



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **7427**

BUENOS AIRES, **31 OCT 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013673-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y rótulos para la Especialidad Medicinal denominada ONGLYZA / SAXAGLIPTINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 2,5 mg; 5 mg, aprobada por Certificado Nº 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 Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº

7 4 2 7

Que a fojas 294 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y rótulos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ONGLYZA / SAXAGLIPTINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 2,5 mg; 5 mg, aprobada por Certificado Nº 55.313 y Disposición Nº 6368/09, propiedad de la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., cuyos textos constan de fojas 169 a 282 (prospectos) y 284 a 292 (rótulos).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6368/09 los prospectos autorizados por las fojas 169 a 206 y los rótulos autorizados por las fojas 284 a 286, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **7427**

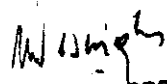
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.313 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-013673-11-0

DISPOSICIÓN Nº

7427


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

nc



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **7427** 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 BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ONGLYZA / SAXAGLIPTINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 2,5 mg; 5 mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos y rótulos.	Disposición N° 6368/09.-	Prospectos de fs. 169 a 282, corresponde desglosar de fs. 169 a 206.- Rótulos de fs. 284 a 292, corresponde desglosar de fs. 284 a 286.-

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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

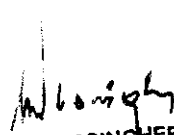
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la
firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., Titular del Certificado de
Autorización N° 55.313 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del
mes de**3.1 OCT 2011**

Expediente N° 1-0047-0000-013673-11-0

DISPOSICIÓN N°

nc

7427


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

PROYECTO DE ROTULO

284

ONGLYZA

SAXAGLIPTINA

Comprimidos recubiertos

2,5mg - 28 Comprimidos recubiertos para uso oral

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

Conservación: Conserve a temperatura ambiente no mayor a 30 °C.

Información Adicional: Ver inserto/ prospecto

Consulte a su médico o farmacéutico sobre los medicamentos que no deben ser administrados con ONGLYZA.

Producto medicinal, manténgase fuera del alcance de los niños.

Elaborado por: Bristol-Myers Squibb Company – 4601 Highway 62 East, Mt. Vernon, Indiana, EE.UU.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Argentina

Industria Norteamericana. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.313

Venta bajo receta. Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica.

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

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo, Farmacéutica.

Chile

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile

Colombia

Se incluirá la información requerida por la regulación de Colombia

Perú

Se incluirá la información requerida por la regulación de Perú

Venezuela

Se incluirá la información requerida por la regulación de Venezuela

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

MARIA BELEN PONT

Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
F. J. J. J.
Co-Director Técnico



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

7427

PROYECTO DE ROTULO

285

ONGLYZA

SAXAGLIPTINA

Comprimidos recubiertos

5mg - 14 Comprimidos recubiertos para uso oral

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

Conservación: Conserve a temperatura ambiente no mayor a 30 °C.

Información Adicional: Ver inserto/ prospecto

Consulte a su médico o farmacéutico sobre los medicamentos que no deben ser administrados con ONGLYZA.

Producto medicinal, manténgase fuera del alcance de los niños.

Elaborado por: Bristol-Myers Squibb Company – 4601 Highway 62 East, Mt. Vernon, Indiana, EE.UU.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Argentina

Industria Norteamericana. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.313

Venta bajo receta. Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica.

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

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo, Farmacéutica.

Chile

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile

Colombia

Se incluirá la información requerida por la regulación de Colombia

Perú

Se incluirá la información requerida por la regulación de Perú

Venezuela

Se incluirá la información requerida por la regulación de Venezuela

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

MARIA BELEN PONT

Apoderada

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



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

PROYECTO DE ROTULO

286

ONGLYZA

SAXAGLIPTINA

Comprimidos recubiertos

5mg - 28 Comprimidos recubiertos para uso oral

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

Conservación: Conserve a temperatura ambiente no mayor a 30 °C.

Información Adicional: Ver inserto/ prospecto

Consulte a su médico o farmacéutico sobre los medicamentos que no deben ser administrados con ONGLYZA.

Producto medicinal, manténgase fuera del alcance de los niños.

Elaborado por: Bristol-Myers Squibb Company – 4601 Highway 62 East, Mt. Vernon, Indiana, EE.UU.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Argentina

Industria Norteamericana. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.313

Venta bajo receta. Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica.

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

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo, Farmacéutica.

Chile

Se incluirá la información requerida por la regulación de Chile

Colombia

Se incluirá la información requerida por la regulación de Colombia

Perú

Se incluirá la información requerida por la regulación de Perú

Venezuela

Se incluirá la información requerida por la regulación de Venezuela

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN PONT
Apoderada

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

PROYECTO DE PROSPECTO

74 27

168



Bristol-Myers Squibb

AstraZeneca

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.

Código ATC: A10BH

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

1. INDICACIONES Y USO

1.1 Monoterapia y terapia combinada

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

Maria Belén Pont
Apoderada

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

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.

2. POSOLOGÍA Y FORMA DE 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 (clearance de creatinina [CrCl] >50 ml/min).

La dosis de ONGLYZA es de 2,5 mg una vez por día para pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina [CrCl] ≤50 ml/min) o grave, o con enfermedad renal en estadio terminal (ERT) que requiera hemodiálisis [véase *Farmacología Clínica y Estudios Clínicos*]. ONGLYZA debe administrarse después de la hemodiálisis. ONGLYZA no ha sido estudiado en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Dado que la dosis de ONGLYZA debe limitarse a 2,5 mg sobre la base de 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 [véase *Farmacología Clínica*].

2.3 Inhibidores potentes de CYP3A4/5

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

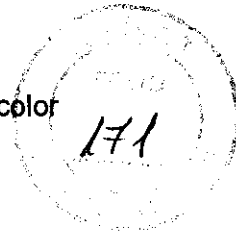
3. FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- 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"

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

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

7427



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, tales 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 [véase *Reacciones Adversas*].

5.2 Resultados macrovasculares

No se han realizado estudios clínicos que hayan presentado evidencias concluyentes de la reducción del riesgo macrovascular con ONGLYZA o cualquier 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 puede que no reflejen las observadas en la práctica.

Monoterapia y terapia combinada adyuvante

En dos estudios de monoterapia controlados con placebo cuya duración fue de 24 semanas, los pacientes fueron tratados con 2,5 mg de ONGLYZA por día, 5 mg de ONGLYZA por día y placebo. También se realizaron tres estudios de terapia combinada adyuvante, controlados con placebo, de 24 semanas de duración: uno con metformina, otro con una tiazolidindiona (pioglitazona o rosiglitazona) y otro con gliburida. En estos tres estudios, se randomizó a los pacientes para recibir tratamiento adyuvante 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 adyuvante a la metformina, se incluyó una rama de tratamiento con saxagliptina 10 mg.

