



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **7 6 6 6**

BUENOS AIRES, **12 JUL 2017**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003020-17-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., 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, CLORHIDRATO DE SAXAGLIPTINA ANHIDRO 2,79 mg (equivalente a 2,5 mg de Saxagliptina) - CLORHIDRATO DE SAXAGLIPTINA ANHIDRO 5,58 mg (equivalente a 5 mg de Saxagliptina); 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

R
V.F.
1



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

7 6 6 6

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.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

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, CLORHIDRATO DE SAXAGLIPTINA ANHIDRO 2,79 mg (equivalente a 2,5 mg de Saxagliptina) - CLORHIDRATO DE SAXAGLIPTINA ANHIDRO 5,58 mg (equivalente a 5 mg de Saxagliptina); aprobada por Certificado N° 55.313 y Disposición N° 6368/09, propiedad

1



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN Nº **7 6 6 6**

de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 39 a 134, para los prospectos y de fojas 135 a 146, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6368/09 los prospectos autorizados por las fojas 39 a 70 y la información para el paciente autorizada por las fojas 135 a 138, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

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.

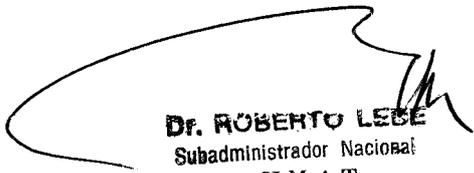
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-003020-17-3

DISPOSICIÓN Nº

7 6 6 6

Jfs


Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **7663** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.313 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ONGLYZA / SAXAGLIPTINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLORHIDRATO DE SAXAGLIPTINA ANHIDRO 2,79 mg (equivalente a 2,5 mg de Saxagliptina) - CLORHIDRATO DE SAXAGLIPTINA ANHIDRO 5,58 mg (equivalente a 5 mg de Saxagliptina).-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6368/09.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-014828-09-5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 6407/16 (rótulos, prospectos de información para el paciente).-	Prospectos de fs. 39 a 134, corresponde desglosar de fs. 39 a 70. Información para el paciente de fs. 135 a 146, corresponde desglosar de fs. 135 a 138.-



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

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 ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.313 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....

12 JUL 2017

Expediente N° 1-0047-0000-003020-17-3

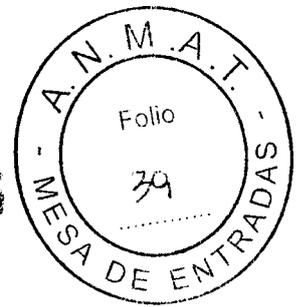
DISPOSICIÓN N°

Jfs

7666

Dr. ROBERTO LELIS
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.7.

V.F.



PROYECTO DE PROSPECTO

7 6 6 6

(Prospecto para prescribir)

Onglyza®
Saxagliptina 2,5 mg y 5 mg
Comprimidos recubiertos

12 JUL 2017

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de **Onglyza® 2,5 mg** contiene: Clorhidrato de Saxagliptina anhidro 2,79 mg (equivalente a 2,5 mg de Saxagliptina). Excipientes: Lactosa monohidratada, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Estearato de Magnesio, Opadry II^a, Opadry II^a con óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido recubierto de **Onglyza® 5 mg** contiene: Clorhidrato de Saxagliptina anhidro 5,58 mg (equivalente a 5 mg de Saxagliptina). Excipientes: Lactosa monohidratada, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Estearato de magnesio, Opadry II^a, Opadry II^a con óxido de hierro rojo.

^a alcohol polivinílico, polietilenglicol, dióxido de titanio y talco

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Hipoglucemiante oral.
Código ATC: A10BH

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Onglyza® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (Ver *Estudios Clínicos*).

Limitaciones de uso

Onglyza® no está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 ni de la cetoacidosis diabética, ya que no sería eficaz en esos casos.

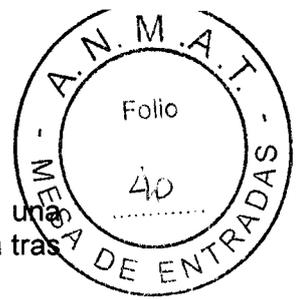
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo 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 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

Propiedades farmacodinámicas

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 cardíaca:

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado de 4 periodos, que utilizó la moxifloxacin 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 cardíaca con dosis diarias de hasta 40 mg (8 veces la DMRH).

Propiedades farmacocinéticas

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 con una comida, en comparación con la administración en ayunas. **Onglyza**[®] puede tomarse con alimentos o sin ellos.

Distribución

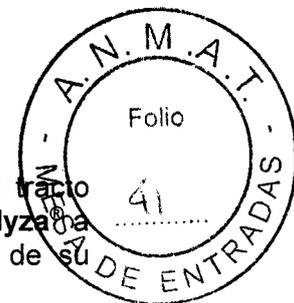
In vitro, la saxagliptina y su metabolito activo se unen a las proteínas séricas humanas de manera insignificante. Por lo tanto, las variaciones de las concentraciones de proteínas sanguíneas que se observan en distintas enfermedades (como en la deficiencia renal o hepática) normalmente no alterarán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

Excreción

La saxagliptina se elimina tanto por vía renal como por vía hepática. Tras una dosis única de 50 mg de ¹⁴C-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 sin enmascaramiento 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:

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

El grado de disfunción renal no afectó la C_{max} de la saxagliptina ni de su metabolito activo. En sujetos con disfunción renal leve, los valores del ABC de la saxagliptina y de su metabolito activo fueron, respectivamente, un 20% y 70% más elevados que los de sujetos con función renal normal. Dado que se considera que aumentos de esta magnitud no revisten importancia clínica, no se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve. En los sujetos con disfunción renal moderada o grave, los valores del ABC de la saxagliptina y de su metabolito activo fueron, respectivamente, hasta 2.1 y 4.5 veces más elevados que los de sujetos con función renal normal. A fin de alcanzar exposiciones plasmáticas de saxagliptina y de su metabolito activo similares a las de pacientes con función renal normal, se recomienda una dosis de 2,5 mg una vez al día en pacientes con disfunción renal moderada y grave, así como en pacientes con nefropatía terminal que requieren hemodiálisis. La saxagliptina se elimina por hemodiálisis.

