina y su metabolito activo se eliminan por hemodiálisis (23% de la dosis en 4 horas).

*Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

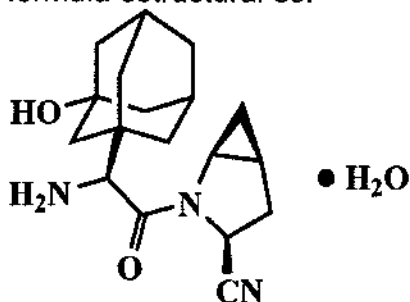
*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

## 10 DESCRIPCIÓN

La saxagliptina es un inhibidor de la enzima DPP4 que se administra por vía oral.

La denominación química de la saxagliptina monohidrato es: (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxitriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo monohidrato, o bien, (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo hidrato. Su fórmula empírica es C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> • H<sub>2</sub>O y su peso molecular es de 333.43. Su fórmula estructural es:



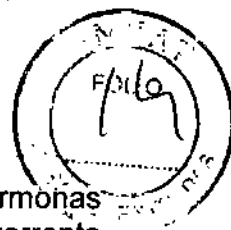
La saxagliptina monohidrato es un polvo cristalino no higroscópico de color blanco a amarillo claro o marrón claro. Es bastante soluble en agua a 24°C ± 3°C, poco soluble en acetato de etilo, y soluble en metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetonitrilo, acetona y polietilenglicol 400 (PEG 400).

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Modo de acción

En respuesta a las comidas, se produce un aumento de las concentraciones de hormonas incretinas como el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) que son liberados en el torrente sanguíneo desde el intestino delgado. Estas hormonas provocan la liberación de insulina por parte de las células beta pancreáticas en forma dependiente de la glucosa, pero son inactivadas por la enzima DPP4 en cuestión de minutos. El GLP-1 también reduce la secreción de glucagón por parte de las células alfa pancreáticas, lo cual disminuye la producción hepática de glucosa. En los pacientes con diabetes tipo 2 son reducidas las concentraciones de GLP-1, pero se mantiene la respuesta de la insulina al GLP-1. La saxagliptina es un

2381



inhibidor competitivo de la DPP4 que retrasa la inactivación de las hormonas incretinas y, en consecuencia, aumenta sus concentraciones en el torrente sanguíneo y reduce la glucemia en ayunas y posprandial en forma dependiente de la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2

## 12.2 Farmacodinamia

En los pacientes con diabetes tipo 2, la administración de ONGLYZA inhibe la actividad de la enzima DPP4 durante un periodo de 24 horas. Tras una carga de glucosa por vía oral o una comida, esta inhibición de la DPP4 provocó un incremento de 2 a 3 veces de las concentraciones circulantes de GLP-1 y GIP activos, disminuyó las concentraciones de glucagón y aumentó la secreción de insulina dependiente de la glucosa por parte de las células beta pancreáticas. La elevación de las concentraciones de insulina y la reducción de las de glucagón se asociaron con una disminución de la glucemia en ayunas y con una menor fluctuación de la glucemia tras una carga de glucosa por vía oral o una comida.

## Electrofisiología cardiaca

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado de 4 periodos, que utilizó la moxifloxacina como fármaco de referencia y en el que participaron 40 voluntarios sanos, ONGLYZA no se asoció con una prolongación de importancia clínica del intervalo QTc ni de la frecuencia cardiaca con dosis diarias de hasta 40 mg (8 veces la DMRH).

## 12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de la saxagliptina y de su metabolito activo, 5-hidroxisaxagliptina, fue similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Los valores de  $C_{max}$  (concentración plasmática máxima) y ABC (área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo) de la saxagliptina y de su metabolito activo, aumentaron proporcionalmente a la dosis entre 2.5 y 400 mg. Después de la administración de una dosis oral única de 5 mg de saxagliptina a sujetos sanos, la media de los valores del ABC de la saxagliptina y de su metabolito activo fue de 78 ng·h/ml y 214 ng·h/ml, respectivamente, mientras que la  $C_{max}$  correspondiente fue de 24 ng/ml y 47 ng/ml, respectivamente. La variabilidad media (CV [%]) de los valores de ABC y  $C_{max}$  de la saxagliptina y su metabolito activo fue inferior al 25%.

No se observó una acumulación apreciable de la saxagliptina o de su metabolito activo con la administración repetida de una dosis diaria, con ninguna dosis. La depuración de la saxagliptina y de su metabolito activo no dependió ni de la dosis ni del tiempo durante 14 días de administración de una dosis diaria de saxagliptina de 2.5 mg a 400 mg.

## Absorción

La mediana del tiempo para alcanzar la concentración máxima ( $T_{max}$ ) tras la administración de la dosis de 5 mg una vez al día fue de 2 horas en el caso de la saxagliptina y de 4 horas en el caso de su metabolito activo. La administración junto con una comida rica en grasas provocó un aumento del  $T_{max}$  de la saxagliptina de aproximadamente 20 minutos, frente a la administración en ayunas. Se observó un aumento del 27% del ABC de la saxagliptina al tomarla

12

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Acilfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ

con una comida, en comparación con la administración en ayunas. ONGLYZA puede tomarse con alimentos o sin ellos.

### Distribución

*In vitro*, la saxagliptina y su metabolito activo se unen a las proteínas séricas humanas de manera insignificante. Por lo tanto, las variaciones de las concentraciones de proteínas sanguíneas que se observan en distintas enfermedades (como en la deficiencia renal o hepática) normalmente no alterarán la farmacocinética de la saxagliptina.

### Metabolismo

El metabolismo de la saxagliptina es mediado principalmente por las formas 3A4/5 del citocromo P450 (CYP3A4/5). El principal metabolito de la saxagliptina también es un inhibidor de la DPP4, pero con la mitad de la potencia de la saxagliptina. Por lo tanto, los inhibidores e inductores potentes de las formas CYP3A4/5 alterarán la farmacocinética de la saxagliptina y de su metabolito [Véase *Interacciones farmacológicas*].

### Excreción

La saxagliptina se elimina tanto por vía renal como por vía hepática. Tras una dosis única de 50 mg de <sup>14</sup>C-saxagliptina, el 24%, el 36% y el 75% de la dosis se excretó en la orina en forma de saxagliptina, de su metabolito activo, y de radiactividad total, respectivamente. La media de la depuración renal de la saxagliptina (~230 ml/min) fue mayor que la media de la velocidad de filtración glomerular estimada (~120 ml/min), lo que indica un cierto grado de excreción renal activa. El 22% de la radiactividad administrada se recuperó en las heces y representó la fracción de la dosis de saxagliptina excretada en la bilis y/o del fármaco que no se absorbió en el tracto gastrointestinal. Tras la administración de una dosis oral única de 5 mg de ONGLYZA a sujetos sanos, la vida media terminal plasmática ( $t_{1/2}$ ) de la saxagliptina y de su metabolito activo fue en promedio de 2.5 y 3.1 horas, respectivamente.

### Poblaciones específicas

#### Disfunción renal

Se realizó un estudio abierto de dosis únicas a fin de evaluar la farmacocinética de la saxagliptina (dosis de 10 mg) en sujetos con diversos grados de disfunción renal crónica (N=8 por grupo), con respecto a sujetos con función renal normal. La dosis de 10 mg no es una dosis aprobada. El estudio incluyó a pacientes con disfunción renal clasificada en función de la depuración de creatinina de la siguiente manera: disfunción renal leve (>50 a ≤ 80 ml/min), moderada (30 a ≤ 50 ml/min) y grave (<30 ml/min), así como pacientes hemodializados con nefropatía terminal (NPT). La depuración de creatinina se calculó a partir de la creatinina sérica con la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$DEPCr = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)} \{ \times 0.85 \text{ para mujeres} \}}{[72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}]}$$

13  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Acción de la empresa  
Ej. Ejecutivo  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
EJ. CRENCA DOMÍNGUEZ







de la saxagliptina. Las diferencias de farmacocinética de la saxagliptina y del metabolito activo entre sujetos jóvenes y sujetos de edad avanzada se deben probablemente a varios factores, entre ellos la disminución de la función renal y de la capacidad metabólica a medida que aumenta la edad. En el análisis de farmacocinética poblacional, la edad no se identificó como una covariable con efectos significativos en la depuración aparente de la saxagliptina o de su metabolito activo.

