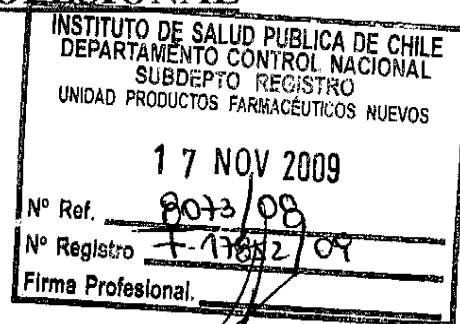


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ONGLYZA***
(saxagliptina) Comprimidos Recubiertos**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

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

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene: Clorhidrato de Saxagliptina anhidro 5,58 mg equivalente a 5 mg de Saxagliptina. Excipientes: Lactosa monohidratada 99 mg, Celulosa microcristalina 90 mg, Croscarmelosa Sódica 10 mg, Estearato de Magnesio 1 mg, Opadry II^a 26 mg, Opadry II^a con óxido de hierro rojo 7 mg.

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Hipoglucemiante oral.

Válido para Argentina: Código ATC: A10BH

Nota: Se han omitido secciones, subsecciones y/o tablas numeradas de la información completa sobre prescripción por no ser aplicables.

1 INDICACIONES Y USO**1.1 Monoterapia y terapia combinada**

ONGLYZA* (saxagliptina) 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 14].

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

* Marca Registrada en Argentina, Chile, Colombia y Perú

1.2 Limitaciones de uso importantes

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

ONGLYZA no ha sido estudiado en combinación con insulina.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

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

2.2 Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda ningún ajuste de la dosis de ONGLYZA en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina [CrCl]) >50 mL/min.

La dosis de ONGLYZA es de 2,5 mg una vez por día en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, o con enfermedad renal en estadio terminal (ERET) que requiera hemodiálisis (depuración de creatinina [CrCl]) ≤50 mL/min. 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 la administración de ONGLYZA y posteriormente en forma periódica. La función renal puede estimarse a partir de los niveles de creatinina sérica empleando la fórmula de Cockcroft-Gault o la fórmula de Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal. [Ver *Farmacología Clínica* (12.3).]

2.3 Inhibidores potentes del sistema CYP3A4/5

La dosis de ONGLYZA es de 2,5 mg una vez al día cuando se la coadministra con inhibidores potentes del sistema P450 3A4/5 (CYP3A4/5) (tales como ketoconazol, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina). [Ver *Interacciones medicamentosas* (7.2) y *Farmacología Clínica* (12.3)]

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- Los comprimidos de 5 mg de ONGLYZA* (saxagliptina) son comprimidos recubiertos, de color rosa, biconvexos, redondos, con el número “5” impreso en uno de sus lados y el número “4215” impreso en el reverso, en tinta de color azul.
- Los comprimidos de 2,5 mg de ONGLYZA* (saxagliptina) son comprimidos recubiertos, de color entre amarillo pálido y amarillo claro, biconvexos, redondos, con el número “2.5” impreso en uno de sus lados y el número “4214” impreso en el reverso, en tinta de color azul.

4 CONTRAINDICACIONES

ONGLYZA está contraindicado en pacientes con antecedentes de cualquier reacción grave por hipersensibilidad a ONGLYZA.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Uso con medicamentos que son causa conocida de hipoglucemia

Los secretagogos de insulina como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. Por lo tanto, es posible que se requiera una dosis menor del secretagogo de insulina, para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se lo usa en combinación con ONGLYZA. [Ver *Reacciones Adversas (6.1)*.]

5.2 Resultados macrovasculares

No se han realizado estudios clínicos que hayan presentado evidencias concluyentes de reducción del riesgo macrovascular con ONGLYZA o algún otro agente antidiabético.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las observadas en la práctica.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Monoterapia y terapia combinada adicional

En dos estudios de monoterapia controlados con placebo cuya duración fue de 24 semanas, se trató a pacientes con 2,5 mg de ONGLYZA por día, 5 mg de ONGLYZA por día y placebo. También se realizaron tres estudios de terapia combinada en modalidad de adición, controlados con placebo, de 24 semanas de duración, uno con metformina, otro con una tiazolidinediona (pioglitazona o rosiglitazona) y otro con gliburida. En estos tres estudios, se randomizó a los pacientes a recibir tratamiento adicional con ONGLYZA 2,5 mg por día, ONGLYZA 5 mg por día o placebo. En uno de los estudios de monoterapia y en el estudio de terapia combinada adicional a la metformina se incluyó un grupo de tratamiento con saxagliptina 10 mg por día.

En un análisis conjunto predefinido de los resultados a la semana 24 (independientemente del rescate glucémico) de los dos estudios de monoterapia, del estudio de adición a metformina, del estudio de adición a la tiazolidinediona (TZD) y del estudio de adición a gliburida, la incidencia global de eventos adversos en pacientes tratados con ONGLYZA 2,5 mg y ONGLYZA 5 mg fue similar a la observada en los que recibieron placebo (72,0 % y 72,2% frente a 70,6% respectivamente). La tasa de discontinuación del tratamiento a causa de eventos adversos fue de 2,2%, 3,3% y 1,8% de los pacientes tratados con ONGLYZA 2,5 mg, ONGLYZA 5 mg y placebo, respectivamente. Los eventos adversos más comunes (notificados al menos en 2 pacientes tratados con ONGLYZA 2,5 mg o al menos en 2 pacientes tratados con ONGLYZA 5 mg) asociados con la discontinuación prematura del tratamiento fueron linfopenia (0,1% y 0,5% frente a 0%, respectivamente), erupción cutánea (0,2% y 0,3% frente a 0,3%), aumento de la creatinina en sangre (0,3 y 0% frente a 0%) y aumento de la creatinina fosfocinasa en sangre (0,1% y 0,2% frente a 0%). La Tabla 1 muestra las reacciones adversas observadas en este análisis conjunto, informadas (independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador) en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con ONGLYZA 5 mg y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Tabla 1: Reacciones adversas (independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador) en estudios controlados con placebo*, informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con ONGLYZA 5 mg y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo

	Número (%) de pacientes	
	ONGLYZA 5 mg N = 882	Placebo N = 799
Infección de las vías respiratorias superiores	68 (7,7)	61 (7,6)
Infección del tracto urinario	60 (6,8)	49 (6,1)
Cefalea	57 (6,5)	47 (5,9)

* Los cinco estudios controlados con placebo incluyen dos estudios de monoterapia y un estudio de terapia combinada adicional con cada uno de los siguientes fármacos: metformina, tiazolidinediona o gliburida. La tabla muestra los datos a 24 semanas, independientemente del rescate glucémico.

En los pacientes tratados con ONGLYZA 2,5 mg, la cefalea (6,5%) fue la única reacción adversa notificada con una tasa $\geq 5\%$ y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo.

En este análisis conjunto, las reacciones adversas que se informaron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con ONGLYZA 2,5 mg u ONGLYZA 5 mg y $\geq 1\%$ más frecuentemente en comparación con los que recibieron placebo incluyeron las siguientes: sinusitis (2,9 % y 2,6% frente a 1,6% respectivamente), dolor abdominal (2,4 % y 1,7 % frente a 0,5 %), gastroenteritis (1,9 % y 2,3% frente a 0,9%) y vómito (2,2 % y 2,3% frente a 1,3%).

En el estudio de tratamiento adicional a la TZD, la incidencia de edema periférico fue mayor con ONGLYZA 5 mg que con el placebo (8,1% y 4,3%, respectivamente). La incidencia de edema periférico con ONGLYZA 2,5 mg fue de 3,1%. Ninguna de las reacciones adversas de edema periférico notificadas dio origen a la discontinuación del fármaco. Las tasas de edema periférico con ONGLYZA 2,5 mg y ONGLYZA 5 mg frente al placebo fueron de 3,6% y 2% frente a 3% cuando se administró como monoterapia, 2,1% y 2,1% frente a 2,2% cuando se administró como terapia adicional a la metformina y 2,4% y 1,2% frente a 2,2% cuando se administró como terapia adicional a la gliburida.