Disfunción hepática

En sujetos con disfunción hepática (clases A, B y C de la escala Child-Pugh), los valores medios del ABC y la C_{max} de la saxagliptina fueron, respectivamente, hasta 8% y 77% más elevados que los de controles sanos equiparados tras la administración de una sola dosis de 10 mg de saxagliptina. La dosis de 10 mg no es una dosis aprobada. Los valores correspondientes de la C_{max} y el ABC del metabolito activo fueron, respectivamente, hasta 59% y 33% más bajos que los de controles sanos equiparados. Se considera que estas diferencias no revisten importancia clínica. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática.

Índice de masa corporal

No es necesario ajustar la dosis en función del índice de masa corporal (IMC) puesto que, en el análisis de farmacocinética poblacional, el IMC no se identificó como una covariable con efectos significativos en la depuración aparente de la saxagliptina o de su metabolito activo.

Sexo

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo. No se observaron diferencias de farmacocinética de la saxagliptina entre varones y mujeres. La exposición al metabolito activo fue aproximadamente un 25% mayor en las mujeres que en los varones, pero es poco probable que esta diferencia sea de importancia clínica. En el análisis de farmacocinética poblacional, el sexo no se identificó como una covariable con efectos significativos en la depuración aparente de la saxagliptina y de su metabolito activo.

Pacientes geriátricos

No se recomienda ajustar la dosis basándose únicamente en la edad. Los sujetos de edad avanzada (65-80 años) tuvieron medias geométricas de los valores de C_{max} ABC de la saxagliptina un 23% y un 59% más elevadas, respectivamente, que los sujetos jóvenes (18-40 años). Las diferencias de farmacocinética del metabolito activo entre los sujetos de edad avanzada y los jóvenes reflejaron en general las diferencias observadas en la farmacocinética 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 medicamentosas

Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas

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 medicamentosas

Tabla 1: 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_{max}	
No es necesario ajustar la dosis en los siguientes casos:					
Metformina	1000 mg	100 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	0.98 0.99	0.79 0.88
Gliburida	5 mg	10 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	0.98 ND	1.08 ND
Pioglitazona [‡]	45 mg una vez al día durante 10 días	10 mg 1 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 1 v/d durante 7 días	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	1.05 1.06	0.99 1.02

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de saxagliptina*	Relación de medias geométricas (con / sin el fármaco coadministrado) Ningún efecto = 1.00		
				ABC [†]	C _{max}
Simvastatina	40 mg una vez al día durante 8 días	10 mg 1 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 [§]	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
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 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Posología y modo de administración)					
Ketoconazol	200 mg dos veces al día durante 9 días	100 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	2.45 0.12	1.62 0.05
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. La dosis de 10 mg de saxagliptina no es una dosis aprobada.

† ABC = ABC_u en el caso de los fármacos administrados en una dosis única y ABC = ABC_r 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 2: 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 _{max}
No es necesario ajustar la dosis en los siguientes casos:					
Metformina	1000 mg	100 mg	metformina	1.20	1.09

Gliburida	5 mg	10 mg	gliburida	1.06	1.06
Pioglitazona [†]	45 mg una vez al día durante 10 días	10 mg 1 v/d durante 5 días	pioglitazona hidroxipioglitazona	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 durante 8 días	10 mg 1 v/d durante 4 días	simvastatina metabolito ácido de la simvastatina	1.04 1.16	0.88 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. La dosis de 10 mg de saxagliptina no es una dosis aprobada.

† ABC = ABC_s en el caso de los fármacos administrados en una dosis única y ABC = ABC_r 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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Vía de administración: oral.

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.

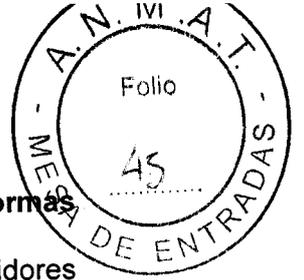
Pacientes con disfunción renal

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}]) ≤50 ml/min) (ver *Características farmacológicas 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). (Ver *Características farmacológicas*).

7666



Ajuste de dosis con el uso concomitante de inhibidores potentes de las formas 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). (Ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción* y *Características farmacológicas*).

Uso concomitante con un secretagogo de insulina (por ejemplo 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 (Ver *Advertencias y precauciones*).

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Pancreatitis

Desde la comercialización del producto se han notificado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con **Onglyza**[®]. En un ensayo de resultados cardiovasculares que incluyó participantes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (ASCVD) o múltiples factores de riesgo para ASCVD (ensayo SAVOR), se confirmaron casos de pancreatitis aguda definitiva en 17 de 8240 (0,2%) de pacientes tratados con **Onglyza**[®] en comparación con 9 de 8173 (0,1%) tratados con placebo. Se identificaron factores de riesgo preexistentes para pancreatitis en 88% (15/17) en los pacientes tratados con saxagliptina y 100% (9/9) en aquellos pacientes tratados con placebo.

Al empezar el tratamiento se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis, discontinuar **Onglyza**[®] de inmediato 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**[®].

Insuficiencia cardíaca

En un ensayo de resultados cardiovasculares que incluyó participantes con ASCVD establecido o factores de riesgo múltiples para ASCVD (ensayo SAVOR), más pacientes randomizados a **Onglyza**[®] (298/8280, 3,5%) fueron hospitalizados por insuficiencia cardíaca en comparación con los pacientes randomizados a placebo (228/8212, 2,8%). En un análisis del tiempo hasta el primer evento, el riesgo de hospitalización para la insuficiencia cardíaca fue mayor en el grupo tratado con **Onglyza**[®] (Razón de Riesgo estimada: 1,27; IC 95%: 1,07, 1,51). Los sujetos con antecedentes de insuficiencia cardíaca y los sujetos con insuficiencia renal presentaron un mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, independientemente de la asignación del tratamiento.



Considerar los riesgos y beneficios de **Onglyza**[®] antes de iniciar el tratamiento en pacientes con mayor riesgo de insuficiencia cardíaca. Observar a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento. Aconsejar a los pacientes sobre las características de los síntomas de la insuficiencia cardíaca, y que deben reportar dichos síntomas de inmediato. Si se desarrolla una insuficiencia cardíaca, evaluar y tratar de acuerdo a las normas vigentes de cuidado y considerar la discontinuación de **Onglyza**[®].

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. (Ver *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 (Ver *Posología y modo de administración*).

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 (ver *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**[®].