#### **Raza y origen étnico**

No es necesario ajustar la dosis en función de la raza. El análisis de farmacocinética poblacional comparó la farmacocinética de la saxagliptina y de su metabolito activo entre 309 sujetos de raza blanca y 105 sujetos de otras razas (seis grupos raciales). No se detectaron diferencias significativas en la farmacocinética de la saxagliptina y de su metabolito activo entre estas dos poblaciones.

#### **Estudios de Interacciones farmacológicas**

##### ***Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas***

El metabolismo de la saxagliptina es mediado principalmente por las formas CYP3A4/5.

En los estudios *in vitro*, la saxagliptina y su metabolito activo no inhibieron las formas CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ó 3A4, ni indujeron las formas CYP1A2, 2B6, 2C9 o 3A4. Por lo tanto, la saxagliptina normalmente no alterará la depuración metabólica de los fármacos coadministrados que son metabolizados por estas enzimas. La saxagliptina es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp), pero no es un inhibidor ni un inductor significativo de la P-gp.

##### ***Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas***

**Tabla 3: Efecto de fármacos coadministrados en la exposición sistémica a la saxagliptina y a su metabolito activo, la 5-hidroxi-saxagliptina**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de saxagliptina*	Relación de medias geométricas (con / sin el fármaco coadministrado) Ningún efecto = 1.00		
				ABC <sub>f</sub>	C <sub>max</sub>
<b>No es necesario ajustar la dosis en los siguientes casos:</b>					
Metformina	1000 mg	100 mg	saxagliptina	0.98	0.79
			5-hidroxi-saxagliptina	0.99	0.88
Gliburida	5 mg	10 mg	saxagliptina	0.98	1.08
			5-hidroxi-saxagliptina	ND	ND

15

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Acción: Florencia Domínguez  
 Función: Ejecutiva  
 Cargo: Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
**FLORENCIA DOMÍNGUEZ**  
 Autorizada

**Tabla 3: Efecto de fármacos coadministrados en la exposición sistémica a la saxagliptina y a su metabolito activo, la 5-hidroxi-saxagliptina**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de saxagliptina*	Relación de medias geométricas (con / sin el fármaco coadministrado) Ningún efecto = 1.00	ABC	C <sub>max</sub>
				†	
Pioglitazona <sup>‡</sup>	45 mg una vez al día durante 10 días	10 mg v/d durante 5 días	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	1.11 ND	1.11 ND
Digoxina	0.25 mg cada 6 h el primer día, luego cada 12 h el segundo día, luego una vez al día durante 5 días	10 mg v/d durante 7 días	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	1.05 1.06	0.99 1.02
Simvastatina	40 mg una vez al día durante 8 días	10 mg v/d durante 4 días	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	1.12 1.02	1.21 1.08
Diltiazem	360 mg (acción prolongada) una vez al día durante 9 días	10 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	2.09 0.66	1.63 0.57
Rifampicina <sup>§</sup>	600 mg una vez al día durante 6 días	5 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	0.24 1.03	0.47 1.39
Omeprazol	40 mg una vez al día durante 5 días	10 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	1.13 ND	0.98 ND
Hidróxido de aluminio + hidróxido de magnesio + simeticona	hidróxido de aluminio: 2400 mg hidróxido de magnesio: 2400 mg simeticona: 240 mg	10 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	0.97 ND	0.74 ND
Famotidina	40 mg	10 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	1.03 ND	1.14 ND
<b>Limitar la dosis de ONGLYZA a 2.5 mg una vez al día en caso de coadministración con potentes inhibidores de las formas CYP3A4/5: [ver <i>Interacciones farmacológicas y Dosis y administración</i>]</b>					
Ketoconazol	200 mg dos veces al día durante 9 días	100 mg	saxagliptina 5-hidroxi-	2.45 0.12	1.62 0.05

2381



**Tabla 3: Efecto de fármacos coadministrados en la exposición sistémica a la saxagliptina y a su metabolito activo, la 5-hidroxi-saxagliptina**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de saxagliptina*	Relación de medias geométricas (con / sin el fármaco coadministrado) Ningún efecto = 1.00		
				ABC†	C <sub>max</sub>
			saxagliptina		
Ketoconazol	200 mg dos veces al día durante 7 días	20 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	3.67 ND	2.44 ND

\* Dosis única, salvo indicación contraria.

† ABC = ABC<sub>o</sub> en el caso de los fármacos administrados en una dosis única y ABC = ABC<sub>r</sub> en el caso de los fármacos administrados en dosis múltiples.

‡ Se excluyeron los resultados de un sujeto.

§ La rifampicina no alteró la inhibición de la actividad de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP4) en un intervalo de administración de 24 horas.

ND = no se determinó; 1 v/d = una vez al día; h = horas

**Tabla 4: Efecto de la saxagliptina en la exposición sistémica a los fármacos coadministrados**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de saxagliptina*	Relación de medias geométricas (con / sin la saxagliptina) Ningún efecto = 1.00		
				ABC†	C <sub>max</sub>
<b>No es necesario ajustar la dosis en los siguientes casos:</b>					
Metformina	1000 mg	100 mg	metformina	1.20	1.09
Gliburida	5 mg	10 mg	gliburida	1.06	1.16
Pioglitazona‡	45 mg una vez al día durante 10 días	10 mg 1 v/d durante 5 días	pioglitazona hidroxioglitazona	1.08 ND	1.14 ND
Digoxina	0.25 mg cada 6 h el primer día, luego cada 12 h el segundo día, luego una vez al día durante 5 días	10 mg 1 v/d durante 7 días	digoxina	1.06	1.09
Simvastatina	40 mg una vez al día	10 mg 1 v/d durante 4 días	simvastatina metabolito ácido	1.04	0.88

17

Liebi-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Aceldo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
Aprobada

	durante 8 días	días	de la simvastatina	1.16	1.00
Diltiazem	360 mg (acción prolongada) una vez al día durante 9 días	10 mg	diltiazem	1.10	1.16
Ketoconazol	200 mg dos veces al día durante 9 días	100 mg	ketoconazol	0.87	0.84
Etinilestradiol y norgestimato	0.035 mg de etinilestradiol y 0.250 mg de norgestimato durante 21 días	5 mg una vez al día durante 21 días	etinilestradiol norelgestromina norgestrel	1.07 1.10 1.13	0.98 1.09 1.17

\* Dosis única, salvo indicación contraria.

† ABC = ABC<sub>u</sub> en el caso de los fármacos administrados en una dosis única y ABC = ABC<sub>r</sub> en el caso de los fármacos administrados en dosis múltiples.

‡ Los resultados incluyen a todos los sujetos.

ND = no se determinó; 1 v/d = una vez al día; h = horas

### 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

#### 13.1 Poder cancerígeno y mutágeno, alteración de la fertilidad

##### Carcinogénesis

La saxagliptina no indujo tumores en ratones (50, 250 y 600 mg/kg) ni en ratas (25, 75, 150 y 300 mg/kg) con las dosis más altas evaluadas, que en ratones fueron equivalentes a alrededor de 870 veces (machos) y 1165 veces (hembras) la exposición humana correspondiente a la DMRH de 5 mg al día, y en ratas, de aproximadamente 355 veces (machos) y 2217 veces (hembras) la exposición correspondiente a la DMRH.

##### Mutagénesis

La saxagliptina no tuvo efectos mutágenos ni clastógenos, con activación metabólica o sin ella, en un ensayo de mutación bacteriana de Ames *in vitro*, un ensayo citogenético *in vitro* en linfocitos humanos primarios, un ensayo de micronúcleos *in vivo* oral en ratas, un estudio oral de reparación de ADN *in vivo* en ratas y un estudio oral citogenético *in vivo* / *in vitro* en linfocitos de sangre periférica en ratas. El metabolito activo no tuvo efectos mutágenos en un ensayo de mutación bacteriana de Ames *in vitro*.

##### Deterioro de Fertilidad

En un estudio de fertilidad en ratas, los machos recibieron dosis orales por sonda esofágica durante 2 semanas antes del apareamiento, durante el apareamiento y hasta la fecha programada del sacrificio (aproximadamente 4 semanas en total), mientras que las hembras recibieron dosis orales por sonda esofágica

2381



durante 2 semanas antes del apareamiento y hasta el séptimo día de la gestación. No se observaron efectos adversos en la fertilidad con exposiciones de alrededor de 603 veces (machos) y 776 veces (hembras) la exposición correspondiente a la DMRH. Las dosis más altas que produjeron efectos maternotóxicos también aumentaron la reabsorción fetal (aproximadamente 2069 y 6138 veces la exposición correspondiente a la DMRH). Se observaron efectos adicionales en el ciclo del estro, la fertilidad, la ovulación y la implantación con aproximadamente 6138 veces la exposición correspondiente a la DMRH.