La incidencia de fracturas fue de 1,0 y 0,6 por cada 100 pacientes-años con ONGLYZA (análisis combinado de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg) y placebo respectivamente. La tasa de incidencia de eventos de fractura en los pacientes tratados con ONGLYZA no aumentó a lo largo del tiempo.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

No se ha establecido la relación causal y no hay estudios preclínicos que hayan demostrado efectos adversos de saxagliptina sobre el hueso.

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

Reacciones adversas asociadas con ONGLYZA coadministrado con metformina a pacientes con diabetes tipo 2 no tratados previamente

La Tabla 2 muestra las reacciones adversas informadas (independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador) en $\geq 5\%$ de los pacientes participantes en un estudio adicional de tratamiento inicial con ONGLYZA en combinación con metformina, con control activo, de 24 semanas de duración en pacientes no tratados previamente.

Tabla 2: Tratamiento inicial con una combinación de ONGLYZA y metformina en pacientes no tratados previamente: reacciones adversas informadas (independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador) en $\geq 5\%$ de los pacientes que recibieron tratamiento combinado con ONGLYZA 5 mg más metformina (y más comúnmente que en los pacientes tratados con metformina sola)

	Número (%) de pacientes	
	ONGLYZA 5 mg más metformina* N = 320	metformina* N = 328
Cefalea	24 (7,5)	17 (5,2)
Nasofaringitis	22 (6,9)	13 (4,0)

* La metformina comenzó a administrarse en una dosis inicial de 500 mg por día y luego se fue aumentando gradualmente hasta llegar a un máximo de 2000 mg por día.

Hipoglucemia

Las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los casos de hipoglucemia notificados; no fue necesario realizar una medición concurrente de la glucosa. En el estudio de tratamiento adicional a la gliburida, la incidencia general de hipoglucemia notificada fue mayor con el tratamiento con ONGLYZA 2,5 mg y ONGLYZA 5 mg (13,3% y 14,6%) que con el placebo (10,1%). La incidencia de hipoglucemia confirmada en este estudio, definida como síntomas de hipoglucemia acompañados de un valor de glucosa por punción digital de ≤ 50 mg/dL, fue de 2,4% y 0,8% con ONGLYZA 2,5 mg y ONGLYZA 5 mg y de 0,7% con el

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

placebo. La incidencia de hipoglucemia notificada con ONGLYZA 2,5 mg y ONGLYZA 5 mg en comparación con el placebo administrados como monoterapia fue de 4,0% y 5,6% contra 4,1%, respectivamente; 7,8% y 5,8% contra 5% cuando se administró como tratamiento adicional a la metformina y de 4,1% y 2,7% contra 3,8% cuando se administró como tratamiento adicional de la TZD. La incidencia de hipoglucemia notificada fue de 3,4% en los pacientes no tratados previamente a los cuales se les administró ONGLYZA 5 mg más metformina y de 4,0% en los pacientes a los cuales sólo se les administró metformina.

Reacciones de hipersensibilidad

Se notificaron eventos relacionados con la hipersensibilidad, tales como urticaria y edema facial, en el análisis combinado de los 5 estudios hasta la semana 24 en 1,5%, 1,5% y 0,4% de los pacientes tratados con ONGLYZA 2,5 mg, ONGLYZA 5 mg y placebo, respectivamente. En los pacientes tratados con ONGLYZA, ninguno de estos eventos requirió hospitalización y los investigadores no los notificaron como eventos con riesgo de vida. Un paciente tratado con saxagliptina en este análisis combinado discontinuó el tratamiento a causa de urticaria generalizada y edema facial.

Signos vitales

No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales de los pacientes tratados con ONGLYZA.

Análisis de laboratorio

Recuento absoluto de linfocitos

Se observó una reducción media relacionada con la dosis del recuento absoluto de linfocitos con ONGLYZA. A partir de un recuento absoluto de linfocitos basal de aproximadamente 2200 células/microlitro, en un análisis combinado de cinco estudios clínicos controlados con placebo se observaron a las 24 semanas reducciones medias de aproximadamente 100 y 120 células/microlitro con ONGLYZA 5 mg y 10 mg, respectivamente, en comparación con el placebo. Se observaron efectos similares cuando se administró la dosis de ONGLYZA 5 mg en una combinación inicial con metformina en comparación con la metformina como monodroga. No se observó ninguna diferencia con ONGLYZA 2,5 mg en relación con el placebo. La

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

proporción de pacientes en los cuales se notificó un recuento de linfocitos ≤ 750 células/microlitro fue de 0,5%, 1,5%, 1,4% y 0,4% en los grupos tratados con saxagliptina 2,5 mg, 5 mg, 10 mg y placebo, respectivamente. En la mayoría de los pacientes, no se observó recurrencia con la exposición repetida a ONGLYZA, aunque algunos pacientes tuvieron una reducción recurrente cuando se les readministró el fármaco que dio origen a la discontinuación de ONGLYZA. Las reducciones del recuento de linfocitos no estuvieron asociadas con reacciones adversas clínicamente relevantes.

Se desconoce la significancia clínica de esta reducción del recuento de linfocitos respecto del placebo. Cuando estuviera clínicamente indicado, por ejemplo en cuadros de infección inusual o prolongada, se debe determinar el recuento de linfocitos. Se desconoce el efecto de ONGLYZA sobre el recuento de linfocitos de los pacientes con anomalías linfocíticas (p.ej., virus de inmunodeficiencia humana).

Plaquetas

ONGLYZA no demostró tener un efecto clínicamente significativo o consistente sobre el recuento de plaquetas en los seis estudios doble ciego controlados para evaluar la seguridad y la eficacia.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Inductores de las enzimas CYP3A4/5

La rifampina redujo significativamente la exposición a la saxagliptina sin cambios en el área bajo la curva de tiempo-concentración (ABC) de su metabolito activo, la 5-hidroxisaxagliptina. La rifampina no afectó la inhibición de la actividad de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) plasmática con un intervalo de 24 horas entre las dosis. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis de ONGLYZA. [Ver *Farmacología Clínica* (12.3).]

7.2 Inhibidores de las enzimas CYP3A4/5

Inhibidores moderados del CYP3A4/5

El diltiazem aumentó la exposición a la saxagliptina. Son de esperar otros aumentos similares de las concentraciones plasmáticas de saxagliptina ante la presencia de otros inhibidores moderados

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

del CYP3A4/5 (p.ej., amprenavir, aprepitant, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, jugo de pomelo y verapamilo); no obstante, no se recomienda ajustar la dosis de ONGLYZA. [Ver *Farmacología Clínica* (12.3).]

Inhibidores potentes del CYP3A4/5

El ketoconazol aumentó significativamente la exposición a la saxagliptina. Son de esperar aumentos significativos similares de las concentraciones plasmáticas de saxagliptina con otros inhibidores potentes del CYP3A4/5 (p.ej., atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina). La dosis de ONGLYZA debe limitarse a 2,5 mg cuando se coadministra con un inhibidor potente del CYP3A4/5. [Ver *Dosis y Administración* (2.3) y *Farmacología Clínica* (12.3).]

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría B de riesgo durante el embarazo

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

La saxagliptina no fue teratogénica en ninguna de las dosis evaluadas administradas en ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis. Se observó una osificación incompleta de la pelvis, una forma de retraso del desarrollo, en las 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 máxima dosis humana recomendada (MDHR) de 5 mg. Se observaron toxicidad materna y peso corporal fetal reducido con una exposición 7986 y 328 veces superior a la exposición que se alcanza con la MDHR a saxagliptina y al metabolito activo, respectivamente. Se observaron variaciones esqueléticas menores en conejos con una dosis tóxica para la progenitora de 200 mg/kg, o aproximadamente 1432 y 992 veces la MDHR. Administrada a ratas en combinación con metformina, la saxagliptina no fue teratogénica ni embrioletal con exposiciones 21 veces superiores a la MDHR de saxagliptina. La administración

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

en combinación con metformina con una dosis más alta de saxagliptina (109 veces la MDHR de saxagliptina) estuvo asociada con craneoquisquis (un raro defecto del tubo neural caracterizado por el cierre incompleto del cráneo y de la columna vertebral) en dos fetos de una misma progenitora. Las exposiciones a la metformina en cada una de las combinaciones fueron 4 veces superiores a la exposición humana de 2000 mg diarios.