En un análisis conjunto predefinido de los datos de 24 semanas (independientemente del rescate glucémico) de los dos estudios de monoterapia, del estudio de terapia adyuvante a la metformina, del estudio de terapia adyuvante a la tiazolidindiona (TZD) y del estudio de terapia adyuvante a la 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

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico 3
Co-Director Técnico

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 creatina fosfoquinasa 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.

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 adyuvante con cada uno de los siguientes fármacos: metformina, tiazolidindiona o gliburida. La tabla muestra los datos de 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 vómitos (2,2 % y 2,3% frente a 1,3%).

En el estudio de tratamiento adyuvante a 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 lugar a la discontinuación del fármaco del estudio. 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

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

María Belén Pont
Apoderada

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

74 27

173

administró como terapia adyuvante a la metformina, y 2,4% y 1,2% frente a 2,2% cuando se administró como terapia adyuvante a la gliburida.

La incidencia de fracturas fue de 1,0 y 0,6 por cada 100 años-paciente 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 en el tiempo. No se ha establecido la relación causal, y no hay estudios preclínicos que hayan demostrado efectos adversos de saxagliptina sobre los huesos.

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.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

ONGLYZA 2,5 mg se comparó con placebo en un ensayo de 12 semanas realizado en 170 pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada o grave, o enfermedad renal en estadio terminal (ERT). La incidencia de eventos adversos, incluidos eventos adversos serios y discontinuaciones debido a eventos adversos, fue similar entre ONGLYZA y el placebo.

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 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.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico 5

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 adyuvante 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 capilar ≤ 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 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 adyuvante a la metformina, y 4,1% y 2,7% contra 3,8% cuando se administró como tratamiento adyuvante a 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.

En el estudio con control activo que comparó la terapia adyuvante con ONGLYZA 5 mg respecto de glipizida en pacientes que presentaban un control inadecuado con metformina solamente, la incidencia de hipoglucemia reportada fue del 3% (19 eventos en 13 pacientes) con ONGLYZA 5 mg versus 36,3% (750 eventos en 156 pacientes) con glipizida. No se informó ningún caso de hipoglucemia sintomática confirmada (nivel asociado de glucosa en sangre por punción capilar ≤ 50 mg/dl) en ninguno de los pacientes tratados con ONGLYZA, pero sí en 35 pacientes tratados con glipizida (8,1%) ($p < 0,0001$).

Durante 12 semanas de tratamiento en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, o ERT, la incidencia global de hipoglucemia reportada fue del 20% entre los pacientes tratados con ONGLYZA 2,5 mg y del 22% entre los pacientes tratados con placebo. Cuatro pacientes tratados con ONGLYZA (4,7%) y tres pacientes tratados con placebo (3,5%) informaron al menos un episodio de hipoglucemia sintomática confirmada (nivel asociado de glucosa por punción capilar ≤ 50 mg/dl).

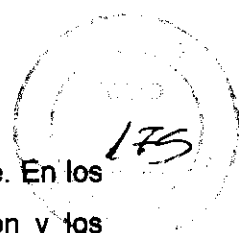
Reacciones de hipersensibilidad

Se notificaron eventos relacionados con 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

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico 6
Co-Líder Técnico

7/4 27



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.

Infecciones

Hasta la fecha, en la base de datos con ciego abierto de los ensayos clínicos controlados, para saxagliptina, se han informado 6 casos (0,12%) de tuberculosis entre los 4959 pacientes tratados con saxagliptina (1,1 por cada 1000 años-paciente) en comparación con ningún caso de tuberculosis entre los 2868 pacientes tratados con el fármaco comparador. Dos de estos seis casos fueron confirmados con análisis de laboratorio. Los casos restantes tuvieron información limitada o un diagnóstico presunto de tuberculosis. Ninguno de los seis casos se produjo en Estados Unidos ni en Europa Occidental. Un caso se registró en Canadá, en un paciente proveniente originalmente de Indonesia, que había visitado recientemente dicho país. La duración del tratamiento con saxagliptina hasta que se informó tuberculosis osciló entre 144 y 929 días. Los recuentos de linfocitos post-tratamiento estuvieron consistentemente dentro del rango de referencia para cuatro casos. Un paciente tuvo linfopenia antes de iniciar terapia con saxagliptina, que permaneció estable durante todo el tratamiento con dicha droga. El último paciente tuvo un recuento aislado de linfocitos por debajo del rango normal aproximadamente cuatro meses antes del informe de tuberculosis. No se han producido informes espontáneos de tuberculosis asociada con el uso de saxagliptina. No se ha estimado la causalidad, y hasta la fecha ha habido muy pocos casos para determinar si la tuberculosis está relacionada con el uso de saxagliptina.

Se registró un caso de potencial infección oportunista en la base de datos del ensayo clínico no ciego, controlado, hasta el momento en un paciente tratado con saxagliptina, que desarrolló presunta sepsis fatal por *salmonella* hallada en la comida luego de aproximadamente 600 días de tratamiento con saxagliptina. No ha habido informes espontáneos de infecciones oportunistas asociadas con el uso de saxagliptina.

Signos vitales

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

Maria Belén Pont
Apoderada

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

7427

176

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 medio 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 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 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 lugar a la discontinuación de ONGLYZA. Las reducciones del recuento de linfocitos no estuvieron asociadas con reacciones adversas clínicamente relevantes.

Se desconoce la significación 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 anormalidades linfocíticas (por ejemplo, aquellos infectados con el 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, en los que se evaluó la seguridad y la eficacia.

7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Inhibidores potentes de las enzimas CYP3A4/5

El ketoconazol aumentó significativamente la exposición a la saxagliptina. Cabe esperar aumentos significativos similares de las concentraciones plasmáticas de saxagliptina con otros

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

María Belén Pont

Apoderada

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

inhibidores potentes de CYP3A4/5 (por ejemplo, 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 de CYP3A4/5 [véase *Posología y forma de administración y Farmacología Clínica*].

8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría B de riesgo durante el embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre 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 clara necesidad.

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 observó toxicidad materna y peso corporal fetal reducido con una exposición 7986 y 328 veces superior a la exposición que se alcanza con la MDHR para saxagliptina y su metabolito activo, respectivamente. Se observaron variaciones esqueléticas menores en conejos con una dosis tóxica para la hembra de 200 mg/kg, o aproximadamente 1432 y 992 veces la MDHR.