### 13.2 Toxicología y/o farmacología animal

La saxagliptina produjo cambios adversos en la piel de las extremidades de macacos (costras y/o ulceración de colas, dedos, escroto y/o nariz). Las lesiones cutáneas fueron reversibles con  $\geq 20$  veces la DMRH pero, en algunos casos, fueron irreversibles y necrosantes con exposiciones más altas. No se observaron cambios adversos en la piel con exposiciones similares (1-3 veces) a la DMRH de 5 mg. En los ensayos clínicos de la saxagliptina en seres humanos no se han hecho observaciones relacionadas con las lesiones cutáneas detectadas en los monos.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

ONGLYZA se ha estudiado en monoterapia y combinada con metformina, gliburida o una tiazolidinediona (pioglitazona y rosiglitazona).

La seguridad y la eficacia de ONGLYZA en el control glucémico se evaluó en seis estudios clínicos controlados con un diseño doble ciego en el que participó un total de 4148 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de los cuales 3021 recibieron ONGLYZA. En estos estudios, la edad promedio era de 54 años, el 71% de los pacientes eran de raza blanca, el 16% asiáticos, el 4% negros, y el 9% de otros grupos raciales. Un grupo adicional de 423 pacientes, de los cuales 315 recibieron ONGLYZA, participó en un estudio controlado con placebo de búsqueda de la dosis de 6 a 12 semanas de duración.

L. I. I. I. - Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Ingeniero Químico  
Co-Director Técnico

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
Ingeniero Químico

En estos seis estudios con diseño doble ciego, se evaluaron las dosis de ONGLYZA de 2.5 mg y 5 mg una vez al día. Tres de estos estudios también evaluaron una dosis diaria de 10 mg de saxagliptina, que no brindó una mayor eficacia que la dosis diaria de 5 mg. La dosis de 10 mg no es una dosis aprobada. Las dosis de 2.5 mg y 5 mg de ONGLYZA produjeron mejorías de importancia clínica y estadísticamente significativas de la hemoglobina A1c (A1C), la glucemia en ayunas (GA) y la glucemia posprandial (GPP) de 2 horas en una prueba convencional de tolerancia a la glucosa oral en comparación con el grupo de control. Se observaron reducciones de la A1C en todos los subgrupos, incluidos aquellos basados en el sexo, la edad, la raza y el valor inicial del índice de masa corporal (IMC).

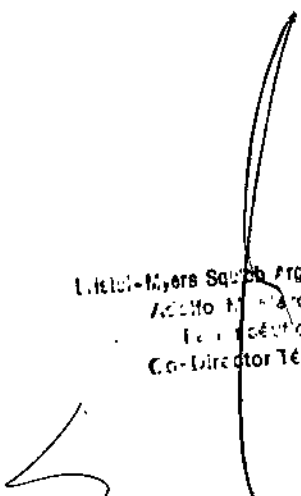
ONGLYZA no se asoció con variaciones significativas, frente a los valores iniciales, del peso corporal o de los lípidos séricos en ayunas en comparación con el placebo.

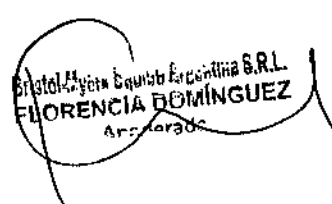
ONGLYZA también ha sido evaluado en cuatro estudios adicionales en pacientes con diabetes tipo 2: un estudio controlado con un fármaco de referencia que comparó ONGLYZA con la glipizida en 858 pacientes que no habían logrado un control adecuado con la metformina sola, un estudio controlado con placebo en 455 pacientes que no habían logrado un control adecuado con insulina sola o con una combinación de insulina + metformina, un estudio que comparó ONGLYZA con un placebo en 257 pacientes que no habían logrado un control adecuado con la combinación de metformina y una sulfonilurea, y un estudio que comparó ONGLYZA con un placebo en 170 pacientes con diabetes tipo 2 y disfunción renal moderada o grave o nefropatía terminal.

#### 14.1 Monoterapia

Un total de 766 pacientes con diabetes tipo 2, que no habían conseguido un control adecuado con dieta y ejercicio (A1C entre  $\geq 7\%$  y  $\leq 10\%$ ), participaron en dos estudios controlados con placebo, con un diseño doble ciego y de 24 semanas de duración, que evaluaron la eficacia y la seguridad de la monoterapia con ONGLYZA.

En el primer estudio, tras un periodo de preinclusión ciego simple de 2 semanas con dieta, ejercicio y un placebo, 401 pacientes fueron distribuidos al azar para recibir 2.5 mg, 5 mg o 10 mg de ONGLYZA o un placebo. La dosis de 10 mg no es una dosis aprobada. Los pacientes que no alcanzaban objetivos glucémicos específicos durante el estudio recibían metformina, además del placebo u ONGLYZA. En los pacientes que necesitaron el tratamiento de rescate, la eficacia se evaluó considerando la última medición antes del rescate. En este estudio no se permitió ajustar la dosis de ONGLYZA.

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Lic. No. M. 12345  
Técnico  
Co-Director Técnico

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
Aprobado

2381



El tratamiento con 2.5 mg y 5 mg de ONGLYZA al día consiguió mejoras significativas de la A1C, la GA y la GPP frente al placebo (Tabla 5). El porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento por un control glucémico inadecuado o que recibieron un tratamiento de rescate tras cumplir criterios glucémicos predefinidos fue del 16% en el grupo de 2.5 mg de ONGLYZA, del 20% en el grupo de 5 mg de ONGLYZA y del 26% en el grupo placebo.

**Tabla 5: Parámetros glucémicos después de 24 semanas en un estudio controlado con placebo sobre la monoterapia con ONGLYZA en pacientes con diabetes tipo 2\***

Parámetro de eficacia	ONGLYZA 2.5 mg N = 102	ONGLYZA 5 mg N = 106	Placebo N = 95
<b>Hemoglobina A1C (%)</b>	<b>N = 100</b>	<b>N = 103</b>	<b>N = 92</b>
Valor inicial (media)	7.9	8.0	7.9
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada <sup>†</sup> )	-0.4	-0.5	+0.2
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada <sup>†</sup> )	-0.6 <sup>‡</sup>	-0.6 <sup>‡</sup>	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.9, -0.3)	(-0.9, -0.4)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A1C <7%	35% (35/100)	38% <sup>§</sup> (39/103)	24% (22/92)
<b>Glucemia en ayunas (mg/dl)</b>	<b>N = 101</b>	<b>N = 105</b>	<b>N = 92</b>
Valor inicial (media)	178	171	172
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada <sup>†</sup> )	-15	-9	+6
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada <sup>†</sup> )	-21 <sup>§</sup>	-15 <sup>§</sup>	
Intervalo de confianza del 95%	(-31, -10)	(-25, -4)	
<b>Glucemia posprandial de 2 horas (mg/dl)</b>	<b>N = 78</b>	<b>N = 84</b>	<b>N = 71</b>
Valor inicial (media)	279	278	283
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada <sup>†</sup> )	-45	-43	-6
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada <sup>†</sup> )	-39 <sup>¶</sup>	-37 <sup>§</sup>	
Intervalo de confianza del 95%	(-61, -16)	(-59, -15)	

\* Población por intención de tratar en la que se usó la última observación realizada durante el estudio o la última observación previa al tratamiento de rescate con metformina, en los pacientes que lo necesitaron.

† Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

21

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Avda. M. de Sáenz  
 1000, Edificio  
 C.C. Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 C. DOMÍNGUEZ



‡ Valor de  $p < 0.0001$  en comparación con el placebo.

§ Valor de  $p < 0.05$  en comparación con el placebo.

¶ No se evaluó el nivel de significación de la diferencia en la GPP de 2 horas con la dosis de 2.5 mg de ONGLYZA.

Se llevó a cabo un segundo estudio de 24 semanas sobre la monoterapia a fin de evaluar distintos regímenes posológicos de ONGLYZA. Pacientes no tratados anteriormente con diabetes mal controlada (A1C entre  $\geq 7\%$  y  $\leq 10\%$ ) participaron en un periodo de preinclusión de 2 semanas con diseño ciego simple, con dieta, ejercicio y un placebo. Un total de 365 pacientes fueron distribuidos al azar entre los siguientes grupos de tratamiento: 2.5 mg de ONGLYZA cada mañana, 5 mg cada mañana, 2.5 mg con un posible aumento a 5 mg cada mañana, 5 mg cada noche, o un placebo. Los pacientes que no alcanzaban objetivos glucémicos específicos durante el estudio recibían un tratamiento de rescate con metformina además del placebo u ONGLYZA; el número de pacientes aleatorizados por grupo de tratamiento se situó entre 71 y 74.