Artralgia grave e incapacitante

Ha habido informes de artralgia grave e incapacitante posteriores a la comercialización en pacientes que toman inhibidores de la Dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). El tiempo hasta la aparición de los síntomas una vez iniciado el tratamiento fue variable, desde un día hasta años. Los pacientes experimentaron un alivio de los síntomas tras la interrupción de la medicación. Un subgrupo de los pacientes experimentó una recurrencia a los síntomas al reiniciar el tratamiento con el mismo medicamento o con otro inhibidor de la DDP-4. Se debe considerar a los inhibidores de la DDP-4 como una posible causa para el dolor intenso en las articulaciones y suspender el medicamento cuando sea necesario.

Hallazgos macrovasculares

Ningún estudio clínico ha demostrado de manera convincente la reducción del riesgo macrovascular con **Onglyza**[®] o con algún otro fármaco antidiabético.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Potentes inhibidores 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 (ver *Posología y modo de administración y Características farmacológicas*).

7 6 6 6



USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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 teratogena 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 teratogena 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.

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.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

En los siete estudios clínicos controlados con diseño doble ciego sobre la seguridad y la eficacia de **Onglyza®**, un total de 4751 (42%) de los 11301 pacientes aleatorizados a **Onglyza®** tenían 65 años de edad o más, y 1210 (10.7%) 75 años o más. En términos generales, no se observaron diferencias en cuanto a seguridad o eficacia

entre los sujetos ≥ 65 años y sujetos 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 (Ver *Posología y modo de administración y Características farmacológicas*).

Insuficiencia renal

En un estudio randomizado, controlado con placebo de 12 semanas de duración, se administró **Onglyza**[®] 2,5 mg a 85 sujetos con insuficiencia renal moderada (n=48) o severa (n=18) o enfermedad renal terminal (ERT) (n=19) (ver *Estudios Clínicos*). La incidencia de eventos adversos, incluyendo eventos adversos graves y discontinuaciones debido a eventos adversos, fue similar entre **Onglyza**[®] y placebo. La incidencia general de hipoglucemia reportada fue de 20% entre sujetos tratados con **Onglyza**[®] 2,5 mg y 22% entre sujetos tratados con placebo. Cuatro sujetos tratados con **Onglyza**[®] (4,7%) y tres sujetos tratados con placebo (3,5%) reportaron por lo menos un episodio de hipoglucemia sintomática confirmada (acompañada de un valor de glucosa en sangre de ≤ 50 mg/dl por punción digital).

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas se describen a continuación o en algún otro lugar de la información de prescripción:

- Pancreatitis (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Insuficiencia cardíaca (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Hipoglucemia con el uso concomitante de sulfonilurea o insulina (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Reacciones de hipersensibilidad (ver *Advertencias y Precauciones*)

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.

Reacciones adversas en ensayos de eficacia

Los datos en la Tabla 3 provienen de un grupo de 5 ensayos clínicos controlados con placebo (ver *Estudios Clínicos*). Estos datos expuestos en la tabla reflejan la exposición de 882 pacientes a **Onglyza**[®] y una duración media de exposición a **Onglyza**[®] de 21 semanas. La edad promedio de estos pacientes fue de 55 años, 1,4% de 75 años o más y 48,4% eran varones. La población era de 67,5% de raza blanca, 4,6% de raza negra o afroamericanos, 17,4% asiáticos, otros 10,5% y 9,8% era hispanicos o latinos. En estado basal, la población presentó diabetes durante un promedio de 5,2 años y HbA1c de 8,2%. La función renal estimada en estado basal fue normal o levemente deteriorada ($eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m²) en el 91% de estos pacientes.

La Tabla 3 muestra las reacciones adversas frecuentes, excluyendo hipoglucemia, asociadas con el uso de **Onglyza**[®]. Estas reacciones adversas se observaron más frecuentemente con **Onglyza**[®] que con placebo y se presentaron en por lo menos 5% de los pacientes tratados con **Onglyza**[®].

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas * en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con 5 mg de Onglyza[®] en los ensayos controlados con placebo y que fueron más frecuentes que en los pacientes tratados con el placebo

	% de pacientes	
	Onglyza® 5 mg N = 882	Placebo N = 799
Infección de las vías respiratorias superiores	7.7	7.6
Infección urinaria	6.8	6.1
Cefalea	6.5	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 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 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 pacientes-año 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®**.

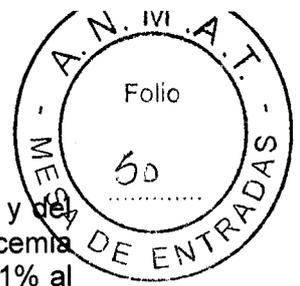
La discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas en 2,2%, 3,3% y 1,8% de los sujetos que recibieron **Onglyza®** 2,5 mg, **Onglyza®** 5 mg y placebo, respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en por lo menos 2 sujetos tratados con **Onglyza®** 2,5 mg o en por lo menos 2 sujetos tratados con **Onglyza®** 5 mg) asociadas con la discontinuación temprana del tratamiento incluían linfopenia (0,1% y 0,5% en comparación con 0%, respectivamente, erupción (0,2% y 0,3% en comparación con 0,3%), aumento de creatinina en sangre (0,3% y 0% en comparación con 0%) y aumento de creatinina fosfoquinasa en sangre (0,1% y 0,2% en comparación con 0%). **Reacciones adversas con el uso concomitante con insulina:**

En el estudio sobre la adición de **Onglyza®** al tratamiento con insulina (ver *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*).

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 ≤ 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 (ver *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 mg/dl por punción digital) con **Onglyza**[®], pero sí en 35 pacientes tratados con la glipizida (8.1%) ($p < 0.0001$).

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.