La coadministración de saxagliptina y metformina a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis no resultó embrioletal ni teratogénica en ninguna de las especies cuando se evaluó en dosis que arrojaban exposiciones sistémicas (ABC) hasta 100 y 10 veces la MDHR (saxagliptina 5 mg y metformina 2000 mg), respectivamente, en ratas; y 249 y 1,1 veces la MDHR en conejas. En las ratas, la leve toxicidad en el desarrollo se limitó a una mayor incidencia de costillas onduladas; la toxicidad materna asociada se limitó a descensos de peso del 11% al 17% durante el transcurso del estudio, y reducciones relacionadas del consumo materno de alimento. En las conejas, la coadministración fue poco tolerada en un subconjunto de hembras (12 de 30), lo cual dio como resultado casos de muerte, estado moribundo o aborto. Sin embargo, entre las hembras sobrevivientes con crías evaluables, la toxicidad materna se limitó a reducciones marginales del peso corporal durante los días de gestación 21

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

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

27 178
a 29; y la toxicidad en el desarrollo asociada en estas crías se limitó a descensos del peso corporal fetal del 7%, y una baja incidencia de osificación retardada del hioides fetal.

La administración de saxagliptina a ratas hembras entre el día 6 de gestación y el día 20 de lactancia provocó disminuciones en el peso corporal de las crías machos y hembras sólo con dosis tóxicas para las madres (exposiciones ≥ 1629 y 53 veces superiores a 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 Lactancia

La saxagliptina se excreta en la leche de las ratas en período de lactancia en una relación 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, se debe tener 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 los seis estudios clínicos controlados, doble ciego, sobre la seguridad y eficacia de ONGLYZA, 634 pacientes (15,3%) 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, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis en adultos mayores, teniendo en cuenta su función renal [véase *Posología y forma de administración y Farmacología Clínica*].

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 MRHD) 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

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

María Belén Pont
Apoderada

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

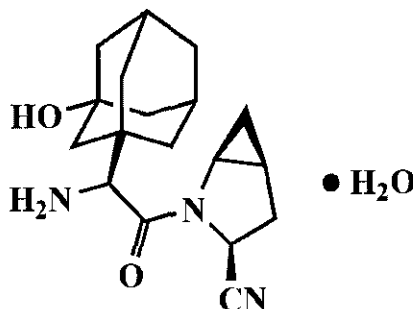
estado clínico del paciente. La saxagliptina y su metabolito activo se eliminan por hemodiálisis (23% de la dosis en 4 horas).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, 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}]dec-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo, monohidrato o (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo hidrato. Su fórmula empírica es $C_{18}H_{25}N_3O_2 \cdot H_2O$ y su peso molecular es 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 $24^{\circ}C \pm 3^{\circ}C$, ligeramente soluble en acetato de etilo, y soluble en metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetonitrilo, acetona y polietilenglicol 400 (PEG 400).

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 insulíntrópico 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

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

María Belén Pont
Apoderada

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

el torrente sanguíneo y reduce las concentraciones de glucosa en ayunas y postprandial 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 durante 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 de 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 con la disminución de las concentraciones de glucosa en ayunas y una menor fluctuación de los niveles de glucosa tras una carga de glucosa por vía oral o una comida.

Electrofisiología cardíaca

En un estudio randomizado, 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 con 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).

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de la saxagliptina y de su metabolito activo, 5-hidroxi-saxagliptina, fue similar en los sujetos sanos y en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ en plasma correspondientes fueron 24 ng/ml y 47 ng/ml, respectivamente. La variabilidad promedio (%CV) del ABC y la $C_{\text{máx}}$ de saxagliptina y su metabolito activo fueron menores a 25%.

No se observó una acumulación apreciable de saxagliptina ni de su metabolito activo con la administración repetida de una dosis diaria, independientemente del nivel de dosis. No se observó dependencia de la dosis ni del tiempo en el clearance de 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 ($T_{\text{máx}}$) tras la administración de una dosis diaria de 5 mg fue de 2 horas para la saxagliptina y de 4 horas para su metabolito activo. La administración con una comida rica en grasas provocó un incremento del $T_{\text{máx}}$ de saxagliptina de aproximadamente 20 minutos en comparación con la administración en ayunas. Hubo un

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

Maria Belén Pont
Apoderada

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

27
181

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 unión a las proteínas *in vitro* de saxagliptina y su metabolito activo en el suero humano es depreciable. De modo que no son de esperar cambios en los niveles de proteína en la sangre en el caso de diversas enfermedades (por ejemplo, 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 de DPP4 con la mitad de potencia de la saxagliptina. Por lo tanto, los inhibidores e inductores potentes de CYP3A4/5 alteran la farmacocinética de la saxagliptina y de su metabolito activo [véase *Interacciones Medicamentosas*].

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 del clearance renal de saxagliptina (~230 ml/min) fue mayor que la tasa de infiltración 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, lo que representa la fracción de la dosis de saxagliptina excretada en la bilis y/o del fármaco no absorbido en el 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 media 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 clasificada sobre la base del 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

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

Maria Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico
13

enfermedad renal en estadio terminal en hemodiálisis. Se calculó el clearance de creatinina a partir de la creatinina sérica sobre la base de la fórmula de Cockcroft-Gault:

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

El grado de insuficiencia renal no afectó la $C_{\text{máx}}$ de la saxagliptina ni de su metabolito activo. En sujetos con insuficiencia renal leve, los valores del 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 se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En sujetos con insuficiencia renal moderada o grave, los valores del ABC de la saxagliptina y su metabolito activo fueron hasta 2,1 y 4,5 veces mayores, respectivamente, que 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 estadio 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 de la $C_{\text{máx}}$ y el ABC de saxagliptina fueron hasta 8% y 77% mayores, respectivamente, en comparación con los controles sanos con las mismas características, tras la administración de una sola dosis de 10 mg de saxagliptina. Los valores correspondientes de la $C_{\text{máx}}$ y el ABC del metabolito activo fueron hasta 59% y 33% inferiores, respectivamente, en comparación con los 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), el cual no se identificó como una covariable significativa en el clearance aparente de saxagliptina o de su metabolito activo en el 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 el análisis farmacocinético poblacional.

Pacientes geriátricos

No se recomienda ajustar la dosis sobre la base de la edad solamente. Los sujetos de edad avanzada (65-80 años) tuvieron una media geométrica un 23% y 59% más elevada en los valores de la $C_{\text{máx}}$ 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 la saxagliptina. La diferencia entre la farmacocinética de la saxagliptina y el metabolito activo en sujetos jóvenes y de edad avanzada probablemente 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 el análisis farmacocinético poblacional.

Pacientes pediátricos

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

Raza y etnia

No se recomienda ajustar la dosis sobre la base de la raza. En el análisis farmacocinético poblacional se comparó la farmacocinética de la 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 la 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.