La administración de saxagliptina a ratas hembra entre el día 6 de gestación y el día 20 de lactancia provocó disminuciones en el peso corporal de las crías macho y hembra sólo a dosis tóxicas para las progenitoras (exposiciones ≥ 1629 y 53 veces superiores a la de la saxagliptina y su metabolito activo con la MDHR). No se observó ninguna toxicidad funcional ni de conducta en las crías de las ratas a las que se administró saxagliptina, cualquiera fuese la dosis.

Se determinó que la saxagliptina atraviesa la placenta y llega al feto tras su administración a ratas preñadas.

8.3 Madres en período de lactancia

La saxagliptina se excreta en la leche de las ratas lactantes en una relación 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 en período de lactancia.

8.4 Uso pediátrico

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de ONGLYZA en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

Del número total de 4148 pacientes randomizados en seis estudios clínicos controlados, doble ciego, sobre la seguridad y eficacia de ONGLYZA, 634 (15,3%) pacientes tenían 65 años de edad o más, y 59 pacientes (1,4%) tenían 75 años de edad o más. En términos generales, no se observaron diferencias en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes de 65 años de edad o mayores y los pacientes más jóvenes. Si bien esta experiencia clínica no ha revelado diferencias en cuanto a la respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, no puede descartarse que la sensibilidad sea mayor en algunos individuos de más edad.

La saxagliptina y su metabolito activo se eliminan parcialmente por el riñón. Dado que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan una función renal reducida, debe tenerse

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

cuidado al seleccionar la dosis en adultos mayores, teniendo en cuenta su función renal. [Ver *Dosis y Administración (2.2)* y *Farmacología Clínica (12.3)*.]

10 SOBREDOSIS

En un estudio clínico controlado la administración oral de ONGLYZA una vez por día a sujetos sanos en dosis de hasta 400 mg diarios durante 2 semanas (80 veces la MDHR) no causó reacciones clínicas adversas ni efectos clínicos significativos relacionados con la dosis sobre el intervalo QTc o la frecuencia cardíaca.

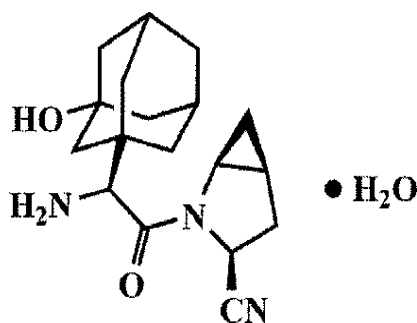
En caso de sobredosis, debe iniciarse un tratamiento de apoyo apropiado de acuerdo con el estado clínico del paciente. La saxagliptina y su metabolito activo se eliminan por hemodiálisis (23% de la dosis en 4 horas).

Válido para Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

11 DESCRIPCIÓN

La saxagliptina es un inhibidor oralmente activo de la enzima DPP4.

La descripción química del monohidrato de saxagliptina es (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]^{3,7}dec-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo, monohidrato o (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxiadamantano-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo hidrato. Su fórmula empírica es C₁₈H₂₅N₃O₂•H₂O y su peso molecular, 333,43. Su fórmula estructural es:



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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

[Ver FÓRMULA CUALICUANTITATIVA.]

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

En respuesta a las comidas, el intestino delgado libera en el torrente sanguíneo concentraciones más elevadas de hormonas incretinas, tales como el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Estas hormonas dan origen a la liberación de insulina por parte de las células beta pancreáticas de manera dependiente de la glucosa, pero son inactivadas por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) en cuestión de minutos. El GLP-1 también reduce la secreción de glucagón por parte de las células alfa pancreáticas, lo cual reduce la producción hepática de glucosa. En los pacientes con diabetes tipo 2, las concentraciones de GLP-1 están reducidas, pero la respuesta de la insulina al GLP-1 está conservada. La saxagliptina es un inhibidor competitivo de la DPP4 que retarda la inactivación de las hormonas incretinas y así incrementa sus concentraciones en el torrente sanguíneo y reduce las concentraciones en ayunas y postprandial de glucosa de manera dependiente de la glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

12.2 Farmacodinámica

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la administración de ONGLYZA inhibe la actividad de la enzima DPP4 por un lapso de 24 horas. Tras una carga de glucosa por vía oral o de una comida, esta inhibición de la DPP4 tuvo como consecuencia un incremento de entre 2 y 3 veces los niveles 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 los niveles de insulina y la reducción de los niveles de glucagón se asociaron a la disminución de las concentraciones de glucosa en ayunas y a una menor fluctuación de los niveles de glucosa tras una carga de glucosa por vía oral o una comida.

Electrofisiología cardíaca

En un estudio aleatorio, doble ciego, con comparador activo, controlado con placebo, de diseño cruzado de 4 ramas, en el cual se administró moxifloxacina a 40 sujetos sanos, la administración de ONGLYZA no se asoció a una prolongación significativa desde el punto de vista clínico del intervalo QTc o la frecuencia cardíaca con dosis diarias de hasta 40 mg (8 veces la MDHR).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de la saxagliptina y de su metabolito activo, 5-hidroxisaxagliptina, fue similar en los sujetos sanos y en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de la saxagliptina y de su metabolito activo aumentaron proporcionalmente dentro del rango de dosis de 2,5 a 400 mg. Después de una sola dosis oral de 5 mg de saxagliptina administrada a sujetos sanos, los valores medios del ABC en plasma de saxagliptina y su metabolito activo fueron 78 ng•h/mL y 214 ng•h/mL, respectivamente. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ en plasma correspondientes fueron 24 ng/mL y 47 ng/mL, respectivamente. La variabilidad promedio (%CV) del ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de saxagliptina y su metabolito activo fueron menores a 25%.

No se observó una acumulación apreciable de saxagliptina o de su metabolito activo con la administración repetida de una dosis diaria, independientemente del nivel de dosis. No se observaron dependencia de la dosis ni del tiempo en el clearance de la saxagliptina y de su metabolito activo a lo largo de 14 días de administración de una dosis diaria de saxagliptina, dentro del rango de dosis de 2,5 a 400 mg.

Absorción

La mediana de tiempo hasta la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) tras la administración de una dosis diaria de 5 mg fue de 2 horas para la saxagliptina y 4 horas para su metabolito activo. La administración con una comida rica en grasas provocó un incremento del $T_{m\acute{a}x}$ de saxagliptina de aproximadamente 20 minutos en comparación con la administración en ayunas. Hubo un incremento del 27% del ABC de saxagliptina cuando se la administró con la comida respecto de la administración en ayunas. ONGLYZA puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

La fijación a las proteínas *in vitro* de saxagliptina y su metabolito activo en el suero humano es insignificante. De modo que no son de esperar cambios en los niveles de proteína en la sangre en el caso de diversas enfermedades (p. ej., insuficiencia renal o hepática) que alteren la disposición de la saxagliptina.