Insuficiencia renal

En el ensayo SAVOR, las reacciones adversas relacionadas con la insuficiencia renal, incluyendo cambios de laboratorio (es decir, duplicación de creatinina sérica comparada con el valor inicial y creatinina sérica >6 mg/dl), se reportaron en 5,8% (483/8280) de sujetos tratados con **Onglyza**[®] y 5,1% (422/8212) de sujetos tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas incluían insuficiencia renal (2,1% frente a 1,9%), insuficiencia renal aguda (1,4% frente a 1,2%) e insuficiencia renal (0,8% frente a 0,9%) en el grupo de **Onglyza**[®] frente al grupo de placebo, respectivamente. Desde el estado basal hasta el final de tratamiento, se observó una disminución media en eGFR de 2,5 ml/min/1,73 m² para pacientes tratados con **Onglyza**[®] y una disminución media de 2,4 ml/min/1,73 m² para pacientes tratados con placebo. Más sujetos randomizados a **Onglyza**[®] (421/5227, 8,1%) comparado con sujetos randomizados a placebo (344/5073, 6,8%) presentaron cambios decrecientes en eGFR de >50 ml/min (es decir, insuficiencia renal normal a leve) a ≤ 50 ml/min (es decir, insuficiencia renal moderada a severa). Las proporciones de los sujetos con reacciones adversas renales aumentaron con el empeoramiento de la función renal desde el estado basal y edad avanzada, independientemente de la asignación del tratamiento.

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 pacientes-año), frente a ningún caso

7688



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 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 las constantes 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 ≤ 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.

En el estudio SAVOR, se observaron disminuciones medias de aproximadamente 84 células/microlitro con **Onglyza**[®] en relación con placebo. La proporción de pacientes que experimentaron una disminución en el recuento de linfocitos a un recuento de ≤ 750 células/microlitro fue de 1,6% (136/8280) y 1,0% (78/8212) con **Onglyza**[®] y placebo, respectivamente.

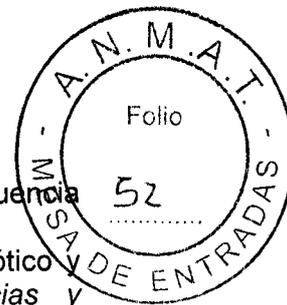
Se desconoce la importancia clínica de esta reducción del recuento de linfocitos frente al placebo. Cuando el estado clínico lo requiere, por ejemplo en caso de infección inusual o prolongada, debe determinarse el recuento de linfocitos. Se desconoce el efecto de **Onglyza**[®] en el recuento de linfocitos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

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

Farm. María Mercedes Aloise
Co-Directora Técnica
M.N. 16.752
AskaZenon S.A.

7 6 6 6



de tamaño indeterminado, es imposible obtener una estimación fiable de su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, edema angioneurótico y afecciones cutáneas exfoliativas (ver *Contraindicaciones y Advertencias y precauciones*).
- Pancreatitis aguda (ver *Advertencias y precauciones*).
- Artralgia grave e incapacitante (ver *Advertencias y precauciones*).

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 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 sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Poder cancerígeno y mutágeno, alteración de la fecundidad

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 fecundidad 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 durante 2 semanas antes del apareamiento y hasta el séptimo día de la gestación. No se observaron efectos adversos en la fecundidad 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 fecundidad, la ovulación y la implantación con aproximadamente 6138 veces la exposición correspondiente a la DMRH.

Farmacología y/o toxicología 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 ≥ 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.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Ensayos de eficacia glucémica

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.

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 **Onglyza**[®], 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 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.

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**[®].

El tratamiento con 2,5 mg y 5 mg de **Onglyza**[®] al día consiguió mejorías significativas de la A1C, la GA y la GPP frente al placebo (Tabla 4). 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 4: 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
Hemoglobina A1C (%)	N = 100	N = 103	N = 92
Valor inicial (media)	7.9	8.0	7.9
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	-0.4	-0.5	+0.2
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†])	-0.6 [‡]	-0.6 [‡]	
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% [§] (39/103)	24% (22/92)
Glucemia en ayunas (mg/dl)	N = 101	N = 105	N = 92
Valor inicial (media)	178	171	172
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	-15	-9	+6
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†])	-21 [§]	-15 [§]	
Intervalo de confianza del 95%	(-31, -10)	(-25, -4)	
Glucemia posprandial de 2 horas (mg/dl)	N = 78	N = 84	N = 71
Valor inicial (media)	279	278	283
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	-45	-43	-6
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†])	-39 [¶]	-37 [§]	
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.

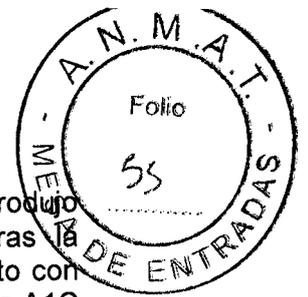
‡ Valor de $p < 0.0001$ en comparación con el placebo.

§ 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.

7



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%).

Tratamiento combinado

Adición de Onglyza[®] al tratamiento con la metformina

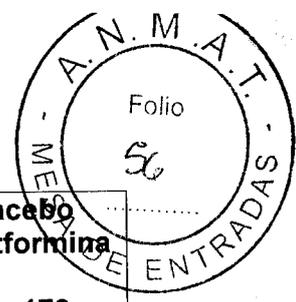
Un total de 743 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en este estudio de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó la eficacia y la seguridad de **Onglyza**[®] en combinación con la metformina en pacientes que no habían conseguido un control adecuado de la glucemia (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 5). La Figura 1 muestra las medias de las variaciones de A1C con respecto a los valores iniciales en función del 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 5: 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
Hemoglobina A1C (%)	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‡	-0.8‡	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.9; -0.5)	(-1.0; -0.6)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A1C <7%	37%§ (69/186)	44%§ (81/186)	17% (29/175)
Glucemia en ayunas (mg/dl)	N = 188	N = 187	N = 176
Valor inicial (media)	174	179	175



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†)	-14	-22	+1
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada†)	-16 [§]	-23 [§]	
Intervalo de confianza del 95%	(-23, -9)	(-30, -16)	
Glucemia posprandial de 2 horas (mg/dl)	N = 155	N=155	N=135
Valor inicial (media)	294	296	295
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-62	-58	-18
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada†)	-44 [§]	-40 [§]	
Intervalo de confianza del 95%	(-60, -27)	(-56, -24)	