Evaluación in vivo de las interacciones medicamentosas

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

María Belén Pont
Apoderada

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

Tabla 3: Efecto de los fármacos coadministrados sobre la exposición sistémica de saxagliptina y su metabolito activo, 5-hidroxi-saxagliptina

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de saxagliptina*	Relación de medias geométricas (relación con/sin fármaco coadministrado) Sin efecto = 1,00		
				ABC†	C _{máx}
No se requiere ajuste de dosis para los siguientes:					
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 una vez al día durante 5 días	saxagliptina 5-hidroxi- saxagliptina	1,11 ND	1,11 ND
Digoxina	0,25 mg cada 6 hs. el primer día, luego cada 12 hs. el segundo día, y después cada 24 hs. durante 5 días	10 mg una vez al día durante 7 días	saxagliptina 5-hidroxi- saxagliptina	1,05 1,06	0,99 1,02
Simvastatina	40 mg una vez al día durante 8 días	10 mg una vez al día durante 4 días	saxagliptina 5-hidroxi- saxagliptina	1,12 1,02	1,21 1,08
Diltiazem	360 mg LA una vez al día durante 9 días	10 mg	saxagliptina 5-hidroxi- saxagliptina	2,09 0,66	1,63 0,57
Rifampina§	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 cuando se coadministra con inhibidores potentes de CYP3A4/5					
Ketoconazol	200 mg dos veces por	100 mg	saxagliptina	2,45	1,62

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

María Belén Pont
Apoderada

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

7427

185

	día durante 9 días		5-hidroxi-saxagliptina	0,12	0,05
Ketoconazol	200 mg dos veces por día durante 7 días	20 mg	saxagliptina 5-hidroxi-saxagliptina	3,67 ND	2,44 ND

* Dosis única, a menos que se indique lo contrario.

† ABC = ABC(INF) para los fármacos administrados en dosis única y ABC = ABC(TAU) para los fármacos administrados en dosis múltiples.

‡ Los resultados excluyen a un paciente.

§ La inhibición de la actividad de dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) en plasma durante un intervalo de dosis de 24 horas no resultó afectada por la rifampina.

ND = no determinado; LA = acción prolongada

Tabla 4: Efecto de la saxagliptina sobre la exposición sistémica de los fármacos coadministrados

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado*	Dosis de saxagliptina*	Relación de medias geométricas (relación con/sin fármaco coadministrado) Sin efecto = 1,00		
				ABC†	C _{máx}
No se requiere ajuste de dosis para los siguientes:					
Metformina	1000 mg	100 mg	metformina	1,20	1,09
Gliburida	5 mg	10 mg	gliburida	1,06	1,16
Pioglitazona‡	45 mg una vez al día durante 10 días	10 mg una vez al día durante 5 días	pioglitazona hidroxi- pioglitazona	1,08 ND	1,14 ND
Digoxina	0,25 mg cada 6 hs. el primer día, luego cada 12 hs. el segundo día, y después cada 24 hs. durante 5 días	10 mg una vez al día durante 7 días	digoxina	1,06	1,09
Simvastatina	40 mg una vez al día durante 8 días	10 mg una vez al día durante 4 días	simvastatina ácido de simvastatina	1,04 1,16	0,88 1,00
Diltiazem	360 mg LA una vez al día durante 9 días	10 mg	diltiazem	1,10	1,16
Ketoconazol	200 mg dos veces por día durante 9 días	100 mg	ketoconazol	0,87	0,84
Etinil estradiol y norgestimato	Etinil estradiol 0,035 mg y norgestimato 0,250 mg durante 21 días	5 mg una vez al día durante 21 días	etinil estradiol	1,07	0,98
			norelgestromin	1,10	1,09
			norgestrel	1,13	1,17

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

María Belén Pont

Apoderada

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

7427

186

* Dosis única, a menos que se indique lo contrario.

†ABC = ABC(INF) para los fármacos administrados en dosis única y ABC = ABC(TAU) para los fármacos administrados en dosis múltiples.

‡Los resultados incluyen a todos los pacientes.

ND = no determinado; LA = acción prolongada

13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y 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 bacteriano de Ames *in vitro*, en un ensayo de citogenética en linfocitos humanos primarios *in vitro*, en un ensayo oral de micronúcleos en ratas *in vivo*, en un estudio oral de reparación del ADN en ratas *in vivo*, y en un estudio oral citogenético en linfocitos de sangre periférica de ratas *in vivo* *in vitro*. El metabolito activo no fue mutagénico en un ensayo bacteriano de Ames *in vitro*.

En un estudio de fertilidad de ratas, los machos fueron tratados con dosis orales por sonda 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 por sonda 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 también un aumento de las resorpciones fetales (aproximadamente 2069 y 6138 veces la MDHR). Se observaron efectos 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 de las extremidades de monos cynomolgus (costras y/o úlceras en la cola, los dedos, el escroto y/o la nariz). 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.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

Maria Belén Pont

Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico 18

14. ESTUDIOS CLÍNICOS

Se ha estudiado ONGLYZA como monoterapia y en combinación con metformina, gliburida y tiazolidindionas (pioglitazona y rosiglitazona).

Se randomizó a un total de 4148 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en seis estudios clínicos doble ciego controlados, llevados a cabo 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 determinación de rango de dosis de 6 a 12 semanas de duración.

En estos seis estudios doble ciego, se evaluó ONGLYZA en 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 diaria de 10 mg de saxagliptina no brindó 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), la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la glucosa postprandial a las 2 horas (PPG), después de la prueba estándar de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), en comparación con el control. Se observaron reducciones en la A1C en todos los subgrupos, que incluyeron el género, la edad, la raza y el IMC basal.

ONGLYZA no se asoció con cambios significativos respecto del nivel basal en el peso corporal o los lípidos séricos en ayunas en comparación con el placebo.

ONGLYZA ha sido evaluado en dos ensayos adicionales realizados en pacientes con diabetes tipo 2: un ensayo con control activo que comparó la terapia adyuvante con ONGLYZA respecto de glipizida en 858 pacientes inadecuadamente controlados con metformina sola y un ensayo con control de placebo que comparó ONGLYZA con placebo en 170 pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada o grave, o ERT.

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 la seguridad de la monoterapia con ONGLYZA. En el primer estudio, tras un período de 2 semanas de inducción de dieta, ejercicio y placebo a simple ciego, se randomizó a 401 pacientes para recibir 2,5 mg, 5 mg ó 10 mg de ONGLYZA o placebo. Los pacientes que no lograron determinados objetivos glucémicos durante el estudio recibieron tratamiento 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.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

María Belén Pont
Apoderada

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

El tratamiento con 2,5 mg y 5 mg de ONGLYZA por día proporcionó mejorías significativas en la A1C, GPA y GPP en comparación con el placebo (Tabla 5). El porcentaje de pacientes que discontinuaron 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 del placebo.

Tabla 5: 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 basal (media)	7,9	8,0	7,9
Cambio respecto del valor basal (media ajustada [†])	-0,4	-0,5	+0,2
Diferencia respecto del 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 basal (media)	178	171	172
Cambio respecto del valor basal (media ajustada [†])	-15	-9	+6
Diferencia respecto del 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 basal (media)	279	278	283
Cambio respecto del valor basal (media ajustada [†])	-45	-43	-6
Diferencia respecto del 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 por cuadrados mínimos ajustada al valor basal.