Metabolismo

El metabolismo de saxagliptina está mediado principalmente por el citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). El principal metabolito de la saxagliptina es también un inhibidor DPP4 con la mitad de potencia de la saxagliptina. Por lo tanto, los inhibidores e inductores potentes del

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

CYP3A4/5 alteran la farmacocinética de la saxagliptina y de su metabolito activo. [Ver *Interacciones medicamentosas (7).*]

Excreción

La saxagliptina se elimina tanto por vía renal como por vía hepática. Tras una única dosis de 50 mg de ¹⁴C-saxagliptina, el 24%, 36% y el 75% de la dosis se excretó en la orina como saxagliptina, su metabolito activo, y como radioactividad total, respectivamente. La media de clearance renal de saxagliptina (~230 mL/min) fue mayor que la tasa de filtración glomerular promedio estimada (~120 mL/min), lo que sugiere cierta excreción renal activa. Un total del 22% de la radioactividad administrada se recuperó en las heces que representa la fracción de la dosis de saxagliptina excretada en la bilis y/o del fármaco no absorbido del tracto gastrointestinal. Tras la administración de una única dosis oral de ONGLYZA 5 mg a sujetos sanos, la vida media terminal ($t_{1/2}$) plasmática de saxagliptina y de su metabolito activo fue de 2,5 y 3,1 horas, respectivamente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se realizó un estudio abierto, de dosis única, para evaluar la farmacocinética de saxagliptina (dosis de 10 mg) en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal crónica (N=8 por grupo), comparados con sujetos con función renal normal. El estudio incluyó pacientes con insuficiencia renal clasificados sobre la base de clearance de creatinina como leve (>50 a ≤80 mL/min), moderada (30 a ≤50 mL/min), y grave (<30 mL/min), así como pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en hemodiálisis. Se calculó el clearance de creatinina a partir de la creatinina sérica sobre la base de la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{CrCl} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)} \{ \times 0,85 \text{ para pacientes mujeres} \}}{[72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}]}$$

El grado de insuficiencia renal no afectó la $C_{\text{máx}}$ de saxagliptina o de su metabolito activo. En sujetos con insuficiencia renal leve, los valores ABC de saxagliptina y su metabolito activo fueron 20% y 70% mayores, respectivamente, que los valores del ABC de los sujetos con función renal normal. Debido a que los aumentos de esta magnitud no son considerados clínicamente relevantes, no es recomendable un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En sujetos con insuficiencia renal moderada o grave, los valores del ABC de saxagliptina y su metabolito activo fueron hasta 2,1 y 4,5 veces mayores, respectivamente, que

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

los valores del ABC en sujetos con función renal normal. Para lograr exposiciones en plasma de saxagliptina y su metabolito activo similares a las de pacientes con función renal normal, la dosis recomendada es de 2,5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, así como en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que requieren hemodiálisis. La saxagliptina se elimina por hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática (clases Child-Pugh A, B y C), los valores medios del ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de saxagliptina fueron hasta 8% y 77% mayores, respectivamente, en comparación con controles sanos con las mismas características, tras la administración de una sola dosis de 10 mg de saxagliptina. Los valores correspondientes de la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC del metabolito activo fueron hasta 59% y 33% inferiores, respectivamente, en comparación con controles sanos de las mismas características. Estas diferencias no se consideran clínicamente significativas. No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

Índice de masa corporal

No se recomienda ajustar la dosis sobre la base del índice de masa corporal (IMC), que no se identificó como una covariable significativa en el clearance aparente de saxagliptina o de su metabolito activo en un análisis farmacocinético poblacional.

Género

No se recomienda ajustar la dosis sobre la base del género. No se observaron diferencias en cuanto a la farmacocinética de la saxagliptina entre hombres y mujeres. En comparación con los hombres, las mujeres tuvieron valores de exposición aproximadamente 25% más altos para el metabolito activo que los hombres, pero es poco probable que esta diferencia sea de relevancia clínica. El género no se identificó como una covariable significativa en el clearance aparente de saxagliptina y su metabolito activo en un análisis farmacocinético poblacional.

Pacientes geriátricos

No se recomienda ajustar la dosis en base a la edad solamente. Los sujetos de edad avanzada (65-80 años) tuvieron una media geométrica de 23% y 59% más elevada en los valores de la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC, respectivamente, para la saxagliptina que los sujetos jóvenes (18-40 años). Las diferencias en la farmacocinética del metabolito activo entre los sujetos de edad avanzada y los jóvenes, en general, reflejaron las diferencias observadas en la farmacocinética de saxagliptina.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

La diferencia entre la farmacocinética de la saxagliptina y el metabolito activo en sujetos jóvenes y de edad avanzada es probable que se deba a múltiples factores, entre ellos la disminución de la función renal y de la capacidad metabólica con el aumento de la edad. La edad no se identificó como una covariable significativa en el clearance aparente de saxagliptina y su metabolito activo en un análisis farmacocinético poblacional.

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios que caractericen la farmacocinética de saxagliptina en pacientes pediátricos.

Raza y etnia

No se recomienda ajustar la dosis en base a la raza. En un análisis farmacocinético poblacional se comparó la farmacocinética de saxagliptina y su metabolito activo en 309 sujetos blancos con 105 sujetos no blancos (que comprendían seis grupos raciales). No se detectaron diferencias significativas en la farmacocinética de saxagliptina y su metabolito activo entre estas dos poblaciones.

Interacciones medicamentosas

Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas

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

En los estudios *in vitro*, la saxagliptina y su metabolito activo no inhibieron las enzimas CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4, ni indujeron las enzimas CYP1A2, 2B6, 2C9 o 3A4. Por lo tanto, no es de esperar que la saxagliptina altere el clearance metabólico de los medicamentos coadministrados que son metabolizados por estas enzimas. La saxagliptina es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp), pero no es un inhibidor o un inductor importante de la P-gp.

La fijación a las proteínas *in vitro* de la saxagliptina y su metabolito activo en el suero humano es insignificante. Por lo tanto, la fijación a las proteínas no tendría una influencia significativa sobre la farmacocinética de la saxagliptina o de otros fármacos.

Evaluación in vivo de las interacciones medicamentosas

Efectos de la saxagliptina sobre otros medicamentos

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

En estudios realizados en sujetos sanos, como se describe a continuación, la saxagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, pioglitazona, digoxina, simvastatina, diltiazem o ketoconazol.

Metformina: La coadministración de una dosis única de saxagliptina (100 mg) y metformina (1000 mg), un sustrato del hOCT-2, no alteró la farmacocinética de metformina en sujetos sanos. Por lo tanto, ONGLYZA no es un inhibidor del transporte mediado por el hOCT-2.

Gliburida: La coadministración de una dosis única de saxagliptina (10 mg) y gliburida (5 mg), un sustrato del CYP2C9, aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ plasmática de la gliburida en un 16%; sin embargo, el ABC de gliburida se mantuvo inalterado. Por lo tanto, ONGLYZA no inhibe de manera significativa el metabolismo mediado por CYP2C9.

Pioglitazona: La coadministración de múltiples dosis de una vez al día de saxagliptina (10 mg) y pioglitazona (45 mg), un sustrato de CYP2C8, aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ plasmática de la pioglitazona en un 14%; sin embargo, el ABC de la pioglitazona se mantuvo inalterado.

Digoxina: La coadministración de múltiples dosis de una vez al día de saxagliptina (10 mg) y digoxina (0,25 mg), un sustrato de la P-gp, no alteró la farmacocinética de la digoxina. Por lo tanto, ONGLYZA no es un inductor o un inhibidor del transporte mediado por la P-gp.

Simvastatina: La coadministración de múltiples dosis de una vez al día de saxagliptina (10 mg) y simvastatina (40 mg), un sustrato de CYP3A4/5, no alteró la farmacocinética de la simvastatina. Por lo tanto, ONGLYZA no es un inductor o un inhibidor del metabolismo mediado por CYP3A4/5.

Diltiazem: La coadministración de múltiples dosis de una vez al día de saxagliptina (10 mg) y diltiazem (formulación de acción prolongada de 360 mg en estado de equilibrio), un inhibidor moderado de CYP3A4/5, aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ en plasma de diltiazem en un 16%; sin embargo, el valor ABC de diltiazem se mantuvo inalterado.

Ketoconazol: La coadministración de una dosis única de saxagliptina (100 mg) y dosis múltiples de ketoconazol (200 mg cada 12 horas en estado de equilibrio), un potente inhibidor de CYP3A4/5 y P-gp, redujo la $C_{m\acute{a}x}$ en plasma y el ABC de ketoconazol en un 16% y un 13% respectivamente.

Efectos de otros medicamentos sobre saxagliptina

Metformina: La coadministración de una dosis única de saxagliptina (100 mg) y metformina (1000 mg), un sustrato de hOCT-2, disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de saxagliptina en un 21%; sin embargo, el valor ABC se mantuvo inalterado.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Gliburida: La coadministración de una dosis única de saxagliptina (10 mg) y gliburida (5 mg), un sustrato del CYP2C9, aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de saxagliptina en un 8%; sin embargo, el ABC de saxagliptina se mantuvo inalterado.