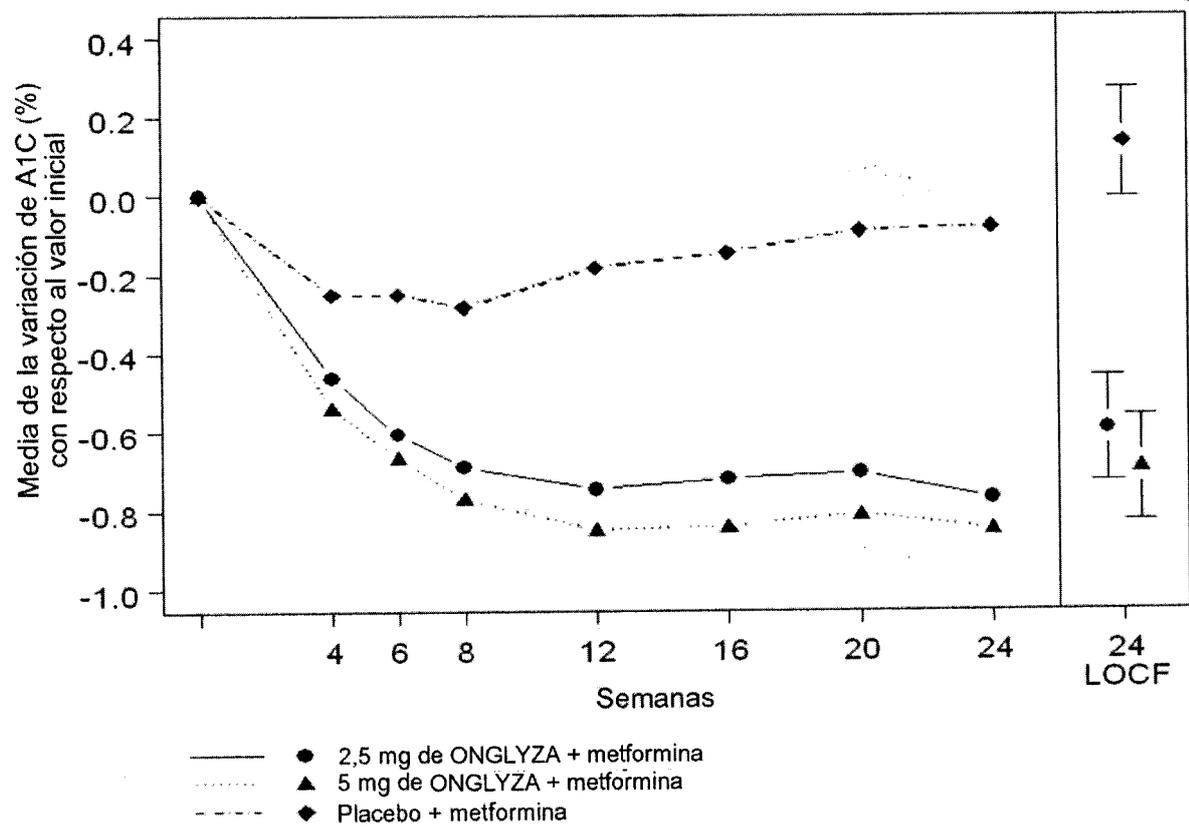
- * Población por intención de tratar usando la última observación realizada durante el estudio o la última observación previa al tratamiento de rescate con la pioglitazona en pacientes que lo necesitaron.
- † Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.
- ‡ Valor de p < 0.0001 en comparación con el placebo + metformina
- § Valor de p < 0.05 en comparación con el placebo + metformina

Farm. Maria Mercedes Ato
Co-Directora Técnica
M.N. 12733
AstraZeneca

7666



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

Farm. Maria Mercedes Aloise
Co-Directora Técnica
M.N. 16793
Amgen S.A.

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 mejoras significativas de la A1C, GA y GPP en comparación con la adición del placebo al tratamiento con una TZD (Tabla 6). 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 6: 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	Onglyza [®] 5 mg + TZD N = 186	Placebo + TZD N = 184
Hemoglobina A1C (%)	N = 192	N = 183	N = 180
Valor inicial (media)	8.3	8.4	8.2
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	-0.7	-0.9	-0.3
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†])	-0.4 [‡]	-0.6 [‡]	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.6; -0.2)	(-0.8; -0.4)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A1C <7%	42% [§] (81/192)	42% [§] (77/184)	26% (46/180)
Glucemia en ayunas (mg/dl)	N = 193	N = 185	N = 181
Valor inicial (media)	163	160	162
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	-14	-17	-3
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†])	-12 [§]	-15 [§]	
Intervalo de confianza del 95%	(-20, -3)	(-23, -6)	
Glucemia postprandial de 2 horas (mg/dl)	N = 156	N = 134	N = 127
Valor inicial (media)	296	303	291
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	-55	-65	-15
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†])	-40 [§]	-50 [§]	
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.

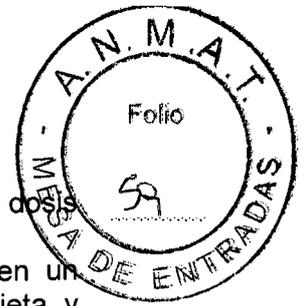
† Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

‡ 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 mejoras significativas de la A1C, GA y GPP en comparación con la adición del placebo al tratamiento con gliburida con aumento de la dosis (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 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.

Tabla 7: 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	Onglyza® 5 mg + gliburida 7.5 mg N = 253	Placebo + gliburida con aumento de la dosis N = 267
Hemoglobina A1C (%)	N = 246	N = 250	N = 264
Valor inicial (media)	8.4	8.5	8.4
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-0.5	-0.6	+0.1
Diferencia con respecto a la gliburida con aumento de la dosis (media ajustada†)	-0.6‡	-0.7‡	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.8; -0.5)	(-0.9; -0.6)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron una A1C <7%	22%§ (55/246)	23%§ (57/250)	9% (24/264)
Glucemia en ayunas (mg/dl)	N = 247	N = 252	N = 265
Valor inicial (media)	170	175	174
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-7	-10	+1
Diferencia con respecto a la gliburida con aumento de la dosis (media ajustada†)	-8§	-10§	
Intervalo de confianza del 95%	(-14, -1)	(-17, -4)	
Glucemia posprandial de 2 horas (mg/dl)	N = 195	N = 202	N = 206
Valor inicial (media)	309	315	323
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-31	-34	+8
Diferencia con respecto a la gliburida con aumento de la dosis (media ajustada†)	-38§	-42§	
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
- § 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. La dosis de 10 mg de saxagliptina no es una dosis aprobada. **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 mejoras significativas de la A1C, la GA y la GPP en comparación con el placebo más metformina (Tabla 8).