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

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

[¶] No se evaluó la significación para la PPG 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 un rango de regímenes de dosificación para ONGLYZA. Los pacientes sin tratamiento previo con diabetes inadecuadamente controlada (A1C ≥7% a ≤10%) fueron sometidos a un período de inducción de 2 semanas de duración de dieta, ejercicio y placebo a simple ciego. Un total de 365 pacientes fueron randomizados para recibir ONGLYZA 2,5 mg cada mañana, 5 mg cada

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

María Belén Pont
Apoderada

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

7427

mañana, 2,5 mg con posible ajuste de la dosis a 5 mg cada mañana, ó 5 mg cada noche, o placebo. Los pacientes que no lograron determinados objetivos glucémicos durante el estudio fueron tratados con una terapia de rescate con metformina, añadida al placebo o a ONGLYZA; el número de pacientes randomizados por grupo de tratamiento osciló entre 71 y 74.

El tratamiento con ONGLYZA 5 mg cada mañana ó 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 combinada

Terapia combinada adyuvante con metformina

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

Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron enrolados en un período de inducción de dieta, ejercicio y placebo a 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. Luego del período de inducción, los pacientes elegibles fueron randomizados para recibir 2,5 mg, 5 mg ó 10 mg de ONGLYZA o placebo, además de su dosis de metformina a etiqueta abierta. Los pacientes que no lograron determinados objetivos glucémicos durante el estudio fueron tratados con una terapia de rescate con pioglitazona, añadida a los medicamentos del estudio existentes. En este estudio no se permitió hacer ajustes a la dosis de ONGLYZA ni de metformina.

En combinación con metformina, ONGLYZA 2,5 mg y 5 mg proporcionó mejoras significativas en la A1C, GPA y GPP en comparación con el placebo más metformina (Tabla 6). En la Figura 1 se muestran los cambios medios respecto del valor basal para la A1C a lo largo del tiempo y en el criterio de valoración. La proporción de pacientes que discontinuó el estudio por falta de control glucémico o que fueron rescatados por cumplir con criterios glucémicos previamente

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

María Belén Pont
Apoderada

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

especificados 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 del placebo más metformina. 190

Tabla 6: Parámetros glucémicos en la Semana 24 en un estudio controlado con placebo de ONGLYZA como terapia combinada adyuvante 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 basal (media)	8,1	8,1	8,1
Cambio respecto del valor basal (media ajustada [†])	-0,6	-0,7	+0,1
Diferencia respecto del 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 basal (media)	174	179	175
Cambio respecto del valor basal (media ajustada [†])	-14	-22	+1
Diferencia respecto del 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 basal (media)	294	296	295
Cambio respecto del valor basal (media ajustada [†])	-62	-58	-18
Diferencia respecto del 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 por cuadrados mínimos ajustada al valor basal.

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

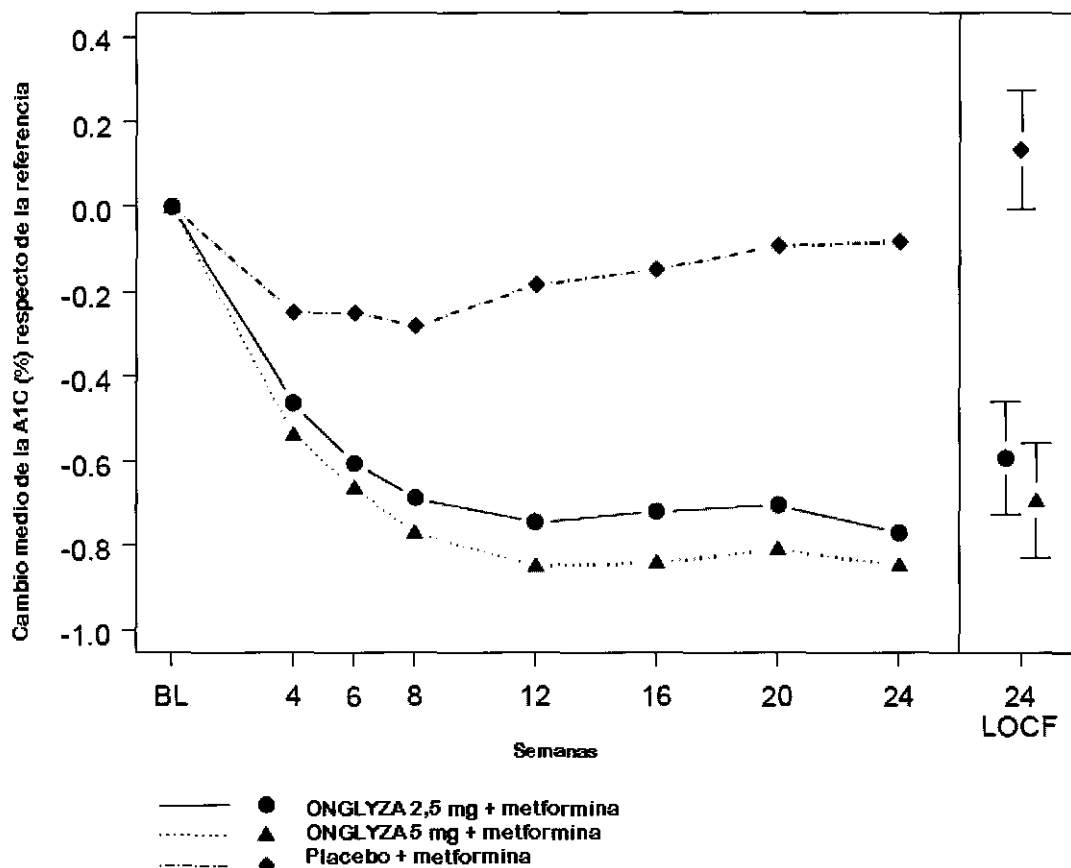
[§] Valor p < 0,05 en comparación con el placebo + metformina.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

Maria Belén Pont
Apoderada

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

Figura 1: Promedio con respecto al nivel basal en la A1C en un estudio controlado con placebo de ONGLYZA como terapia combinada adyuvante con metformina*



* Incluye a los pacientes con un valor basal y un valor de la Semana 24.

La Semana 24 (LOCF) incluye a 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 del valor basal se ajustó según el valor basal.

Terapia combinada adyuvante con una tiazolidindiona

Un total de 565 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en este estudio randomizado, a doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de ONGLYZA en combinación con una tiazolidindiona (TZD) en pacientes con control glucémico inadecuado ($A1C \geq 7\%$ a $\leq 10,5\%$) con una tiazolidindiona sola. Para poder inscribirse en este estudio, los pacientes debían estar recibiendo una dosis estable de pioglitazona (30 mg a 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 dosis de 4 mg) durante un mínimo de 12 semanas.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad fueron enrolados en un período de inducción de dieta, ejercicio y placebo a simple ciego de 2 semanas, durante el cual

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

Maria Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez 23
Farmacéutico
Co-Director Técnico

7427 192

recibieron TZD en la dosis que recibían previo al estudio. Luego del período de inducción, los pacientes elegibles fueron randomizados para recibir 2,5 mg ó 5 mg de ONGLYZA o placebo, además de su dosis de TZD. Los pacientes que no lograron determinados objetivos glucémicos durante el estudio fueron tratados con una terapia de rescate con metformina, añadida a los medicamentos del estudio existentes. 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 criterio 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 placebo más TZD (Tabla 7). La proporción de pacientes que discontinuaron el estudio por falta de control glucémico 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 del placebo más TZD.