El tratamiento con 5 mg de ONGLYZA cada mañana o 5 mg cada noche produjo mejorías significativas de la A1C frente al placebo (reducciones medias tras la corrección del efecto placebo de  $-0.4\%$  y  $-0.3\%$ , respectivamente). El tratamiento con 2.5 mg de ONGLYZA cada mañana también produjo una mejoría significativa de la A1C frente al placebo (reducción media tras la corrección del efecto placebo de  $-0.4\%$ ).

#### 14.2 Tratamiento combinado

##### Adición de ONGLYZA al tratamiento con la metformina

Un total de 743 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en este estudio de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó la eficacia y la seguridad de ONGLYZA en combinación con la metformina en pacientes que no habían conseguido un control adecuado de la glucemia (A1C  $\geq 7\%$  y  $\leq 10\%$ ) con la metformina sola. Para poder participar en el estudio, los pacientes debían haber recibido una dosis estable de metformina (de 1500 mg a 2550 mg al día) como mínimo durante 8 semanas.

Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron admitidos en un periodo de preinclusión de 2 semanas, con un diseño ciego simple, con dieta, ejercicio y un placebo. Durante este periodo, los pacientes recibieron la dosis de metformina asignada antes del estudio, de hasta 2500 mg al día. Después del periodo de preinclusión, los pacientes elegibles fueron distribuidos al azar entre los siguientes grupos: 2.5 mg, 5 mg o 10 mg de ONGLYZA o un placebo, además de su actual dosis de metformina sin enmascaramiento. La dosis de 10 mg no es una dosis aprobada. Los pacientes que no cumplieron determinados objetivos de glucemia durante el estudio recibieron un tratamiento de rescate con pioglitazona además de los medicamentos del estudio. No se permitió ajustar la dosis de ONGLYZA ni de metformina.

La adición de 2.5 mg y 5 mg de ONGLYZA al tratamiento con la metformina produjo mejorías significativas de la A1C, la GA y la GPP en comparación con la adición de un placebo a la metformina (Tabla 6). La Figura 1 muestra las medias de las variaciones de A1C con respecto a los valores iniciales en función del

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Avda. N.º 1000  
 Torre 1, piso 10  
 C.C. - Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
**FLORENCIA DOMÍNGUEZ**  
 Abonada



tiempo y al alcanzarse el punto final del estudio. La proporción de pacientes que suspendió el tratamiento por un control glucémico inadecuado o que recibieron un tratamiento de rescate por cumplir los criterios previamente especificados de glucemia fue del 15% en el grupo tratado con 2.5 mg de ONGLYZA más metformina de liberación inmediata, del 13% en el grupo tratado con 5 mg de ONGLYZA más metformina y del 27% en el grupo tratado con placebo más metformina.

**Tabla 6: Parámetros glucémicos en la semana 24 de un estudio controlado con placebo sobre la adición de ONGLYZA al tratamiento con metformina\***

Parámetro de eficacia	2.5 mg de ONGLYZA + metformina N = 192	5 mg de ONGLYZA + metformina N = 191	Placebo + metformina N = 179
<b>Hemoglobina A1C (%)</b>	N = 186	N = 186	N = 175
Valor inicial (media)	8.1	8.1	8.1
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-0.6	-0.7	+0.1
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada†)	-0.7 <sup>‡</sup>	-0.8 <sup>‡</sup>	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.9; -0.5)	(-1.0; -0.6)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A1C <7%	37% <sup>§</sup> (69/186)	44% <sup>§</sup> (81/186)	17% (29/175)
<b>Glucemia en ayunas (mg/dl)</b>	N = 188	N = 187	N = 176
Valor inicial (media)	174	179	175
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-14	-22	+1
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada†)	-16 <sup>§</sup>	-23 <sup>§</sup>	
Intervalo de confianza del 95%	(-23; -9)	(-30; -16)	
<b>Glucemia posprandial de 2 horas (mg/dl)</b>	N = 155	N = 155	N = 135
Valor inicial (media)	294	296	295

23  
Eristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Acacio M. Domínguez  
Farmacéutico  
Coordinador Técnico

Eristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
**FLORENCIA DOMINGUEZ**  
Firmado

**Tabla 6: Parámetros glucémicos en la semana 24 de un estudio controlado con placebo sobre la adición de ONGLYZA al tratamiento con metformina\***

Parámetro de eficacia	2.5 mg de ONGLYZA + metformina N = 192	5 mg de ONGLYZA + metformina N = 191	Placebo + metformina N = 179
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-62	-58	-18
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada†)	-44 <sup>§</sup>	-40 <sup>§</sup>	
Intervalo de confianza del 95%	(-60, -27)	(-56, -24)	

\* Población por intención de tratar usando la última observación realizada durante el estudio o la última observación previa al tratamiento de rescate con la pioglitazona en pacientes que lo necesitaron.

† Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

‡ Valor de  $p < 0.0001$  en comparación con el placebo + metformina

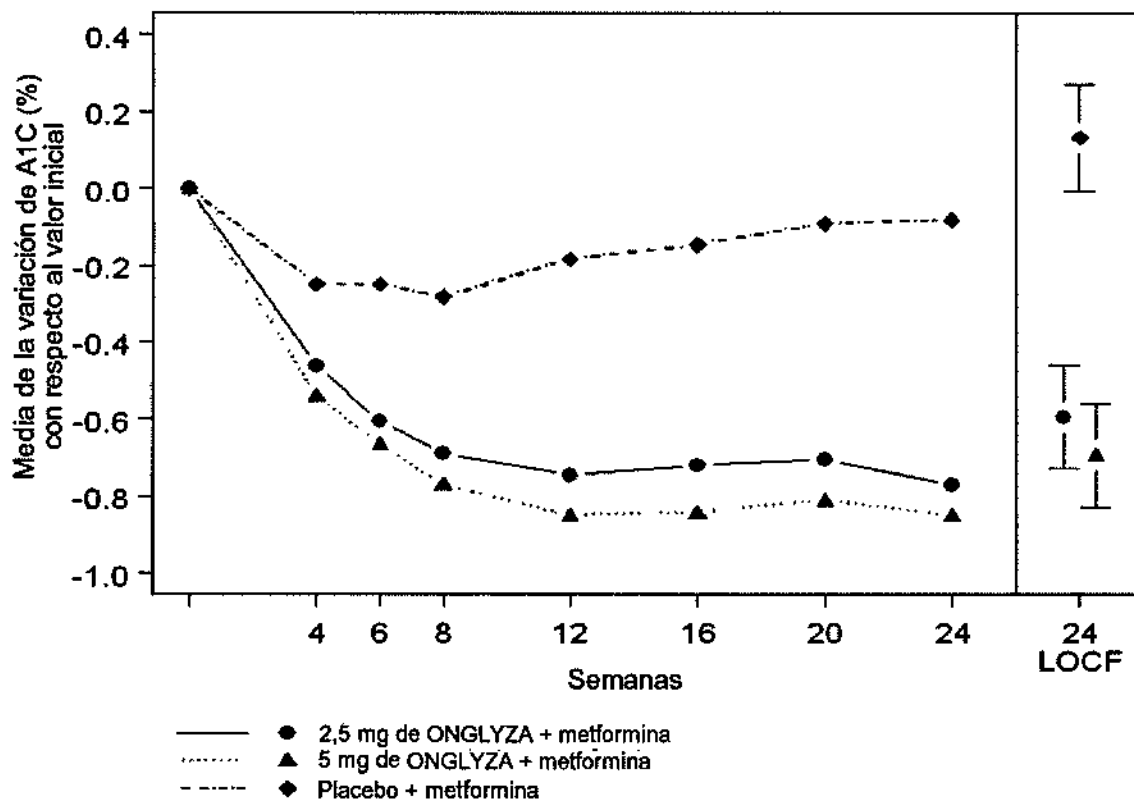
§ Valor de  $p < 0.05$  en comparación con el placebo + metformina

24  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Marquez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMINGUEZ  
Anderada



Figura 1: Media de la variación de la A1C con respecto al valor inicial en un estudio controlado con placebo sobre la adición de ONGLYZA al tratamiento con la metformina \*



\* Incluye a los pacientes en los que se obtuvieron un valor inicial y un valor en la semana 24.