Pioglitazona: La coadministración de múltiples dosis de una vez al día de saxagliptina (10 mg) y pioglitazona (45 mg), un sustrato (principal) de CYP2C8 y (menor) de CYP3A4, no alteró la farmacocinética de saxagliptina.

Digoxina: La coadministración de múltiples dosis de una vez al día de saxagliptina (10 mg) y digoxina (0,25 mg), un sustrato de la P-gp, no alteró la farmacocinética de la saxagliptina.

Simvastatina: La coadministración de múltiples dosis de una vez al día de saxagliptina (10 mg) y simvastatina (40 mg), un sustrato de CYP3A4/5, aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de saxagliptina en un 21%; sin embargo, el valor ABC de saxagliptina se mantuvo inalterado.

Diltiazem: La coadministración de una dosis única de saxagliptina (10 mg) y diltiazem (fórmula de acción prolongada de 360 mg en estado de equilibrio), un inhibidor moderado de CYP3A4/5, aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de saxagliptina en 63% y el valor ABC en 2,1 veces. Estos aumentos estuvieron asociados con la correspondiente reducción de la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC del metabolito activo en un 44% y un 36%, respectivamente.

Ketoconazol: La coadministración de una dosis única de saxagliptina (100 mg) y ketoconazol (200 mg cada 12 horas en estado de equilibrio), un potente inhibidor de CYP3A4/5 y P-gp, aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de saxagliptina en un 62% y el valor ABC en 2,5 veces. Estos aumentos estuvieron asociados con la correspondiente reducción de la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC del metabolito activo en un 95% y un 91%, respectivamente.

En otro estudio, la coadministración de una dosis única de saxagliptina (20 mg) y ketoconazol (200 mg cada 12 horas en estado de equilibrio) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de saxagliptina 2,4 y 3,7 veces, respectivamente. Estos aumentos estuvieron asociados con la correspondiente reducción de la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC del metabolito activo en un 96% y un 90%, respectivamente.

Rifampina: La coadministración de una dosis única de saxagliptina (5 mg) y rifampina (600 mg una vez al día en estado de equilibrio) redujo la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de saxagliptina en un 53% y un 76%, respectivamente, con el correspondiente aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ (39%), pero sin alterar significativamente el ABC plasmático del metabolito activo.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Omeprazol: La coadministración de múltiples dosis de una vez al día de saxagliptina (10 mg) y omeprazol (40 mg), un sustrato (principal) de CYP2C19 y CYP3A4, un inhibidor de CYP2C19, y un inductor de MRP-3, no alteró la farmacocinética de saxagliptina.

Hidróxido de aluminio + hidróxido de magnesio + simeticona: La coadministración de una dosis única de saxagliptina (10 mg) y un líquido que contenía hidróxido de aluminio (2400 mg), hidróxido de magnesio (2400 mg), y simeticona (240 mg) disminuyó la $C_{máx}$ de saxagliptina en un 26%; sin embargo, el valor ABC de saxagliptina se mantuvo inalterado.

Famotidina: La administración de una dosis única de saxagliptina (10 mg) 3 horas después de una dosis única de famotidina (40 mg), un inhibidor del hOCT-1, el hOCT-2, y el hOCT-3, aumentó la $C_{máx}$ de saxagliptina en un 14%; sin embargo, el valor ABC de saxagliptina se mantuvo inalterado.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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. Las dosis más altas evaluadas en ratones fueron equivalentes a alrededor de 870 (en machos) y 1165 (en hembras) veces la exposición humana a la máxima dosis humana recomendada (MDHR) de 5 mg/día. En ratas, las exposiciones fueron de aproximadamente 355 (machos) y 2217 (hembras) veces la MDHR.

La saxagliptina no fue mutagénica ni clastogénica, con o sin activación metabólica, en un ensayo de bacterias de Ames *in vitro*, un ensayo *in vitro* de citogenética en linfocitos humanos primarios, un ensayo oral *in vivo* de micronúcleos en ratas, un estudio oral *in vivo* de reparación del ADN en ratas, y un estudio oral citogenético *in vivo* / *in vitro* en linfocitos sanguíneos periféricos de ratas. El metabolito activo no fue mutagénico en un ensayo *in vitro* bacterial de Ames.

En un estudio de fertilidad de ratas, los machos fueron tratados con dosis orales de cebadura durante 2 semanas antes del apareamiento, durante el apareamiento, y hasta la terminación prevista (aproximadamente 4 semanas en total) y las hembras fueron tratadas con dosis orales de cebadura durante 2 semanas antes del apareamiento y hasta el séptimo día de gestación. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad a exposiciones de alrededor de 603 (machos) y 776 (hembras) veces la MDHR. Con dosis mayores, tóxicas para la madre, se observó aumento de resorción fetal (aproximadamente 2069 y 6138 veces la MDHR). Se observaron efectos

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

adicionales sobre el ciclo de celo, la fertilidad, la ovulación y la implantación con aproximadamente 6138 veces la MDHR.

13.2 Toxicología animal

La saxagliptina produjo cambios adversos en la piel (costras y/o úlceras en la cola, los dedos, el escroto, y/o la nariz) en las extremidades de monos cynomolgus. Las lesiones cutáneas fueron reversibles con dosis equivalentes a ≥ 20 veces la MDHR pero en algunos casos fueron irreversibles y necrotizantes cuando la exposición fue mayor. No se observaron cambios cutáneos adversos con exposiciones similares (1 a 3 veces) a la MDHR de 5 mg. No se han observado correlaciones clínicas de las lesiones cutáneas en los monos en los ensayos clínicos humanos de saxagliptina.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se ha estudiado ONGLYZA como monoterapia y en combinación con metformina, gliburida, y las tiazolidinediona (pioglitazona y rosiglitazona). ONGLYZA no se ha estudiado en combinación con insulina.

Se randomizó a un total de 4148 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en seis estudios clínicos doble ciego controlados para evaluar la seguridad y la eficacia de ONGLYZA en el control de la glucemia. En estos estudios se trató a un total de 3021 pacientes con ONGLYZA. La edad promedio de los pacientes fue de 54 años, y el 71% de los pacientes eran blancos, 16% eran asiáticos, 4% eran negros, y el 9% de otros grupos raciales. Un grupo adicional de 423 pacientes, incluidos 315 que recibieron ONGLYZA, participó en un estudio controlado con placebo de rangos de dosis de 6 a 12 semanas de duración.

En estos seis estudios doble ciego, se evaluó ONGLYZA con dosis de 2,5 mg y 5 mg una vez al día. Tres de estos estudios también evaluaron una dosis diaria de 10 mg de saxagliptina. La dosis de 10 mg diarios de saxagliptina no brindó una mayor eficacia que la dosis diaria de 5 mg. El tratamiento con todas las dosis de ONGLYZA produjo mejoras clínicamente importantes y estadísticamente significativas en la hemoglobina A1c (A1C), glucosa plasmática en ayunas (GPA), y glucosa postprandial a las 2 horas (GPP), después de la prueba estándar oral de tolerancia a la glucosa (POTG), en comparación con el control. Se observaron reducciones en la A1C en todos los subgrupos incluido el género, la edad, la raza y el IMC de referencia.

ONGLYZA no estuvo asociado con cambios significativos respecto del nivel de referencia del peso corporal o los lípidos séricos en ayunas, en comparación con el placebo.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

14.1 Monoterapia

Un total de 766 pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada con dieta y ejercicio (A1C $\geq 7\%$ a $\leq 10\%$) participaron en dos estudios a doble ciego controlados con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de la monoterapia con ONGLYZA.

En el primer estudio, tras un período de 2 semanas de inducción de dieta, ejercicio y placebo simple ciego, se randomizó a 401 pacientes para recibir 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de ONGLYZA o placebo. Los pacientes que no lograron responder a determinados objetivos glucémicos durante el estudio recibieron tratamiento con una terapia de rescate con metformina, añadida al placebo o a ONGLYZA. Se evaluó la eficacia en la última medición previa a la terapia de rescate para los pacientes que requerían rescate. En este estudio no se permitió hacer ajustes de la dosis de ONGLYZA.