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

Maria Belén Pont
Apoderada

7427

193

Tabla 7 Parámetros glucémicos en la Semana 24 en un estudio controlado con placebo de ONGLYZA como terapia combinada adyuvante con una tiazolidindiona*

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 basal (media)	8,3	8,4	8,2
Cambio respecto del valor basal (media ajustada [†])	-0,7	-0,9	-0,3
Diferencia respecto del 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 basal (media)	163	160	162
Cambio respecto del valor basal (media ajustada [†])	-14	-17	-3
Diferencia respecto del 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 basal (media)	296	303	291
Cambio respecto del valor basal (media ajustada [†])	-55	-65	-15
Diferencia respecto del 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 por cuadrados mínimos ajustada al valor basal.

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

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

Terapia combinada adyuvante con gliburida

Un total de 768 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en este estudio randomizado, a doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de ONGLYZA en combinación con una 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. Para poder inscribirse en este estudio, los pacientes debían estar recibiendo una dosis submáxima de la SU durante 2 meses o más. En este estudio, ONGLYZA en combinación con una dosis intermedia fija de SU se comparó con el ajuste a una dosis mayor de SU.

Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron enrolados en un período de inducción de dieta, ejercicio y placebo a simple ciego de 4 semanas, y se les administró

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

Maria Belén Pont
Apoderada

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

7/4 27

gliburida 7,5 mg una vez al día. Luego del período de inducción, los pacientes elegibles con $A1C \geq 7\%$ a $\leq 10\%$ fueron randomizados para recibir 2,5 mg ó 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 hasta una dosis total diaria de 15 mg. No se permitió hacer ajustes hacia arriba de gliburida en pacientes que recibieron ONGLYZA 2,5 mg ó 5 mg. La gliburida podía ajustarse hacia abajo en cualquier grupo de tratamiento una vez durante el período de 24 semanas de duración del estudio debido a hipoglucemia, cuando el investigador lo considerara necesario. Aproximadamente el 92% de los pacientes del grupo de placebo más gliburida recibieron un incremento de la dosis hasta una dosis diaria total de 15 mg durante las primeras 4 semanas del período del estudio. Los pacientes que no alcanzaron determinados objetivos glucémicos durante el estudio fueron tratados con terapia de rescate con 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 ó 5 mg proporcionó mejorías significativas en la A1C, FPG y PPG en comparación con el grupo de placebo más gliburida ajustada hacia arriba (Tabla 8). La proporción de pacientes que discontinuaron el estudio por falta de control glucémico o que fueron rescatados por cumplir con criterios glucémicos previamente especificados 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.

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

7427

1PS

Tabla 8 Parámetros glucémicos en la Semana 24 en un estudio controlado con placebo de ONGLYZA como terapia combinada adyuvante 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 basal (media)	8,4	8,5	8,4
Cambio respecto del valor basal (media ajustada [†])	-0,5	-0,6	+0,1
Diferencia respecto de 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 basal (media)	170	175	174
Cambio respecto del valor basal (media ajustada [†])	-7	-10	+1
Diferencia respecto de 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 basal (media)	309	315	323
Cambio respecto del valor basal (media ajustada [†])	-31	-34	+8
Diferencia respecto de 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 por cuadrados mínimos ajustada al valor basal.

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

[§] Valor 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 randomizado, a doble ciego, controlado con agente activo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de ONGLYZA coadministrado con metformina

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

María Belén Pont
Apoderada

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

a pacientes con control glucémico inadecuado ($A1C \geq 8\%$ a $\leq 12\%$) sólo con dieta y ejercicio. Para poder inscribirse en este estudio, los pacientes no podrían haber recibido tratamiento previo.

Los pacientes que cumplían con los criterios de elegibilidad fueron enrolados en un período de inducción de dieta, ejercicio y placebo a simple ciego de 1 semana. Los pacientes fueron randomizados a una de las cuatro ramas de tratamiento: ONGLYZA 5 mg + metformina 500 mg, saxagliptina 10 mg + metformina 500 mg, saxagliptina 10 mg + placebo, ó metformina 500 mg + 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 la tolerancia, hasta un máximo de 2000 mg por día en basado en la GPA. Los pacientes que no cumplieron con los objetivos glucémicos específicos durante los estudios recibieron tratamiento de rescate con pioglitazona adyuvante.

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

Tabla 9 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 basal (media)	9,4	9,4
Cambio respecto del valor basal (media ajustada [†])	-2,5	-2,0
Diferencia respecto de placebo + metformina (media ajustada [†])	-0,5 [‡]	
Intervalo de confianza del 95%	(-0,7; -0,4)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron A1C <7%	60% ^s (185/307)	41% (129/314)
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)	N = 315	N = 320
Valor basal (media)	199	199
Cambio respecto del valor basal (media ajustada [†])	-60	-47
Diferencia respecto del placebo + metformina (media ajustada [†])	-13 ^s	
Intervalo de confianza del 95%	(-19, -6)	
Glucosa postprandial a las 2 horas (mg/dl)	N = 146	N = 141
Valor basal (media)	340	355
Cambio respecto del valor basal (media ajustada [†])	-138	-97
Diferencia respecto del placebo + metformina (media ajustada [†])	-41 ^s	
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 por cuadrados mínimos ajustada al valor basal.

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

María Belén Pont

Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico 28
Co-Director Técnico

24

197

§ Valor $p < 0,05$ en comparación con el placebo + metformina.

Comparación de la adición de Onglyza vs de glipizida como tratamiento adicionado a metformina

En este ensayo con control activo de 52 semanas de duración, un total de 858 pacientes con diabetes tipo 2 y control glucémico inadecuado ($A1C > 6,5\%$ y $\leq 10\%$) con metformina solamente fueron randomizados a la terapia adyuvante a doble ciego con ONGLYZA o glipizida. Los pacientes debían estar tomando una dosis estable de metformina (de al menos 1500 mg por día) durante al menos 8 semanas antes del enrolamiento.