La semana 24 (método LOCF) incluye la población por intención de tratar usando la última observación realizada durante el estudio antes del tratamiento de rescate con la pioglitazona, en pacientes que necesitaron tal rescate. La media de la variación con respecto al valor inicial se ajustó en función del valor inicial.

#### Adición de ONGLYZA al tratamiento con una tiazolidinediona

Un total de 565 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas que evaluó la eficacia y la seguridad de ONGLYZA en combinación con una tiazolidinediona (TZD) en pacientes que no conseguían un control glucémico adecuado (A1C entre  $\geq 7\%$  y  $\leq 10.5\%$ ) con una tiazolidinediona sola. Para su inclusión en el estudio, los pacientes debían haber recibido una dosis estable de pioglitazona (30-45 mg una vez al día) o rosiglitazona (4 mg una vez al día o bien 8 mg una vez al día o en dos tomas de 4 mg) durante un periodo mínimo de 12 semanas.

Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron admitidos en un periodo de preinclusión de 2 semanas, con un diseño ciego simple, con dieta,



ejercicio y un placebo. Durante este periodo, los pacientes recibieron la dosis de TZD asignada antes del estudio. Después del periodo de preinclusión, los pacientes elegibles fueron distribuidos al azar entre los siguientes grupos: 2.5 mg o 5 mg de ONGLYZA o un placebo, además de su actual dosis de TZD. Los pacientes que no cumplieron determinados objetivos de glucemia durante el estudio recibieron un tratamiento de rescate con metformina, además de los medicamentos del estudio. No se permitió ajustar la dosis de ONGLYZA ni de TZD. A juicio del investigador y si se consideraba apropiado, se permitía cambiar de la rosiglitazona a la pioglitazona con las dosis terapéuticas equivalentes especificadas.

La adición de 2.5 mg y 5 mg de ONGLYZA al tratamiento con una TZD produjo mejorías significativas de la A1C, GA y GPP en comparación con la adición del placebo al tratamiento con una TZD (Tabla 7). La proporción de pacientes que suspendió el tratamiento debido a un control insuficiente de la glucemia o que recibieron un tratamiento de rescate por cumplir criterios glucémicos predefinidos fue del 10% en el grupo de 2.5 mg ONGLYZA + una TZD, del 6% en el grupo de 5 mg de ONGLYZA + una TZD y del 10 % en el grupo de placebo más una TZD.

**Tabla 7: Parámetros glucémicos en la semana 24 en un estudio controlado con placebo sobre la adición de ONGLYZA al tratamiento con una tiazolidinediona**

Parámetro de eficacia	ONGLYZA 2.5 mg TZD N = 195	+	ONGLYZ A 5 mg TZD N = 186	+	Placebo + TZD N = 184
-----------------------	-------------------------------------	---	---------------------------------------	---	-----------------------------

26  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Dr. Florencia Domínguez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
Co-Director Técnico



**Tabla 7: Parámetros glucémicos en la semana 24 en un estudio controlado con placebo sobre la adición de ONGLYZA al tratamiento con una tiazolidinediona\***

Parámetro de eficacia	ONGLYZA 2.5 mg TZD N = 195	+ ONGLYZ A 5 mg TZD N = 186	+ Placebo + TZD N = 184
<b>Hemoglobina A1C (%)</b>	<b>N = 192</b>	<b>N = 183</b>	<b>N = 180</b>
Valor inicial (media)	8.3	8.4	8.2
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada <sup>†</sup> )	-0.7	-0.9	-0.3
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada <sup>†</sup> )	-0.4 <sup>†</sup>	-0.6 <sup>‡</sup>	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.6; -0.2)	(-0.8; -0.4)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A1C <7%	42% <sup>§</sup> (81/192)	42% <sup>§</sup> (77/184)	26% (46/180)
<b>Glucemia en ayunas (mg/dl)</b>	<b>N = 193</b>	<b>N = 185</b>	<b>N = 181</b>
Valor inicial (media)	163	160	162
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada <sup>†</sup> )	-14	-17	-3
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada <sup>†</sup> )	-12 <sup>§</sup>	-15 <sup>§</sup>	
Intervalo de confianza del 95%	(-20, -3)	(-23, -6)	
<b>Glucemia postprandial de 2 horas (mg/dl)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 134</b>	<b>N = 127</b>
Valor inicial (media)	296	303	291
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada <sup>†</sup> )	-55	-65	-15
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada <sup>†</sup> )	-40 <sup>§</sup>	-50 <sup>§</sup>	
Intervalo de confianza del 95%	(-56, -24)	(-66, -34)	

\* Población por intención de tratar usando la última observación realizada durante el estudio o la última observación previa al tratamiento de rescate con la metformina en pacientes que lo necesitaron.

† Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

‡ Valor de p < 0.0001 en comparación con el placebo + TZD

§ Valor de p < 0.05 en comparación con el placebo + TZD



### Adición de ONGLYZA al tratamiento con gliburida

Un total de 768 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas que evaluó la eficacia y la seguridad de ONGLYZA en combinación con una sulfonilurea (SU) en pacientes que no habían conseguido un control glucémico adecuado al momento de la admisión (A1C entre  $\geq 7.5\%$  y  $\leq 10\%$ ) con una dosis submáxima de una SU en monoterapia. Para su inclusión en el estudio, los pacientes debían haber recibido durante 2 meses o más una dosis submáxima de una SU. En este estudio se comparó ONGLYZA + una dosis intermedia fija de una SU, con un aumento progresivo de la dosis de SU.

Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron admitidos en un periodo de preinclusión de 4 semanas, con un diseño ciego simple, con dieta y ejercicio, además de una dosis de gliburida de 7.5 mg una vez al día. Después del periodo de preinclusión, los pacientes elegibles con una A1C entre  $\geq 7\%$  y  $\leq 10\%$  fueron distribuidos al azar entre los siguientes grupos: adición de 2.5 mg o 5 mg de ONGLYZA al tratamiento con 7.5 mg de gliburida, o bien adición de un placebo a una dosis total diaria de 10 mg de gliburida. En los pacientes que recibieron el placebo, la dosis de gliburida podía aumentarse hasta un total de 15 mg al día. La dosis de gliburida no podía aumentarse en los pacientes que recibieron 2.5 mg o 5 mg de ONGLYZA. Si el investigador lo consideraba necesario debido a hipoglucemia, la dosis de gliburida podía disminuirse en cualquier grupo una vez durante el periodo de 24 semanas del estudio. Aproximadamente el 92% de los pacientes del grupo de placebo más gliburida necesitó un aumento la dosis hasta un total diario de 15 mg durante las primeras 4 semanas del estudio. Los pacientes que no cumplieron determinados objetivos de glucemia durante el estudio recibieron un tratamiento de rescate con metformina, además de los medicamentos del estudio. No se permitió ajustar la dosis de ONGLYZA durante el estudio.

La adición de 2.5 mg y 5 mg de ONGLYZA al tratamiento con gliburida produjo mejorías significativas de la A1C, GA y GPP en comparación con la adición del placebo al tratamiento con gliburida con aumento de la dosis (Tabla 8). La proporción de pacientes que suspendió el tratamiento debido a un control insuficiente de la glucemia o que recibieron un tratamiento de rescate por cumplir criterios glucémicos predefinidos fue del 18% en el grupo de 2.5 mg ONGLYZA + gliburida, del 17% en el grupo de 5 mg de ONGLYZA + gliburida y del 30% en el grupo de placebo más gliburida con aumento de la dosis.