Tabla 8: Parámetros glucémicos en la semana 24 de un estudio controlado con placebo sobre la coadministración de Onglyza[®] y metformina en pacientes sin tratamiento previo*

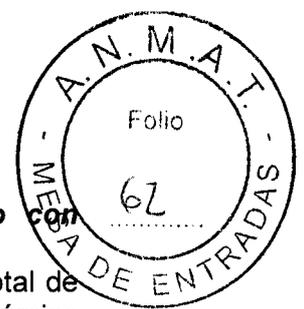
Parámetro de eficacia	Onglyza [®] 5 mg + metformina N = 320	Placebo + metformina N = 328
Hemoglobina A1C (%)	N = 306	N = 313
Valor inicial (media)	9.4	9.4
Variación con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	-2,5	-2.0
Diferencia con respecto a placebo + metformina (media ajustada [†])	-0.5 [‡]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



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 ≤ 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 9). 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 $< 9\%$)

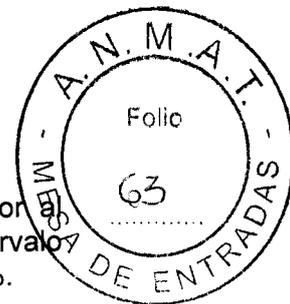
Los pacientes tratados con **Onglyza®**, cuyo peso corporal medio inicial era de 89 kg, presentaron una reducción media estadísticamente significativa de 1.1 kg, frente a un aumento medio de 1.1 kg en los pacientes que recibieron la glipizida ($p < 0.0001$).

Tabla 9: 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
Hemoglobina A1C (%)	N = 423	N = 423
Valor inicial (media)	7.7	7.6
Variación respecto del valor inicial (media ajustada [†])	-0.6	-0.7
Diferencia con respecto a glipizida + metformina (media ajustada [†])	0.1	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.02; 0.2) [†]	
Glucemia en ayunas (mg/dl)	N = 420	N = 420
Valor inicial (media)	162	161
Variación respecto del valor inicial (media ajustada [†])	-9	-16
Diferencia con respecto a glipizida + metformina (media ajustada [†])	6	
Intervalo de confianza del 95%	(2, 11) [§]	

* 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 ≥ 30 y ≤ 150 unidades al día) con una variación $\leq 20\%$ de la dosis diaria total durante ≥ 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 pacientes tratados con insulina de acción corta, a menos que ésta formara parte de la insulina premezclada.

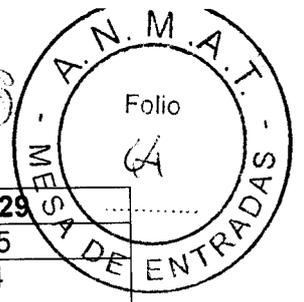
Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron admitidos en un periodo de preinclusión de 4 semanas, con un diseño ciego simple, con dieta, ejercicio y un placebo. Durante este periodo, los pacientes recibieron la dosis de insulina asignada antes del estudio (y de metformina, si procedía). 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 mejoras significativas de la A1C y la GPP después de 24 semanas frente a la adición de un placebo (Tabla 10). 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 10: 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
Hemoglobina A1C (%)	N=300	N=149
Valor inicial (media)	8.7	8.7
Variación respecto del valor inicial (media ajustada [†])	-0.7	-0.3
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†])	-0.4 [‡]	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.6, -0.2)	



Glucemia posprandial de 2 horas (mg/dl)	N=262	N=129
Valor inicial (media)	251	255
Variación respecto del valor inicial (media ajustada [†])	-27	-4
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†])	-23 ^{††}	
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. No se ha realizado el test de significancia estadística.

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 ≥ 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).

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^[2].

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 11).

Tabla 11: 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
Hemoglobina A1C (%)	N=127	N=127
Valor inicial (media)	8.4	8.2
Variación respecto del valor inicial (media ajustada†)	-0.7	-0.1
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada†)	-0.7‡	
Intervalo de confianza del 95%	(-0.9, -0.5)	
Glucemia posprandial de 2 horas (mg/dl)	N=115	N=113
Valor inicial (media)	268	262
Variación respecto del valor inicial (media ajustada†)	-12	5
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada†)	-17#	
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

También se evaluó el cambio de la glucosa plasmática en ayunas desde el inicio hasta la semana 24, pero no fue estadísticamente significativa. El porcentaje de pacientes que consiguieron una A1C $< 7\%$ fue 31% (39/127) con **Onglyza®** en combinación con metformina mas una sulfonilurea versus 9% (12/127) con el placebo. No se ha realizado el test de significancia estadística.

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 12). 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

7666



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 12: 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
Hemoglobina A1C (%)	N = 81	N = 83
Valor inicial (media)	8.4	8.1
Variación con respecto del valor inicial (media ajustada†)	-0.9	-0.4
Diferencia respecto al placebo (media ajustada†)	-0.4‡	
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

Ensayo de seguridad cardiovascular

El riesgo cardiovascular de **Onglyza®** se evaluó en SAVOR, un estudio multicéntrico, multinacional, randomizado, doble ciego que compara **Onglyza®** (N=8280) con placebo (N=8212), ambos administrados en combinación con el estándar de atención, en pacientes adultos con diabetes tipo 2 en alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. De los sujetos del estudio randomizado, 97,5% completaron el estudio, y la duración media de seguimiento fue de aproximadamente 2 años. El estudio fue dirigido por eventos, y los pacientes fueron controlados hasta que se acumularon un número suficiente de eventos.

Los sujetos tenían por lo menos 40 años de edad, presentaban un A1C de $\geq 6,5\%$ y múltiples factores de riesgo (21% de sujetos randomizados) para enfermedad cardiovascular (edad ≥ 55 años para varones y ≥ 60 para mujeres más por lo menos un factor de riesgo adicional de dislipidemia, hipertensión, o tabaquismo actual o enfermedad cardiovascular establecida (79% de sujetos randomizados) definida como antecedente de cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica o accidente cerebrovascular isquémico.

La mayoría de los sujetos fueron varones (67%) y caucásicos (75%) con una edad media de 65 años. Aproximadamente el 16% de la población presentaba insuficiencia renal moderada (tasa de filtración glomerular [eGFR] ≥ 30 a ≤ 50 ml/min) a grave (eGFR < 30 ml/min), y 13% presentaba antecedentes anteriores de insuficiencia cardíaca. Los sujetos presentaban una duración media de diabetes mellitus tipo 2 de aproximadamente 10 años, y un nivel de A1C basal de 8,0%. Aproximadamente el 5% de los sujetos fueron tratados con dieta y ejercicio solamente al inicio. Generalmente, el uso de medicamentos para la diabetes fueron compensados entre los grupos de tratamiento (metformina 69%, insulina 41%, sulfonilureas 40% y TZDs 6%). El uso de medicamentos para enfermedad cardiovascular también fue compensado (inhibidores de la ECA o ARA 79%, estatinas 78%, aspirina 75%, betabloqueantes 62% y medicamentos antiplaquetarios sin aspirina 24%).