El tratamiento con 2,5 mg y 5 mg de ONGLYZA por día proporcionó mejoras significativas en la A1C, GPA y GPP en comparación con el placebo (Tabla 3). El porcentaje de pacientes que descontinuaron a causa de falta de control glucémico o que fueron rescatados debido a que cumplían con criterios glucémicos preespecificados fue del 16% en el grupo de tratamiento con 2,5 mg de ONGLYZA, del 20% en el grupo de tratamiento con 5 mg de ONGLYZA y del 26% en el grupo de placebo.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Tabla 3: Parámetros glucémicos en la semana 24 en un estudio controlado con placebo de 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 de referencia (media)	7,9	8,0	7,9
Cambio con respecto al valor de referencia (media ajustada [†])	-0,4	-0,5	+0,2
Diferencia con el 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 A1C <7%	35% (35/100)	38% [§] (39/103)	24% (22/92)
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dL)	N = 101	N = 105	N = 92
Valor de referencia (media)	178	171	172
Cambio con respecto al valor de referencia (media ajustada [†])	-15	-9	+6
Diferencia con el placebo (media ajustada [†])	-21 [§]	-15 [§]	
Intervalo de confianza del 95%	(-31, -10)	(-25, -4)	
Glucosa postprandial a las 2 horas (mg/dL)	N = 78	N = 84	N = 71
Valor de referencia (media)	279	278	283
Cambio con respecto al valor de referencia (media ajustada [†])	-45	-43	-6
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†])	-39 [¶]	-37 [§]	
Intervalo de confianza del 95%	(-61, -16)	(-59, -15)	

* Población con intención de tratar usando la última observación durante el estudio o la última observación antes de la terapia de rescate con metformina para pacientes que requieren rescate.

[†] Media de mínimos cuadrados ajustada al valor de referencia.

[‡] Valor de p < 0,0001 en comparación con el placebo.

[§] Valor de p < 0,05 en comparación con el placebo.

[¶] No se evaluó la significancia para la GPP a las 2 horas para la dosis de 2,5 mg de ONGLYZA.

Se realizó un segundo estudio de monoterapia de 24 semanas de duración para evaluar una gama de regímenes de dosificación para ONGLYZA. Los pacientes sin tratamiento previo con diabetes inadecuadamente controlada (A1C $\geq 7\%$ a $\leq 10\%$) fueron sometidos a un período de inducción de 2 semanas de duración de dieta, ejercicio y placebo simple ciego. Un total de 365 pacientes fueron randomizados para recibir ONGLYZA 2,5 mg cada mañana, 5 mg cada mañana, 2,5 mg con posible ajuste de la dosis a 5 mg cada mañana o 5 mg cada noche, o placebo. Los pacientes que no lograron responder a determinados objetivos glucémicos durante el estudio fueron

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

tratados con una terapia de rescate con metformina, añadida a placebo o a ONGLYZA; el número de pacientes randomizados por grupo de tratamiento varió de 71 a 74.

El tratamiento con ONGLYZA 5 mg cada mañana o de 5 mg cada noche brindó mejoras significativas en la A1C frente al placebo (reducciones medias corregidas según el placebo de -0,4% y -0,3%, respectivamente). El tratamiento con ONGLYZA 2,5 mg cada mañana también brindó mejoras significativas en la A1C frente al placebo (reducción media corregida según el placebo de -0,4%).

14.2 Terapia de combinación

Terapia añadida de combinación con metformina

Un total de 743 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en este estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de ONGLYZA en combinación con metformina en pacientes con control glucémico inadecuado ($A1C \geq 7\%$ y $\leq 10\%$) con metformina sola. A los pacientes se les solicitó mantener una dosis estable de metformina (1500 mg a 2550 mg al día) durante al menos 8 semanas para poder inscribirse en este estudio.

Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad se inscribieron en un período de inducción de dieta, ejercicio y placebo simple ciego de 2 semanas de duración, durante el cual recibieron metformina en la dosis que recibían previo al estudio, de hasta 2500 mg al día, durante todo el estudio. Luego del período de inducción, los pacientes elegibles fueron randomizados para recibir 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de ONGLYZA o placebo, además de su actual dosis de metformina abierta. Los pacientes que no lograron responder a determinados objetivos glucémicos durante el estudio fueron tratados con una terapia de rescate con pioglitazona, añadida a los medicamentos del estudio existente. En este estudio no se permitió hacer ajustes a la dosis de ONGLYZA y metformina.

En combinación con metformina, ONGLYZA 2,5 mg y 5 mg proporcionó mejorías significativas en la A1C, GPA y GPP en comparación con el grupo de placebo más metformina (Tabla 4). En la Figura 1 se muestran los cambios medios respecto del valor de referencia para la A1C a lo largo del tiempo y en el criterio de valoración. La proporción de pacientes que suspendió por

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

falta de control de la glucemia o que fueron rescatados por cumplir con criterios previamente especificados de glucemia fue del 15% en el grupo de ONGLYZA 2,5 mg más metformina, del 13% en el grupo de ONGLYZA 5 mg más metformina y del 27% en el grupo de placebo más metformina.

Tabla 4: Parámetros glucémicos en la semana 24 en un estudio controlado con placebo de ONGLYZA como terapia añadida de combinación con metformina*

Parámetro de eficacia	ONGLYZA 2,5 mg + metformina N = 192	ONGLYZA 5 mg + metformina N = 191	Placebo + metformina N = 179
Hemoglobina A1C (%)	N = 186	N = 186	N = 175
Valor de referencia (media)	8,1	8,1	8,1
Cambio con respecto al valor de referencia (media ajustada [†])	-0,6	-0,7	+0,1
Diferencia con el 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 A1C <7%	37% [§] (69/186)	44% [§] (81/186)	17% (29/175)
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dL)	N = 188	N = 187	N = 176
Valor de referencia (media)	174	179	175
Cambio con respecto al valor de referencia (media ajustada [†])	-14	-22	+1
Diferencia con el placebo (media ajustada [†])	-16 [§]	-23 [§]	
Intervalo de confianza del 95%	(-23, -9)	(-30, -16)	
Glucosa postprandial a las 2 horas (mg/dL)	N = 155	N = 155	N = 135
Valor de referencia (media)	294	296	295
Cambio con respecto al valor de referencia (media ajustada [†])	-62	-58	-18
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†])	-44 [§]	-40 [§]	
Intervalo de confianza del 95%	(-60, -27)	(-56, -24)	

* Población con intención de tratar usando la última observación durante el estudio o la última observación antes de la terapia de rescate con pioglitazona para pacientes que requieren rescate.