28

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo María Arque  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.A.  
FLORENCIA DOMINGUEZ  
Acordada



**Tabla 8: Parámetros glucémicos en la semana 24 en un estudio controlado con placebo sobre la adición de ONGLYZA al tratamiento con gliburida\***

Parámetro de eficacia	ONGLYZA 2.5 mg + gliburida 7.5 mg N = 248	ONGLYZ A 5 mg + gliburida 7.5 mg N = 253	Placebo + gliburida con aumento de la dosis N = 267
<b>Hemoglobina A1C (%)</b>	<b>N = 246</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 264</b>
Valor inicial (media)	8.4	8.5	8.4
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada <sup>†</sup> )	-0.5	-0.6	+0.1
Diferencia con respecto a la gliburida con aumento de la dosis (media ajustada <sup>†</sup> )	-0.6 <sup>‡</sup>	-0.7 <sup>‡</sup>	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.8; -0.5)	(-0.9; -0.6)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A1C <7%	22% <sup>§</sup> (55/246)	23% <sup>§</sup> (57/250)	9% (24/264)
<b>Glucemia en ayunas (mg/dl)</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 252</b>	<b>N = 265</b>
Valor inicial (media)	170	175	174
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada <sup>†</sup> )	-7	-10	+1
Diferencia con respecto a la gliburida con aumento de la dosis (media ajustada <sup>†</sup> )	-8 <sup>§</sup>	-10 <sup>§</sup>	
Intervalo de confianza del 95%	(-14, -1)	(-17, -4)	
<b>Glucemia posprandial de 2 horas (mg/dl)</b>	<b>N = 195</b>	<b>N = 202</b>	<b>N = 206</b>
Valor inicial (media)	309	315	323
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada <sup>†</sup> )	-31	-34	+8
Diferencia con respecto a la gliburida con aumento de la dosis (media ajustada <sup>†</sup> )	-38 <sup>§</sup>	-42 <sup>§</sup>	
Intervalo de confianza del 95%	(-50, -27)	(-53, -31)	

\* Población por intención de tratar usando la última observación realizada durante el estudio o la última observación previa al tratamiento de rescate con la metformina en pacientes que lo necesitaron.

† Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

‡ Valor de  $p < 0.0001$  en comparación con el placebo + gliburida con aumento de la dosis

29  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo Martínez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
Asesorada



§ Valor de  $p < 0.05$  en comparación con el placebo + gliburida con aumento de la dosis

#### **Coadministración con la metformina en pacientes sin tratamiento previo**

Un total de 1306 pacientes con diabetes tipo 2 no tratados anteriormente participaron en este estudio de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con un fármaco de referencia, para evaluar la eficacia y la seguridad de ONGLYZA coadministrado con la metformina a pacientes que no habían conseguido un control glucémico adecuado (A1C entre  $\geq 8\%$  y  $\leq 12\%$ ) con dieta y ejercicio solamente. Uno de los criterios de admisión de este estudio fue que los pacientes no hubieran recibido un tratamiento previo.

Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron admitidos en un periodo de preinclusión de 1 semana con diseño ciego simple, con dieta, ejercicio y placebo. Los pacientes fueron distribuidos al azar entre los siguientes cuatro grupos de tratamiento: 5 mg de ONGLYZA + 500 mg de metformina, 10 mg de saxagliptina + 500 mg de metformina, 10 mg de saxagliptina + placebo, o 500 mg de metformina + placebo. ONGLYZA se administró una vez al día. En los 3 grupos de tratamiento que recibieron la metformina, la dosis se aumentó progresivamente cada semana por incrementos de 500 mg al día, según la tolerabilidad, hasta un máximo de 2000 mg diarios en función de la GA. Los pacientes que no cumplieron determinados objetivos de glucemia durante este estudio recibieron pioglitazona como tratamiento complementario de rescate.

La coadministración de 5 mg de ONGLYZA más metformina produjo mejorías significativas de la A1C, la GA y la GPP en comparación con el placebo más metformina (Tabla 9).

30  
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Álvarez  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.  
- CECILIA DOMÍNGUEZ  
- Gerente



**Tabla 9: Parámetros glucémicos en la semana 24 de un estudio controlado con placebo sobre la coadministración de ONGLYZA y metformina en pacientes sin tratamiento previo\***

Parámetro de eficacia	ONGLYZA 5 mg + metformina N = 320	Placebo + metformina N = 328
<b>Hemoglobina A1C (%)</b>	<b>N = 306</b>	<b>N = 313</b>
Valor inicial (media)	9.4	9.4
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada <sup>†</sup> )	-2.5	-2.0
Diferencia con respecto a placebo + metformina (media ajustada <sup>†</sup> )	-0.5 <sup>‡</sup>	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.7; -0.4)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A1C <7%	60% <sup>§</sup> (185/307)	41% (129/314)
<b>Glucemia en ayunas (mg/dl)</b>	<b>N = 315</b>	<b>N = 320</b>
Valor inicial (media)	199	199
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada <sup>†</sup> )	-60	-47
Diferencia con respecto a placebo + metformina (media ajustada <sup>†</sup> )	-13 <sup>§</sup>	
Intervalo de confianza del 95%	(-19, -6)	
<b>Glucemia posprandial de 2 horas (mg/dl)</b>	<b>N = 146</b>	<b>N = 141</b>
Valor inicial (media)	340	355
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada <sup>†</sup> )	-138	-97
Diferencia con respecto a placebo + metformina (media ajustada <sup>†</sup> )	-41 <sup>§</sup>	
Intervalo de confianza del 95%	(-57, -25)	

\* Población por intención de tratar usando la última observación realizada durante el estudio o la última observación previa al tratamiento de rescate con la pioglitazona en los pacientes que necesitaron rescate.

† Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

‡ Valor de  $p < 0.0001$  en comparación con el placebo + metformina

§ Valor de  $p < 0.05$  en comparación con el placebo + metformina

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Avenida M. de S. 31  
Buenos Aires  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
Andersen



### Comparación de la adición de ONGLYZA o de glipizida al tratamiento con metformina

En este estudio controlado con un fármaco de referencia de 52 semanas, un total de 858 pacientes con diabetes tipo 2 que no habían logrado un control glucémico adecuado (A1C entre  $>6.5\%$  y  $\leq 10\%$ ) con la monoterapia con metformina fueron aleatorizados para recibir un tratamiento adicional con ONGLYZA o glipizida con un diseño doble ciego. Los pacientes debían haber recibido una dosis estable de metformina (mínimo 1500 mg al día) durante al menos 8 semanas antes de su admisión en el estudio.

Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron admitidos en un periodo de preinclusión de 2 semanas, con un diseño ciego simple, con dieta, ejercicio y un placebo. Durante este periodo, los pacientes recibieron la dosis de metformina asignada antes del estudio (1500-300 mg). Después del periodo de preinclusión, los pacientes elegibles fueron distribuidos al azar entre los siguientes grupos: 5 mg de ONGLYZA o 5 mg de glipizida además de la dosis actual de metformina sin enmascaramiento. En los pacientes del grupo de glipizida más metformina, la dosis de glipizida se ajustó con un diseño ciego durante las primeras 18 semanas del estudio hasta una dosis máxima de 20 mg al día. El ajuste de la dosis se basó en una glucemia en ayunas deseable de  $\leq 110$  mg/dl o en la mayor dosis de glipizida tolerada por el paciente. En el 50% de los pacientes tratados con glipizida se ajustó la dosis hasta 20 mg al día, mientras que el 21% de los pacientes estaban recibiendo una dosis final de glipizida de 5 mg o menos. La dosis media diaria final de glipizida fue de 15 mg. Después de 52 semanas de tratamiento, la adición de ONGLYZA y de glipizida al tratamiento con metformina dio lugar a reducciones medias similares de la A1C con respecto a los valores iniciales (Tabla 10). Esta conclusión podría limitarse a los pacientes con una A1C inicial comparable a la de los que participaron en el estudio (la A1C inicial del 91% de los pacientes era  $< 9\%$ ). Los pacientes tratados con ONGLYZA, cuyo peso corporal medio inicial era de 89 kg, presentaron una reducción media estadísticamente significativa de 1.1 kg, frente a un aumento medio de 1.1 kg en los pacientes que recibieron la glipizida ( $p < 0.0001$ ).

32

L.L.L. - Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Av. Ho. M. Sáenz  
 Farmacéutico  
 Cd. Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
 Jefe de Laboratorio

**Tabla 10: Parámetros glucémicos en la semana 52 de un estudio controlado con un fármaco de referencia sobre la adición de ONGLYZA o de glipizida al tratamiento con metformina\***

Parámetro de eficacia	ONGLYZA 5 mg + metformina N = 428	Glipizida (dosis ajustada) + metformina N = 430
<b>Hemoglobina A1C (%)</b>	<b>N = 423</b>	<b>N = 423</b>
Valor inicial (media)	7.7	7.6
Variación respecto del valor inicial (media ajustada <sup>†</sup> )	-0.6	-0.7
Diferencia con respecto a glipizida + metformina (media ajustada <sup>†</sup> )	0.1	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.02; 0.2) <sup>‡</sup>	
<b>Glucemia en ayunas (mg/dl)</b>	<b>N = 420</b>	<b>N = 420</b>
Valor inicial (media)	162	161
Variación respecto del valor inicial (media ajustada <sup>†</sup> )	-9	-16
Diferencia con respecto a glipizida + metformina (media ajustada <sup>†</sup> )	6	
Intervalo de confianza del 95%	(2, 11) <sup>§</sup>	

\* Población por intención de tratar usando la última observación realizada durante el estudio.

† Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

‡ Se considera que el tratamiento con ONGLYZA + metformina no es inferior al tratamiento con glipizida + metformina porque el límite superior de este intervalo de confianza es menor que el margen de no inferioridad predefinido del 0.35%.

§ No se evaluó el nivel de significación.

#### **Adición de ONGLYZA al tratamiento con insulina (con o sin metformina)**

Un total de 455 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en este estudio de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó la eficacia y la seguridad de ONGLYZA coadministrado con insulina en pacientes que no habían conseguido un control glucémico adecuado (A1C entre  $\geq 7.5\%$  y  $\leq 11\%$ ) con insulina solamente (N=141) o con insulina + una dosis estable de metformina (N=314). Los pacientes debían haber estado recibiendo una dosis estable de insulina (entre  $\geq 30$  y  $\leq 150$  unidades al día) con una variación  $\leq 20\%$  de la dosis diaria total durante  $\geq 8$  semanas antes de la selección para el estudio. Los pacientes ingresaron en el estudio recibiendo insulina de acción intermedia o prolongada (basal), o insulina premezclada. Se excluyeron los

33

L. I. I. Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Florencia Domínguez  
 Farmacéutica  
 Co-Directora Técnica

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
**FLORENCIA DOMÍNGUEZ**  
 Apoderada

pacientes tratados con insulina de acción corta, a menos que ésta formara parte de la insulina premezclada.

Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron admitidos en un periodo de preinclusión de 4 semanas, con un diseño ciego simple, con dieta, ejercicio y un placebo. Durante este periodo, los pacientes recibieron la dosis de insulina asignada antes del estudio (y de metformina, si procedía). Después del periodo de preinclusión, los pacientes elegibles fueron distribuidos al azar para recibir el tratamiento combinado con 5 mg de ONGLYZA o un placebo. Las dosis de los tratamientos antidiabéticos debían ser estables, aunque se permitió administrar un tratamiento de rescate y ajustar la dosis de insulina si el paciente no cumplía determinados objetivos de glucemia o si el investigador se enteraba de que el paciente había aumentado por sí solo la dosis de insulina > 20%. Los datos obtenidos después de administrar un tratamiento de rescate se excluyeron de los análisis principales de eficacia.

La adición de 5 mg de ONGLYZA dio lugar a mejorías significativas de la A1C y la GPP después de 24 semanas frente a la adición de un placebo (Tabla 11). Se consiguieron reducciones similares de la A1C frente al placebo al añadir 5 mg de ONGLYZA a la monoterapia con insulina o al añadir 5 mg de ONGLYZA al tratamiento con insulina y metformina (del -0.4% y -0.4%, respectivamente). La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento por un control glucémico insuficiente o que recibieron un tratamiento de rescate fue del 23% en el grupo tratado con ONGLYZA y del 32% en el grupo placebo.

La dosis media inicial diaria de insulina era de 53 unidades en los pacientes tratados con 5 mg de ONGLYZA, y de 55 unidades en los que recibieron el placebo. La variación media con respecto a la dosis inicial diaria de insulina fue de 2 unidades en los pacientes tratados con 5 mg de ONGLYZA, y de 5 unidades en el grupo placebo.

**Tabla 11: Parámetros glucémicos en la semana 24 de un estudio controlado con placebo sobre la adición de ONGLYZA al tratamiento con insulina\***

Parámetro de eficacia	ONGLYZA 5 mg + insulina (+/- metformina) N=304	Placebo + insulina (+/- metformina) N=151
<b>Hemoglobina A1C (%)</b>	<b>N=300</b>	<b>N=149</b>
Valor inicial (media)	8.7	8.7
Variación respecto del valor inicial (media ajustada <sup>†</sup> )	-0.7	-0.3
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada <sup>†</sup> )	-0.4 <sup>‡</sup>	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.6, -0.2)	

**Tabla 11: Parámetros glucémicos en la semana 24 de un estudio controlado con placebo sobre la adición de ONGLYZA al tratamiento con insulina\***

Parámetro de eficacia	ONGLYZA 5 mg + insulina (+/- metformina) N=304	Placebo + insulina (+/- metformina) N=151
<b>Glucemia posprandial de 2 horas (mg/dl)</b>	<b>N=262</b>	<b>N=129</b>
Valor inicial (media)	251	255
Variación respecto del valor inicial (media ajustada <sup>†</sup> )	-27	-4
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada <sup>†</sup> )	-23 <sup>‡</sup>	
Intervalo de confianza del 95%	(-37, -9)	

\* Población por intención de tratar usando la última observación realizada durante el estudio o la última observación previa al tratamiento de rescate con insulina en los pacientes que lo necesitaron.

† Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial y del uso inicial de metformina.

‡ Valor de  $p < 0.0001$  en comparación con el placebo + insulina

§ Valor de  $p < 0.05$  en comparación con el placebo + insulina

El cambio en la glucosa plasmática en ayunas desde el inicio hasta la semana 24 se ensayó también, pero no fue estadísticamente significativa. El porcentaje de pacientes que consiguieron una A1C  $< 7\%$  fue 17% (52/300) con ONGLYZA en combinación con la insulina en comparación con el 7% (10/149) con el placebo. La trascendencia no ha sido probada.

#### **Adición de ONGLYZA al tratamiento con la combinación de metformina y una sulfonilurea**

Un total de 257 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en este estudio de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó la eficacia y la seguridad de ONGLYZA combinado con metformina y una sulfonilurea en pacientes que no habían conseguido un control glucémico adecuado (A1C  $\geq 7\%$  y  $\leq 10\%$ ). Los pacientes debían haber estado recibiendo durante un periodo  $\geq 8$  semanas previo a su admisión en el estudio, dosis estables de la combinación de metformina de liberación prolongada o de liberación inmediata (dosis máxima tolerada, con una dosis mínima de 1500 mg en el momento de la admisión) y una sulfonilurea (dosis máxima tolerada, con una dosis mínima en el momento de la admisión  $\geq 50\%$  de la dosis máxima recomendada).

35

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Asesora M. Domínguez  
Int. Científico  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
**FLORENCIA DOMÍNGUEZ**  
Asesora

Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron admitidos en un periodo de preinclusión de 2 semanas durante el cual se evaluaron los criterios de inclusión y de exclusión. Al cabo de este periodo de 2 semanas, los pacientes elegibles fueron distribuidos al azar para recibir ONGLYZA (5 mg una vez al día) o un placebo equiparable durante un periodo de 24 semanas según un diseño doble ciego. Durante dicho periodo, los pacientes debían recibir las mismas dosis contantes de metformina y sulfonilurea definidas durante el periodo de preinclusión. La dosis de sulfonilurea podía disminuirse una vez en caso de producirse un episodio grave de hipoglucemia o episodios hipoglucémicos sin gravedad, pero recurrentes. En ausencia de hipoglucemia se prohibió cualquier ajuste (aumento o reducción) de las dosis de los medicamentos en investigación durante el periodo de tratamiento<sup>[2]</sup>.

La adición de ONGLYZA a la combinación de metformina y una sulfonilurea produjo mejorías significativas de A1C y GA frente a un placebo más la combinación de metformina y una sulfonilurea (Tabla 12)<sup>[3]</sup>.

**Tabla 12: Parámetros glucémicos en la semana 24 de un estudio controlado con placebo sobre la adición de ONGLYZA al tratamiento con la combinación de metformina y una sulfonilurea\***

Parámetro de eficacia	ONGLYZA 5 mg + metformina y sulfonilurea N=129	Placebo + metformina y sulfonilurea N=128
<b>Hemoglobina A1C (%)</b>	<b>N=127</b>	<b>N=127</b>
Valor inicial (media)	8.4	8.2
Variación respecto del valor inicial (media ajustada <sup>†</sup> )	-0.7	-0.1
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada <sup>†</sup> )	-0.7 <sup>‡</sup>	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.9, -0.5)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A1C <7%	31% <sup>§</sup> (39/127)	9% (12/127)
<b>Glucemia en ayunas (mg/dl)</b>	<b>N=121</b>	<b>N=123</b>
Valor inicial (media)	162	155
Variación respecto del valor inicial (media ajustada <sup>†</sup> )	-5	3
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada <sup>†</sup> )	-8 <sup>¶</sup>	
Intervalo de confianza del 95%	(-17, 1)	
<b>Glucemia posprandial de 2 horas (mg/dl)</b>	<b>N=115</b>	<b>N=113</b>
Valor inicial (media)	268	262



**Tabla 12: Parámetros glucémicos en la semana 24 de un estudio controlado con placebo sobre la adición de ONGLYZA al tratamiento con la combinación de metformina y una sulfonilurea\***

Parámetro de eficacia	ONGLYZA 5 mg + metformina sulfonilurea N=129	Placebo + metformina y sulfonilurea N=128
Variación respecto del valor inicial (media ajustada <sup>†</sup> )	-12	5
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada <sup>†</sup> )	-17 <sup>#</sup>	
Intervalo de confianza del 95%	(-32, -2)	

\* Población por intención de tratar usando la última observación previa a la retirada del estudio.

† Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

‡ Valor de  $p < 0.0001$  en comparación con la combinación de placebo + metformina y sulfonilurea

§ No se probó la significación estadística

¶ Diferencia no estadísticamente significativa

# Valor de  $p < 0.05$  en comparación con la combinación de placebo + metformina y sulfonilurea

### 14.3 Disfunción renal

Un total de 170 pacientes participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 12 semanas, que evaluó la eficacia y la seguridad de 2.5 mg de ONGLYZA administrada una vez al día frente a un placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y disfunción renal moderada (n=90) o grave (n=41), o nefropatía terminal (n=39). En este estudio, el 98% de los pacientes estaban recibiendo antidiabéticos de referencia (el 75% insulina y el 31% antidiabéticos orales, principalmente sulfonilureas).

Después de 12 semanas, el tratamiento con 2.5 mg de ONGLYZA dio lugar a una mejoría significativa de la A1C frente al placebo (Tabla 13). En el subgrupo de pacientes con nefropatía terminal, ONGLYZA y el placebo provocaron reducciones comparables de la A1C después de 12 semanas frente al valor inicial. Este hallazgo no es concluyente ya que el estudio no tenía la potencia adecuada para demostrar la eficacia en subgrupos específicos de disfunción renal.

Después de 12 semanas de tratamiento, la variación media de la glucemia en ayunas fue de -12 mg/dl con 2.5 mg de ONGLYZA y de -13 mg/dl con el placebo. En comparación con el placebo, la variación media de la glucemia en ayunas fue de -12 mg/dl con ONGLYZA en el subgrupo de pacientes con disfunción renal moderada, de -4 mg/dl en el subgrupo con disfunción renal grave, y de +44 mg/dl en el subgrupo con nefropatía terminal. Estos hallazgos no

son concluyentes ya que el estudio no tenía la potencia adecuada para demostrar la eficacia en subgrupos específicos de disfunción renal.

**Tabla 13: Valores de A1C en la semana 12 de un estudio controlado con placebo sobre la administración de ONGLYZA a pacientes con disfunción renal\***

Parámetro de eficacia	2.5 mg de ONGLYZA N = 85	Placebo N = 85
<b>Hemoglobina A1C (%)</b>	<b>N = 81</b>	<b>N = 83</b>
Valor inicial (media)	8.4	8.1
Variación con respecto del valor inicial (media ajustada <sup>†</sup> )	-0.9	-0.4
Diferencia respecto al placebo (media ajustada <sup>†</sup> )	-0.4 <sup>‡</sup>	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.7; -0.1)	

\* Población por intención de tratar usando la última observación realizada durante el estudio.

† Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

‡ Valor de p < 0.01 en comparación con el placebo

## 15 PRESENTACIÓN, CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

### Presentación

Los comprimidos ONGLYZA (saxagliptina) llevan marcas en ambos lados y están disponibles en las concentraciones y envases que figuran en la Tabla 14.

Concentración	Forma / color de los comprimidos recubiertos	Marcas	Tamaño del envase
5 mg	Comprimidos redondos, biconvexos de color rosa	"5" en una cara y "4215" al reverso, impresas con tinta azul	Caja con comprimidos recubiertos 14
			Caja con comprimidos recubiertos 28
2.5 mg	Comprimidos redondos, biconvexos de color amarillo pálido a claro	"2.5" en una cara y "4214" al reverso, impresas con tinta azul	Caja con comprimidos recubiertos 28



238



### Conservación y manipulación

Conservar a una temperatura ambiente a no más de 30° C.

## 17 INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Véase la Información para los Pacientes.

### Información para los Pacientes

El médico debe instruir a sus pacientes a leer la Información para los Pacientes antes de comenzar la terapia ONGLYZA y releerlo cada vez que la receta sea renovada. Los pacientes deben informar a su médico si desarrollan cualquier síntoma inusual o si cualquier síntoma existente persiste o empeora.

Los pacientes deben recibir información sobre los riesgos y beneficios potenciales de ONGLYZA de otras opciones terapéuticas existentes. Los pacientes también deben conocer la importancia de cumplir las instrucciones sobre la dieta, de una actividad física regular, del control periódico de la glucemia y de la hemoglobina A1C, de la detección y el manejo de la hipoglucemia y la hiperglucemia, y de las complicaciones de la diabetes. Los pacientes deben saber que, durante los periodos de estrés debidos a fiebre, traumatismo, infección o cirugía, las necesidades de medicación pueden cambiar, por lo que deben acudir al médico sin demora.

### Pancreatitis

Es necesario informar a los pacientes que desde la comercialización de ONGLYZA se han notificado casos de pancreatitis aguda. Antes de iniciar un tratamiento con ONGLYZA, debe interrogarse a los pacientes sobre otros factores de riesgo de pancreatitis como antecedentes de pancreatitis, alcoholismo, cálculos biliares o hipertrigliceridemia. Los pacientes también deben saber que un dolor abdominal intenso y persistente, acompañado o no de vómito y que a veces se difunde a la espalda, constituye el síntoma característico de la pancreatitis aguda. Debe informarse a los pacientes que si presentan un dolor abdominal intenso y persistente deben suspender ONGLYZA y consultar a su médico [véase *Advertencias y precauciones*].

### Reacciones de hipersensibilidad

Es necesario informar a los pacientes que desde la comercialización de ONGLYZA se han notificado reacciones alérgicas (hipersensibilidad) graves tales como edema angioneurótico, anafilaxia y afecciones cutáneas exfoliativas. Los pacientes deben suspender el tratamiento con ONGLYZA y buscar asistencia médica rápidamente si presentan síntomas de tales reacciones alérgicas (p.ej. exantema, descamación o exfoliación de la piel, urticaria, inflamación de la piel, la cara, los labios, la lengua y la garganta que puede dificultar la respiración o la deglución).

### Dosis olvidada

Debe informarse a los pacientes que si olvidan una dosis de ONGLYZA, deben tomar la siguiente de la manera prescrita, a menos que su médico indique otra

39

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Acceso Marquese  
Laboratorio  
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
Analista

238 1



cosa. Los pacientes también deben saber que no deben tomar una dosis adicional de ONGLYZA el siguiente día.

**Instrucciones de administración**

Debe informarse a los pacientes que los comprimidos ONGLYZA no deben dividirse ni cortarse.

**Pruebas de laboratorio**

Debe informarse a los pacientes que es necesario supervisar la respuesta a todos los antidiabéticos mediante mediciones periódicas de la glucemia y la A1C hasta alcanzar concentraciones normales. La determinación de la A1C es especialmente útil para evaluar el control glucémico a largo plazo. Debe indicarse a los pacientes que posiblemente será necesario ajustar la dosis en función de los cambios de la función renal con el tiempo.

Hecho/Fabricado en EEUU por:  
Bristol-Myers Squibb Company  
4601 Highway 62 East  
Mount Vernon, Indiana 47620

Envasado y Acondicionado por:  
Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
03012 Anagni, Italia

Copromocionado por:  
Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca.

\*ONGLYZA es una marca del grupo Bristol-Myers Squibb Company.  
\*Marca Registrada en Argentina

**Válido para Argentina:**

Venta bajo receta - Industria Norteamericana.  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 55.313  
Importado y distribuido por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.- Monroe 801- Buenos Aires. Información Médica: Tel: 0-800-666-1179  
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo-Farmacéutica.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Disp. N°:  
Fecha de la última revisión:

40

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Dra. Florencia Domínguez  
Farmacéutica  
Co-Directora Técnica

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
FLORENCIA DOMÍNGUEZ  
Andrés...