Los pacientes que cumplían con los criterios de elegibilidad fueron enrolados en un período de inducción de dieta, ejercicio y placebo a simple ciego, de 2 semanas de duración, durante el cual recibieron metformina (1500-3000 mg según su dosis previa al estudio). Luego del período de inducción, los pacientes elegibles fueron randomizados para recibir 5 mg de ONGLYZA ó 5 mg de glipizida además de su dosis de metformina a etiqueta abierta. Los pacientes del grupo de glipizida más metformina tuvieron una titulación ciega de la dosis de glipizida durante las primeras 18 semanas del ensayo hasta una dosis máxima de glipizida de 20 mg por día. La titulación se basó en un nivel objetivo de GPA ≤ 110 mg/dl o la dosis tolerable más alta de glipizida. El 50% de los pacientes tratados con glipizida tuvieron una titulación hasta la dosis de 20 mg por día; el 21% de los pacientes tratados con glipizida tuvieron una dosis diaria final de glipizida de 5 mg o menos. La dosis diaria final media de glipizida fue de 15 mg.

Luego de 52 semanas de tratamiento, ONGLYZA y glipizida dieron como resultado reducciones medias similares en A1C desde el nivel basal cuando se agregaron a la terapia con metformina (Tabla 10). Esta conclusión se puede limitar a pacientes con un nivel basal de A1C comparable con aquellos del ensayo (el 91% de los pacientes tenía un nivel basal de A1C $< 9\%$).

A partir de un peso corporal medio basal de 89 kg, hubo una reducción media estadísticamente significativa de 1,1 kg en pacientes tratados con ONGLYZA en comparación con un aumento de peso medio de 1,1 kg en pacientes tratados con glipizida ($p < 0,0001$).

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Gerente Técnico

7427

Tabla 10: Parámetros glucémicos en la Semana 52 en un estudio controlado con agente activo de ONGLYZA versus glipizida en combinación con metformina*

Parámetro de eficacia	ONGLYZA 5 mg + metformina N = 428	Glipizida titulada + metformina N = 430
Hemoglobina A1C (%)	N = 423	N = 423
Valor basal (media)	7,7	7,6
Cambio respecto del valor basal (media ajustada [†])	-0,6	-0,7
Diferencia respecto de glipizida + metformina (media ajustada [†])	0,1	
Intervalo de confianza del 95%	(-0,02; 0,2) [‡]	
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)	N = 420	N = 420
Valor basal (media)	162	161
Cambio respecto del valor basal (media ajustada [†])	-9	-16
Diferencia respecto de glipizida + metformina (media ajustada [†])	6	
Intervalo de confianza del 95%	(2, 11) [§]	

* Población con intención de tratar usando la última observación durante el estudio.

[†] Media por cuadrados mínimos ajustada al valor basal.

[‡] Saxagliptina + metformina se considera no inferior a glipizida + metformina porque el límite superior de este intervalo de confianza es menor que el margen de no inferioridad preespecificado del 0,35%.

[§] Significación no evaluada.

14.3 Insuficiencia renal

Un total de 170 pacientes participaron en un ensayo randomizado, a doble ciego, con control de placebo, de 12 semanas de duración, realizado para evaluar la eficacia y la seguridad de ONGLYZA 2,5 mg una vez por día en comparación con el placebo en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada (n=90) o grave (n=41), o ERT (n=39). En este ensayo, el 98% de los pacientes estaban tomando medicaciones antidiabéticas de base (el 75% estaba usando insulina y el 31% estaba usando medicaciones antidiabéticas orales, principalmente sulfonilureas).

Luego de 12 semanas de tratamiento, ONGLYZA 2,5 mg proporcionó una significativa mejora en A1C en comparación con el placebo (Tabla 11). En el subgrupo de pacientes con ERT, ONGLYZA y el placebo dieron como resultado reducciones comparables de A1C respecto del nivel basal hasta la Semana 12. Este hallazgo no es concluyente, ya que el ensayo no tenía la potencia adecuada para demostrar la eficacia dentro de subgrupos específicos de insuficiencia renal.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

Maria Belén Pont
Apoderada

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Código de Verificación

Luego de 12 semanas de tratamiento, el cambio medio en GPA fue -12 mg/dl con ONGLYZA 2,5 mg y -13 mg/dl con el placebo. En comparación con el placebo, el cambio medio en FPG con ONGLYZA fue -12 mg/dl en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal moderada, -4 mg/dl en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal grave, y +44 mg/dl en el subgrupo de pacientes con ERT. Estos hallazgos no son concluyentes, ya que el ensayo no tenía la potencia adecuada para demostrar la eficacia dentro de subgrupos específicos de insuficiencia renal.

Tabla 11: A1C en la Semana 52 en un estudio controlado con placebo de ONGLYZA en pacientes con insuficiencia renal*

Parámetro de eficacia	ONGLYZA 2,5 mg N = 85	Placebo N = 85
Hemoglobina A1C (%)	N = 81	N = 83
Valor basal (media)	8,4	8,1
Cambio respecto del valor basal (media ajustada [†])	-0,9	-0,4
Diferencia respecto del placebo (media ajustada [†])	-0,4 [‡]	
Intervalo de confianza del 95%	(-0,7; -0,1)	

* Población con intención de tratar usando la última observación durante el estudio.

[†] Media por cuadrados mínimos ajustada al valor basal.

[‡] Valor p <0,01 en comparación con el placebo.

16. PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

Los comprimidos de ONGLYZA[™] (saxagliptina) tienen marcas en ambos lados y están disponibles en las concentraciones y los envases que figuran en la Tabla 12.

4 27 200

Tabla 12:

Concentración del comprimido	Color/forma de los comprimidos recubiertos	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 Comprimidos Recubiertos Caja con 28 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 Comprimidos Recubiertos

Almacenamiento y manipulación

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

17. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

17.1 Instrucciones

Se debe informar a los pacientes acerca 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 en sangre 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, traumatismos, infecciones 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 Prospecto para el 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.

17.2 Pruebas de laboratorio

Se debe informar a los pacientes que la respuesta a todos los tratamientos para diabéticos debe ser supervisada a través de mediciones periódicas de la glucosa en sangre y de los niveles de A1C, con el objetivo de disminuir estos niveles hasta alcanzar el rango normal. El

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

María Belén Pont
Apoderada

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

7 4 2 7
nivel de A1C es especialmente útil para evaluar el control de la glucemia a largo plazo. Los ²⁰¹ pacientes deben ser informados acerca de la posible necesidad de ajustar su dosis basándose en los cambios de las pruebas de la función renal realizadas en 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.

1256316A1 / 1256317A1 / 1256314A1

Revisión de febrero de 2011

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

***Marca Registrada en Argentina**

Válido para Argentina:

Venta bajo receta - Industria Norteamericana.

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

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

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

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo-Farmacéutica.

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

Disp. N°:

Fecha de la última revisión:

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Ejecutivo de Ventas
Código de Barras 33

7427

202

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

ONGLYZA (SAXAGLIPTINA) Comprimidos

Lea la Información para el Paciente que viene con ONGLYZA antes de iniciar su tratamiento y cada vez que obtenga una nueva receta, ya que puede haber nueva información. La lectura de esta información no reemplaza la conversación con su médico acerca de su condición médica o su tratamiento.