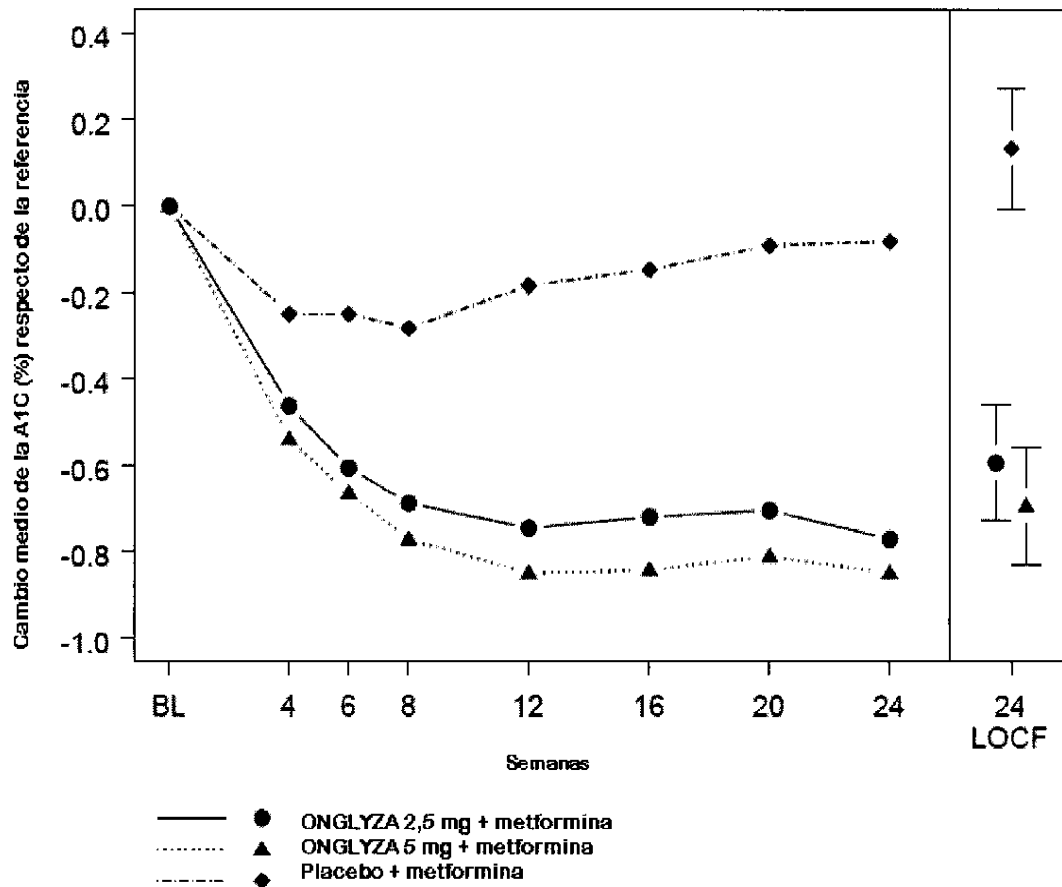
[†] Media de mínimos cuadrados ajustada al valor de referencia.

[‡] Valor de p <0,0001 en comparación con el placebo + metformina.

[§] Valor de p < 0,05 en comparación con el placebo + metformina.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Figura 1: Cambio medio con respecto a la referencia en la A1C en un estudio controlado con placebo de ONGLYZA como terapia añadida de combinación con metformina*



* Incluye los pacientes con un valor de referencia y un valor de la semana 24. La semana 24 (LOCF) incluye la población con intención de tratar usando la última observación del estudio antes de la terapia de rescate con pioglitazona para los pacientes que requirieron rescate. El cambio medio respecto de la referencia se ajustó según el valor de referencia.

Terapia añadida de combinación con una tiazolidinediona

Un total de 565 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en este estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de ONGLYZA en combinación con una tiazolidinediona (TZD) en pacientes con control glucémico inadecuado (A1C $\geq 7\%$ a $\leq 10,5\%$) con tiazolidinediona sola. A los pacientes se les solicitó mantener una dosis estable de pioglitazona (30 mg a 45 mg una vez al día) o rosiglitazona (4 mg

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

una vez al día o bien 8 mg una vez al día o en dos dosis de 4 mg) durante un mínimo de 12 semanas para poder inscribirse en este estudio.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad se inscribieron en un período de inducción de dieta, ejercicio y placebo simple ciego de 2 semanas, durante el cual los pacientes recibieron TZD en la dosis que recibían previo al estudio durante la duración del estudio. Luego del período de inducción, los pacientes elegibles fueron asignados al azar a 2,5 mg o 5 mg de ONGLYZA o placebo, además de su dosis actual de TZD. Los pacientes que no lograron responder a determinados objetivos glucémicos durante el estudio fueron tratados con una terapia de rescate con metformina, añadida a los medicamentos del estudio existente. Durante el estudio no se permitieron ajustes a la dosis de ONGLYZA o TZD. Se permitió un cambio en el régimen de TZD de rosiglitazona a pioglitazona en dosis terapéuticas determinadas, equivalentes, a discreción del investigador si lo consideraba médicamente apropiado.

En combinación con TZD, ONGLYZA 2,5 mg y 5 mg proporcionó mejorías significativas en la A1C, GPA y GPP en comparación con el grupo de tratamiento de placebo más TZD (Tabla 5). La proporción de pacientes que suspendió por falta de control de la glucemia o que fueron rescatados por cumplir con criterios glucémicos previamente especificados fue del 10% en el grupo de ONGLYZA 2,5 mg más TZD, del 6% en el grupo de ONGLYZA 5 mg más TZD y del 10 % en el grupo de placebo más TZD.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Tabla 5: Parámetros glucémicos en la semana 24 en un estudio controlado con placebo de ONGLYZA como terapia añadida de combinación 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 de referencia (media)	8,3	8,4	8,2
Cambio con respecto al valor de referencia (media ajustada [†])	-0,7	-0,9	-0,3
Diferencia con el 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 A1C <7%	42% [§] (81/192)	42% [§] (77/184)	26% (46/180)
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dL)	N = 193	N = 185	N = 181
Valor de referencia (media)	163	160	162
Cambio con respecto al valor de referencia (media ajustada [†])	-14	-17	-3
Diferencia con el placebo (media ajustada [†])	-12 [§]	-15 [§]	
Intervalo de confianza del 95%	(-20, -3)	(-23, -6)	
Glucosa postprandial a las 2 horas (mg/dL)	N = 156	N = 134	N = 127
Valor de referencia (media)	296	303	291
Cambio con respecto al valor de referencia (media ajustada [†])	-55	-65	-15
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†])	-40 [§]	-50 [§]	
Intervalo de confianza del 95%	(-56, -24)	(-66, -34)	

*Población con intención de tratar usando la última observación durante el estudio o la última observación antes de la terapia de rescate con metformina para pacientes que requieren rescate.

[†] Media de mínimos cuadrados ajustada al valor de referencia.

[‡] Valor de p <0,0001 en comparación con el placebo + TZD.

[§] Valor de p < 0,05 en comparación con el placebo + TZD.

Terapia añadida en combinación con gliburida

Un total de 768 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en este estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de ONGLYZA en combinación con sulfonilurea (SU) en pacientes con control glucémico inadecuado al momento de la inscripción (A1C $\geq 7,5\%$ a $\leq 10\%$) con una dosis submáxima de SU sola. A los pacientes se les solicitó mantener una dosis submáxima de la SU durante 2 meses o más para poder inscribirse en este estudio. En este estudio, ONGLYZA en combinación con una dosis intermedia fija de SU, se comparó con el ajuste a una dosis mayor de SU.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad se inscribieron en un período de inducción de dieta, ejercicio y placebo simple ciego de 4 semanas, y se les administró gliburida 7,5 mg una vez al día. Luego del período de inducción, los pacientes elegibles con A1C $\geq 7\%$ a $\leq 10\%$ fueron asignados al azar para recibir 2,5 mg o 5 mg de ONGLYZA más gliburida 7,5 mg o placebo además de una dosis diaria total de gliburida de 10 mg. Los pacientes que recibieron placebo fueron elegibles para recibir gliburida ajustada hacia arriba a una dosis total diaria de 15 mg. No se permitió hacer ajustes hacia arriba de gliburida en pacientes que recibieron ONGLYZA 2,5 mg o 5 mg. La gliburida podría ajustarse hacia abajo en cualquier grupo de tratamiento una vez durante el período de 24 semanas de duración del estudio debido a la hipoglucemia, cuando el investigador lo considerara necesario. Aproximadamente el 92% de los pacientes del grupo de placebo más gliburida recibieron un incremento en la dosis a un total diario de 15 mg durante las primeras 4 semanas del período de estudio. Los pacientes que no respondieron a determinados objetivos glucémicos durante el estudio fueron tratados con terapia de rescate de metformina, añadida a la medicación existente del estudio. Durante el estudio no se permitieron ajustes a la dosis de ONGLYZA.