El análisis primario de SAVOR fue el tiempo hasta la primera aparición de un Evento Cardíaco Adverso Mayor (MACE). Un eventos cardíaco adverso mayor en SAVOR se definió como muerte cardiovascular, o in un infarto del miocardio no mortal (MI) un accidente cerebrovascular no mortal. El estudio se diseñó como un ensayo de no inferioridad con un margen de riesgo pre-especificado de 1,3 para la razón de riesgo de MACE, y también fue impulsado para una comparación de superioridad si no se demostraba la no inferioridad.

Los resultados de SAVOR, incluyendo la contribución de cada componente al criterio de valoración primario compuesto se muestran en la Tabla 12. El tasa de incidencia de MACE fue similar en ambas ramas del tratamiento: 3,8 MACE cada 100 años-paciente en el grupo placebo frente a 3,8 MACE cada 100 años-paciente en el grupo **Onglyza**[®]. La razón de riesgo estimada de MACE asociada con saxagliptina en relación con placebo fue de 1,00 con un intervalo de confianza de 95,1% de (0,89, 1,12). El límite superior de este intervalo de confianza, 1,12 excluía un mayor margen de riesgo que 1,3.

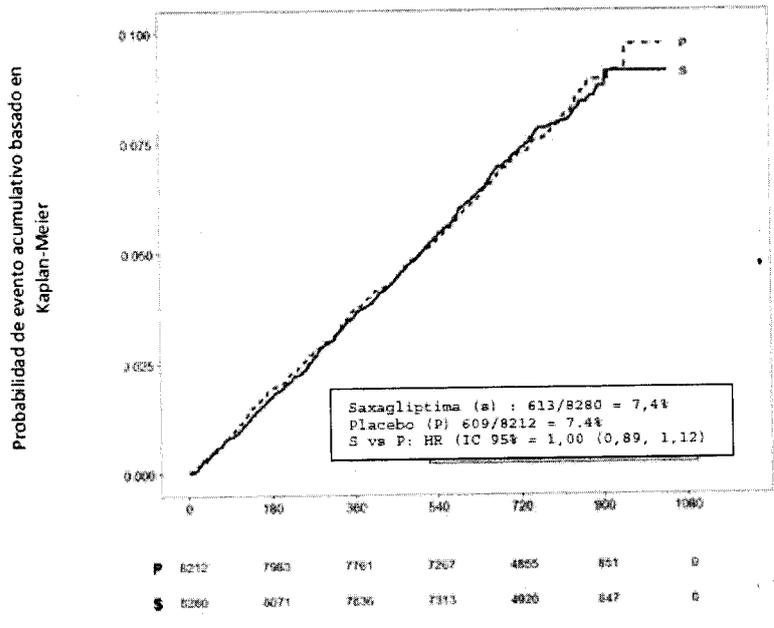
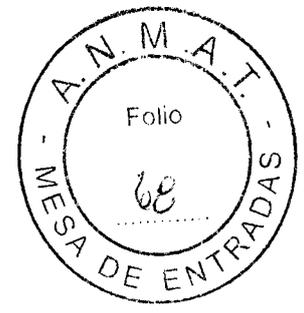
Tabla 13: Eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) por grupo de tratamiento en el estudio SAVOR

	Saxagliptina		Placebo		Razón de riesgo (IC 95,1%)
	Número de sujetos (%)	Razón por 100 AP	Número de sujetos (%)	Razón por 100 AP	
Compuesto del primer evento de muerte CV, MI no mortal o accidente cerebrovascular isquémico no mortal (MACE)	N=8280	TOTAL AP = 16308,8	N=8212	TOTAL AP = 16156,0	
	613 (7,4)	3,8	609 (7,4)	3,8	1,00 (0,89, 1,12)
Muerte CV	245 (3,0)	1,5	234 (2,8)	1,4	
MI no mortal	232 (2,8)	1,4	260 (3,2)	1,6	
Accidente cerebrovascular isquémico no mortal	135 (1,6)	0,8	115 (1,4)	0,7	

La probabilidad de evento acumulativo basado en Kaplan-Meier se presenta en la Figura 2 para el tiempo hasta la primera aparición del criterio de valoración primario compuesto por rama de tratamiento. Las curvas tanto para la rama de **Onglyza**[®] como de placebo están muy cerca a lo largo de la duración del ensayo. La probabilidad estimada de evento acumulativo es aproximadamente lineal para ambas ramas, indicando que la incidencia de MACE para ambas ramas fue constante a lo largo de la duración del ensayo.

Figura 2: Porcentaje acumulativo de tiempo hasta el primer MACE

7066



Días para Randomización

El estado vital se obtuvo para el 99% de los pacientes en el ensayo. Se observaron 798 muertes en el ensayo SAVOR. Numéricamente más pacientes fallecieron (5,1%) en el grupo con Onglyza® que en el grupo con placebo (4,6%). El riesgo de muertes por cualquier causa (Tabla 13) no fue estadísticamente diferente entre los grupos de tratamiento (HR: 1,11; ic 95,1%: 0,96, 1,27).

Tabla 14: Mortalidad por cualquier causa por grupo de tratamiento en el ensayo SAVOR

	Saxagliptina		Placebo		Razón de riesgo (IC 95,1%)
	Número de sujetos (%)	Razón por 100 AP	Número de sujetos (%)	Razón por 100 AP	
	N=8280	TOTAL AP = 16645,3	N=8212	TOTAL AP = 16531,5	
Mortalidad por todas las causas	420 (5,1)	2,5	378 (4,6)	2,3	1,11 (0,96, 1,27)
Muerte CV	269 (3,2)	1,6	260 (3,2)	1,6	
Muerte no CV	151 (1,8)	0,9	118 (4,1)	0,7	

INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Aconsejar al paciente a leer la Información para los Pacientes.