¿Qué es ONGLYZA?

ONGLYZA es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza junto con la dieta y el ejercicio para controlar el nivel alto de azúcar en sangre (hiperglucemia) en adultos con diabetes tipo 2.

ONGLYZA disminuye el azúcar en sangre ayudando al cuerpo a aumentar el nivel de insulina después de las comidas.

Es poco probable que ONGLYZA haga que su nivel de azúcar en sangre disminuya a un nivel peligroso (hipoglucemia) debido a que no funciona adecuadamente cuando el nivel de azúcar en sangre es bajo.

ONGLYZA no ha sido estudiado en niños menores de 18 años de edad.

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

Antes de tomar ONGLYZA, informe a su médico sobre todas sus afecciones médicas, lo cual incluye si usted:

- tiene diabetes tipo 1. No debe usarse ONGLYZA para tratar a personas con diabetes tipo 1.
- tiene antecedentes o riesgo de cetoacidosis diabética (niveles altos de ciertos ácidos, conocidos como cetonas, en la sangre u orina). ONGLYZA no debe usarse para tratar la cetoacidosis diabética.
- tiene problemas renales.
- está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si ONGLYZA es perjudicial para el bebé en gestación. Si usted está embarazada, hable con su médico acerca de la mejor manera de controlar el azúcar en sangre durante su embarazo.
- está en período de lactancia o planea amamantar a su hijo. ONGLYZA puede pasar a su bebé a través de su leche. Hable con su médico sobre la mejor forma de alimentar a su bebé si está tomando ONGLYZA.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Rafael M. Marquez
Farmacólogo
Co-Director Médico
34

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos herbales. Conozca los medicamentos que toma. Lleve una lista y muéstresela a su médico y farmacéutico cuando adquiera un nuevo medicamento.

ONGLYZA puede afectar la forma en que otros medicamentos funcionan, y otros medicamentos pueden afectar la forma en que funciona ONGLYZA. Comuníquese con su médico si empieza o deja de tomar ciertos tipos de medicamentos, tales como antibióticos, o medicamentos para tratar hongos o el VIH/SIDA debido a que puede ser necesario modificar su dosis de ONGLYZA.

¿Cómo debo tomar ONGLYZA?

- Tome ONGLYZA por vía oral una vez al día siguiendo exactamente las indicaciones de su médico. No cambie su dosis sin hablar con su médico.
- Tome ONGLYZA con o sin alimentos.
- Durante los períodos de estrés en el cuerpo, tales como
 - fiebre
 - traumatismo
 - infección
- cirugía: comuníquese con su médico de inmediato, ya que puede ser necesario modificar su medicación.
- Su médico debe analizar su sangre para medir cuán bien funcionan sus riñones. Es posible que necesite una dosis más baja de ONGLYZA si sus riñones no funcionan bien.
- Su médico le puede recetar ONGLYZA junto con otros medicamentos que disminuyen el azúcar en sangre.
- Siga las instrucciones de su médico para tratar el azúcar en sangre cuando es muy baja (hipoglucemia). Hable con su médico si el azúcar en sangre baja es un problema para usted.
- Si olvida tomar una dosis de ONGLYZA, tómela tan pronto como lo recuerde. Si no lo recuerda hasta que es casi la hora de su próxima dosis, omita la dosis y regrese a su horario regular. No tome una dosis doble a la misma hora a menos que así se lo indique su médico. Converse con su médico si tiene preguntas acerca de una dosis olvidada.
- Si toma demasiado ONGLYZA, llame de inmediato a su médico o al Centro de Intoxicaciones al 1-800-222-1222, o concurra al servicio de emergencias más cercano de inmediato.

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

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

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ONGLYZA?

Los efectos secundarios más comunes de ONGLYZA incluyen:

- infección del tracto respiratorio superior
- infección del tracto urinario
- dolor de cabeza

El **bajo nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia)** puede empeorar en las personas que ya toman otros medicamentos para tratar la diabetes, tales como las sulfonilureas. Informe a su médico si toma otros medicamentos para la diabetes. Si tiene síntomas de bajo nivel de azúcar en sangre, controle su nivel de azúcar en sangre y trátelo si es bajo, luego llame a su médico. Los síntomas de bajo nivel de azúcar en sangre incluyen:

- temblores
- sudoración
- frecuencia cardíaca rápida
- cambios en la visión
- hambre
- dolor de cabeza
- cambios en el humor

La **inflamación o la retención de líquidos** en las manos, los pies o los tobillos (edema periférico) pueden empeorar en las personas que también toman una tiazolidindiona para el tratamiento de la diabetes. Si no sabe si ya está tomando este tipo de medicamento, consulte a su médico.

Reacciones alérgicas (hipersensibilidad), tales como erupción cutánea, urticaria e inflamación de la cara, los labios y la garganta. Si tiene estos síntomas, deje de tomar ONGLYZA y comuníquese de inmediato con su médico.

Éstos no son todos los posibles efectos secundarios de ONGLYZA. Infórmele a su médico si tiene cualquier efecto secundario molesto o persistente. Para obtener más información, consulte con su médico.

¿Cómo debo almacenar ONGLYZA?

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

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.
María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico
36

Información general sobre el uso de ONGLYZA

En ocasiones los medicamentos se recetan para afecciones que no se mencionan en los folletos para los pacientes. No utilice ONGLYZA para una enfermedad para la que no fue recetado. No dé ONGLYZA a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted, ya que puede resultar nocivo.

Este folleto para los pacientes resume la información más importante acerca de ONGLYZA. Si desea obtener más información acerca de ONGLYZA, consulte a su médico. Usted puede consultar a su médico para obtener información adicional acerca de ONGLYZA, la cual está dirigida a profesionales de la salud. Para más información, visite www.ONGLYZA.com o llame al 1-800-ONGLYZA.

¿Cuáles son los ingredientes de ONGLYZA?

Ingrediente activo: saxagliptina

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. Además, la película que recubre los comprimidos 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 por la cual el cuerpo no produce suficiente insulina, y la insulina que su cuerpo produce no funciona tan bien como debería. Su cuerpo también puede producir demasiada azúcar. Cuando esto sucede, el azúcar (glucosa) se acumula en la sangre. Esto puede causar problemas médicos serios.

El principal objetivo del tratamiento de la diabetes es reducir el azúcar en sangre a un nivel normal.

El alto nivel de azúcar en sangre puede reducirse por medio de dieta y ejercicio, y de determinados medicamentos, en caso de ser necesario.

ONGLYZA (saxagliptina) comprimidos

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

María Belén Pont
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Consultor Técnico

Copromocionado por:
Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca.

7427

206

1256316A1 / 1256317A1 / 1256314A1

Revisión de febrero de 2011

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

***Marca Registrada en Argentina**

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo J. Marquez
Co-Director Técnico

BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

Maria Belén Pont
Apoderada