En combinación con gliburida, ONGLYZA 2,5 mg o 5 mg proporcionó mejorías significativas en la A1C, GPA y GPP, en comparación con el grupo de placebo más gliburida ajustada hacia arriba (Tabla 6). La proporción de pacientes que suspendió por falta de control de la glucemia o que fueron rescatados por cumplir con criterios previamente especificados de glucemia fue del 18% en el grupo de ONGLYZA 2,5 mg más gliburida, del 17% en el grupo de ONGLYZA 5 mg más gliburida y del 30% en el grupo de placebo más gliburida ajustada hacia arriba.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Tabla 6: Parámetros glucémicos en la semana 24 en un estudio controlado con placebo de ONGLYZA como terapia añadida de combinación 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 ajustada hacia arriba N = 267
Hemoglobina A1C (%)	N = 246	N = 250	N = 264
Valor de referencia (media)	8,4	8,5	8,4
Cambio con respecto al valor de referencia (media ajustada [†])	-0,5	-0,6	+0,1
Diferencia con la gliburida ajustada hacia arriba (media ajustada [†])	-0,6 [‡]	-0,7 [‡]	
Intervalo de confianza del 95%	(-0,8; -0,5)	(-0,9; -0,6)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron A1C <7%	22% [§] (55/246)	23% [§] (57/250)	9% (24/264)
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)	N = 247	N = 252	N = 265
Valor de referencia (media)	170	175	174
Cambio con respecto al valor de referencia (media ajustada [†])	-7	-10	+1
Diferencia con la gliburida ajustada hacia arriba (media ajustada [†])	-8 [§]	-10 [§]	
Intervalo de confianza del 95%	(-14, -1)	(-17, -4)	
Glucosa postprandial a las 2 horas (mg/dl)	N = 195	N = 202	N = 206
Valor de referencia (media)	309	315	323
Cambio con respecto al valor de referencia (media ajustada [†])	-31	-34	+8
Diferencia con respecto la gliburida ajustada hacia arriba (media ajustada [†])	-38 [§]	-42 [§]	
Intervalo de confianza del 95%	(-50, -27)	(-53, -31)	

* Población con intención de tratar usando la última observación durante el estudio o la última observación antes de la terapia de rescate con metformina para pacientes que requieren rescate.

[†] Media de mínimos cuadrados ajustada al valor de referencia.

[‡] Valor de p <0,0001 en comparación con el placebo + gliburida ajustada hacia arriba.

[§] Valor de p < 0,05 en comparación con el placebo + gliburida ajustada hacia arriba.

Coadministración con metformina a pacientes sin tratamiento previo

Un total de 1306 pacientes sin tratamiento previo con diabetes mellitus tipo 2 participaron en este estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia y seguridad de ONGLYZA coadministrado con metformina a pacientes con control glucémico inadecuado (A1C ≥8% a ≤12%) sólo con dieta y ejercicio. Uno de los requisitos para poder inscribirse en este estudio consistió en que los pacientes no hubieran recibido tratamiento previo.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad se inscribieron en un período de inducción de dieta, ejercicio y placebo simple ciego de 1 semana. Los pacientes fueron asignados al azar a uno de los cuatro grupos de tratamiento: ONGLYZA 5 mg + 500 mg de metformina, saxagliptina 10 mg + 500 mg de metformina, saxagliptina 10 mg + placebo, o 500 mg de metformina + placebo. ONGLYZA se administró una vez al día. En los 3 grupos de tratamiento con metformina, se ajustó la dosis de metformina hacia arriba en forma semanal con incrementos de 500 mg por día, según tolerancia, hasta un máximo de 2000 mg por día en base a la GPA. Los pacientes que no cumplieron con los objetivos específicos de glucemia durante los estudios recibieron tratamiento de rescate con pioglitazona añadida.

La coadministración de ONGLYZA 5 mg más metformina proporcionó mejorías significativas en la A1C, GPA y GPP en comparación con el placebo más metformina (Tabla 7).

Tabla 7: Parámetros glucémicos en la semana 24 en un estudio controlado con placebo de coadministración de ONGLYZA con metformina a pacientes sin tratamiento previo*

Parámetro de eficacia	ONGLYZA 5 mg + metformina N = 320	Placebo + metformina N = 328
Hemoglobina A1C (%)	N = 306	N = 313
Valor de referencia (media)	9,4	9,4
Cambio con respecto al valor de referencia (media ajustada [†])	-2,5	-2,0
Diferencia con el placebo + metformina (media ajustada [†])	-0,5 [‡]	
Intervalo de confianza del 95%	(-0,7; -0,4)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron A1C <7%	60% [§] (185/307)	41% (129/314)
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)	N = 315	N = 320
Valor de referencia (media)	199	199
Cambio con respecto al valor de referencia (media ajustada [†])	-60	-47
Diferencia con el placebo + metformina (media ajustada [†])	-13 [§]	
Intervalo de confianza del 95%	(-19, -6)	
Glucosa postprandial a las 2 horas (mg/dl)	N = 146	N = 141
Valor de referencia (media)	340	355
Cambio con respecto al valor de referencia (media ajustada [†])	-138	-97
Diferencia con el placebo + metformina (media ajustada [†])	-41 [§]	
Intervalo de confianza del 95%	(-57, -25)	

* Población con intención de tratar usando la última observación durante el estudio o la última observación antes de la terapia de rescate con pioglitazona para pacientes que requieren rescate.

[†] Media de mínimos cuadrados ajustada al valor de referencia.

[‡] Valor de p <0,0001 en comparación con el placebo + metformina.

[§] Valor de p < 0,05 en comparación con el placebo + metformina.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

16 PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

Los comprimidos de ONGLYZA (saxagliptina) tienen marcas en ambos lados y están disponibles en las concentraciones y envases que figuran en la Tabla 8.

Tabla 8: Presentación de los comprimidos de ONGLYZA			
Concentración del comprimido	Comprimidos recubiertos Color/Forma	Marcas en los comprimidos	Tamaño del envase: Comprimidos Recubiertos por Blister
5 mg	rosados biconvexos, redondos	"5" en una cara y "4215" en el reverso, en tinta de color azul	Caja con 14 28 X Comprimidos Recubiertos Caja con 28 56 X Comprimidos Recubiertos
2,5 mg	amarillo pálido a amarillo claro biconvexos, redondos	"2.5" en una cara y "4214" en el reverso, en tinta de color azul	Caja con 28 56 X Comprimidos Recubiertos

Almacenamiento y manipulación

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

17.1 Instrucciones

Se debe informar a los pacientes de los riesgos y beneficios potenciales de ONGLYZA y de modos alternativos de terapia. Los pacientes también deben ser informados acerca de la importancia de cumplir con las instrucciones de dieta, la actividad física regular, el monitoreo periódico de la glucosa y las pruebas de A1C, el reconocimiento y el manejo de la hipoglucemia y la hiperglucemia, y la evaluación de las complicaciones de la diabetes. Durante los períodos de estrés como fiebre, trauma, infección, o cirugía, pueden cambiar los requisitos de medicación y se debe advertir a los pacientes que acudan al médico sin demora.

Los médicos deben instruir a sus pacientes para que lean el inserto/prospecto del paciente antes de comenzar la terapia con ONGLYZA y a releerlo cada vez que la prescripción se renueve. Se debe instruir a los pacientes para que informen a su médico o farmacéutico si desarrollan cualquier síntoma inusual o si cualquier síntoma persiste o empeora.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

17.2 Pruebas de laboratorio

Se debe informar a los pacientes que la respuesta a todos los tratamientos para diabéticos debe ser supervisada por mediciones periódicas de la glucosa en la sangre y de los niveles de A1C, con el objetivo de disminuir estos niveles hacia el rango normal. El nivel de A1C es especialmente útil para evaluar el control de la glucemia a largo plazo. Los pacientes deben ser informados de la posible necesidad de ajustar sus dosis basándose en los cambios en las pruebas de función renal realizadas con el tiempo.

Hecho/Fabricado en EEUU por:
Bristol-Myers Squibb Company
4601 Highway 62 East
Mount Vernon, Indiana 47620
Envasado y Acondicionado por:
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
03012 Anagni, Italia
Copromocionado por:
Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca.

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

***Marca Registrada en Argentina, Chile, Colombia y Perú**

CV.000-467-650.2.0

BMS SAP Code: _____

JULIO 2009

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Válido para Argentina: Venta bajo receta - Industria Norteamericana. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Importado y distribuido por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.-Monroe 801-Buenos Aires.

Información Médica: Tel: 0-800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo-Farmacéutica.

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

Disp. N°:

Fecha de la última revisión:

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**