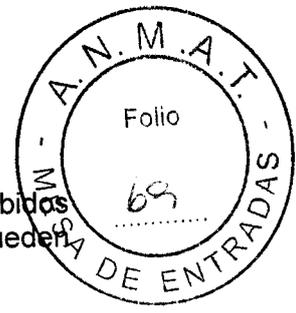
Información para los Pacientes

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

Farm. María Mercedes Aloisio
C6-Directora Técnica
M.N. 16.753

666



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.

Insuficiencia cardíaca

Los pacientes deben ser informados sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca. Antes de iniciar el tratamiento con **Onglyza®**, se debe preguntar a los pacientes sobre antecedentes de insuficiencia cardíaca o factores de riesgo de insuficiencia cardíaca incluyendo insuficiencia renal moderada a severa. Se debe instruir a los pacientes a ponerse en contacto con sus médicos lo antes posible si experimentan síntomas de insuficiencia cardíaca, incluyendo dificultad para respirar, rápido aumento de peso o hinchazón de los pies (ver Advertencias y Precauciones).

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 (ver 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).

Artralgia grave e incapacitante:

Se debe informar a los pacientes que esta clase de medicamentos puede provocar dolor articular grave e incapacitante. El tiempo de inicio de los síntomas puede variar desde un día hasta años. Se debe instruir a los pacientes a acudir al médico si presenta dolor intenso en las articulaciones (ver Advertencias y precauciones).

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 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.

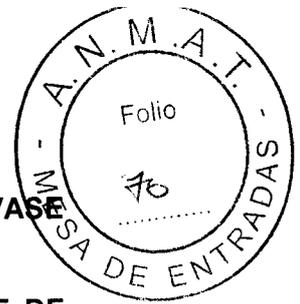
PRESENTACIONES:

Onglyza® 2,5mg: Envases conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Onglyza® 5mg: Envases conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Farm. María Mercedes Albise
Co-Directora Técnica
M.N. 16.753
AstraZeneca S.A.

7 6 6 6



CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, Estados Unidos.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Árgerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.313. Director Técnico: Julián Fiori - Farmacéutico.

Onglyza® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°

Farm. María Mercedes Alosa
Co-Directora Técnica
M.N. 10.753
AstraZeneca

7 6 6 5



PROYECTO DE PROSPECTO

(Información para el paciente)

Onglyza®
Saxagliptina 2,5 mg y 5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

Lea este prospecto cuidadosamente antes de empezar a tomar **Onglyza®** y cada vez que le renuevan su receta, ya que puede contener información nueva. Este prospecto 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 adversos graves, por ejemplo:

1. **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:

- 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 en el estómago (área abdominal) intenso que no desaparece. El dolor puede difundirse del estómago hacia la espalda y estar acompañado o no de vómito. Estos pueden ser síntomas de pancreatitis.

Insuficiencia cardíaca

Antes de empezar a tomar **Onglyza®**:

Informe a su médico si usted

- ha tenido insuficiencia cardíaca o problemas con sus riñones alguna vez.

Consulte a su médico de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- aumento de disnea o dificultad para respirar, especialmente cuando se acuesta
- un aumento de peso inusualmente rápido
- hinchazón de los pies, tobillo o piernas

Estos pueden ser síntomas de insuficiencia cardíaca.

¿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®** reduce el nivel de azúcar en la sangre ayudando al organismo a aumentar el nivel de insulina después de las comidas.
- 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.

3 5 6



- 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**[®].

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 este prospecto.
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**[®] comuníquese 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 muéstrele a su médico y al farmacéutico 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**[®].

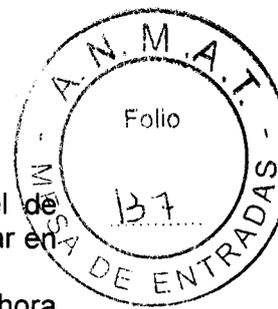
¿Cómo debo tomar **Onglyza**[®]?

- Vía de administración: oral.
- 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 divida 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.

- Su médico le prescribirá análisis de sangre para evaluar su función renal antes y durante el tratamiento con **Onglyza**[®]. Si sus riñones no están funcionando correctamente, podría ser necesario reducir la dosis de **Onglyza**[®].

Farm. María Mercedes Aloise
 Co-Directora Técnica
 M.N. 16.713
 AstraZeneca S.A.



- Siga las instrucciones de su médico para tratar la hipoglucemia (bajo nivel de azúcar en la sangre). Indique a su médico si le trastorna su bajo nivel de azúcar en la sangre.
- 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 sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Onglyza®?

Onglyza® puede provocar estos efectos adversos graves:

- Ver sección *¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Onglyza®?*
- **Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)** tales como:
 - 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.
- **Dolor en las articulaciones.** Algunas personas que toman medicamentos llamados inhibidores de la DPP-4 como **Onglyza®**, pueden desarrollar dolor en las articulaciones que puede ser grave. Contacte a su médico si tiene grave dolor en las articulaciones.

Entre los efectos adversos más frecuentes de Onglyza® figuran:

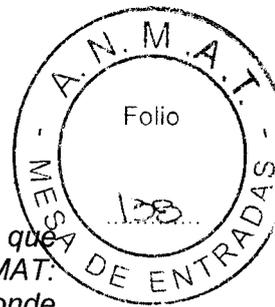
- infección de las vías respiratorias superiores
- infección urinaria
- dolor de cabeza

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
- sudoración
- latidos cardiacos rápidos
- cambios de la visión
- hambre
- dolores de cabeza
- trastornos del humor

El edema o la retención de líquidos en manos, pies o tobillos (edema periférico) puede empeorar en las personas que también toman una tiazolidinediona 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 adversos posibles de **Onglyza®**. Informe a su médico si presenta efectos adversos molestos o persistentes. Para obtener más información, consulte con su médico.



"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"

¿Cómo debo conservar Onglyza®?

- Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original.
- Mantenga **Onglyza®** y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

¿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.

Información general sobre el uso de Onglyza®

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.

Este prospecto resume la información más importante acerca de **Onglyza®**. Si desea más información sobre **Onglyza®**, consulte a su médico. Puede solicitar a su médico o farmacéutico información adicional sobre **Onglyza®** dirigida a profesionales de la salud.

Presentaciones de Onglyza®:

Onglyza® 2,5mg: Envases conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Onglyza® 5mg: Envases conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos recubiertos.

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

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.313. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Onglyza® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°

Maria Mercedes Aloise
Directora Técnica
M.N. 46.753
AstraZeneca S.A.