

Para sus pacientes con Diabetes Tipo 2
que luchan por alcanzar el control glucémico



onglyza®
(saxagliptina) 5 mg tabletas

Onglyza® es la Ayuda Extra para pacientes con Diabetes Tipo 2 tratados con metformina y aún no controlados¹⁻³

Él es Miguel:



- Un paciente adulto
- Tratado con metformina y que no está alcanzando el control
- Su HbA_{1C} es superior a 7.0%

Los pacientes como Miguel necesitan



onglyza®
(saxagliptina)^{5 mg} tabletas



Onglyza® ofrece un control integral de los
3 parámetros glucémicos clave¹⁻³



FPG

Medición diaria de la
glucosa plasmática
en ayuno

PPG

Medición diaria de la
glucosa posprandial

HbA_{1c}

Medición de la glucemia promedio
en 2-3 meses

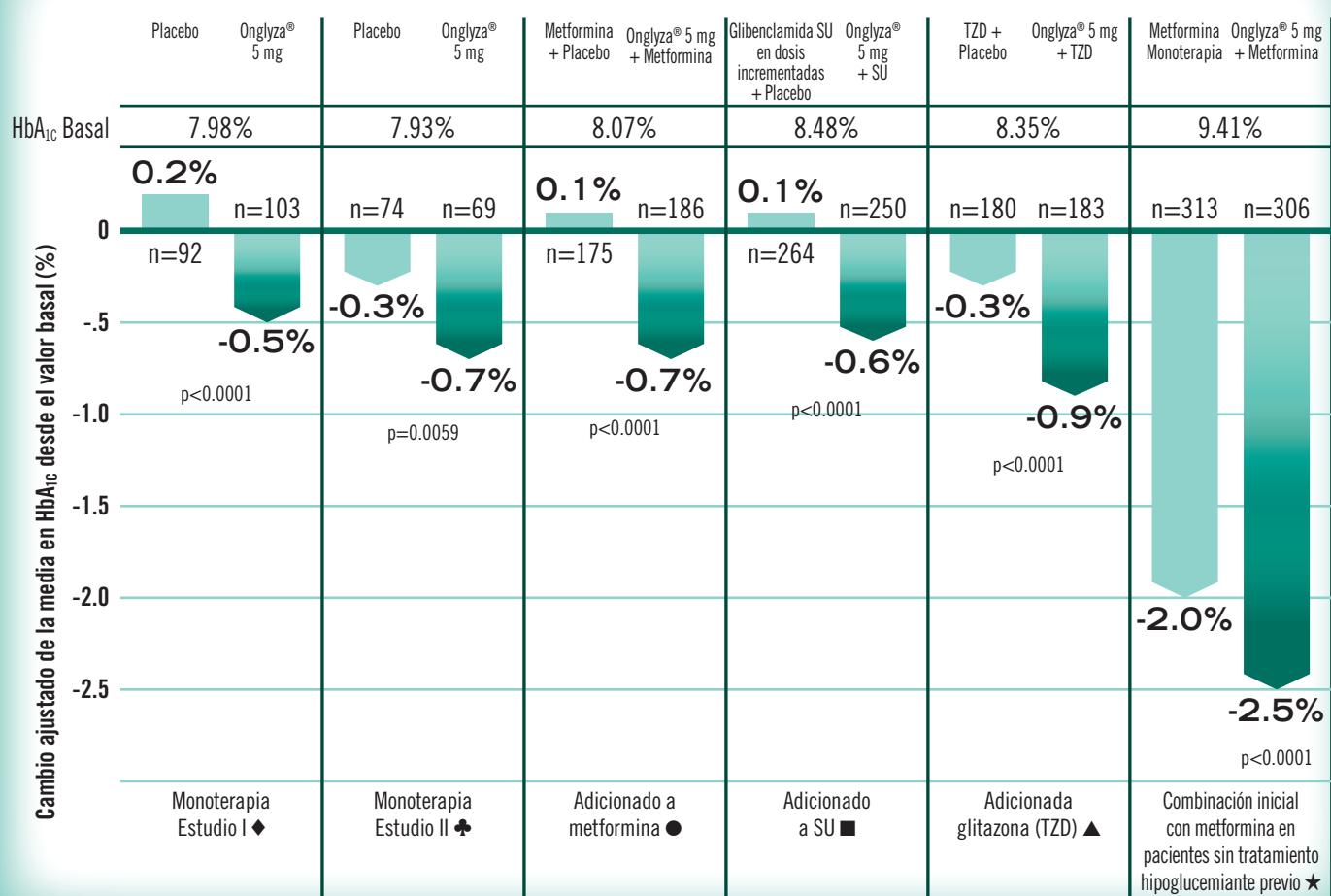
CONTROL GLUCÉMICO⁴

onglyza[®]
(saxagliptina)^{5 mg} tabletas

Ayuda Extra

En diferentes estudios, Onglyza® demostró reducciones significativas de la HbA_{1c} en monoterapia y en combinación con MET, SU y TZD¹⁻³

Reducciones de HbA_{1c} en los estudios clínicos¹



♦ Estudio inicial de 24 semanas controlado con placebo. Onglyza® 5 mg + placebo.

♣ Estudio de 24 semanas de monoterapia con ciego único y placebo. Onglyza® 5 mg cada mañana o tarde.

● HbA_{1c} basal promedio con placebo: 8.1%. La diferencia de -0.8% de placebo. Estudio fase 3, de 24 semanas, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de Onglyza® (5 mg QD) adicionado a una dosis estable de metformina (1500 mg al día) en pacientes adultos con diabetes tipo 2 que tenían un control glucémico inadecuado (HbA_{1c} ≥7.0% y ≤10.0%) con metformina sola.

■ HbA_{1c} media basal con placebo: 8.5%. Diferencia de placebo -0.7%. *92% de los pacientes en el grupo de SU + placebo necesitaron que se les aumentara al máximo la dosis de SU a 15 mg. Estudio fase 3, de 24 semanas, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes adultos con diabetes tipo 2 (HbA_{1c} ≥7.5% y ≤10.0%) con una dosis submáxima de monoterapia con gliburida (7.5 mg QD) para evaluar la eficacia y seguridad de agregar Onglyza® (5 mg QD + la dosis fija de gliburida 7.5 mg QD) comparado con el aumento de la dosis de gliburida.

▲ HbA_{1c} basal promedio con placebo: 8.2%. Diferencia de placebo -0.6%. Estudio fase 3, de 6 meses, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de Onglyza® (5 mg QD) en combinación con una dosis de glitazona (tiiazolidinedionas/TZD) en adultos con diabetes tipo 2 que tienen un control glucémico inadecuado (HbA_{1c} ≥7.0% y ≤10.5%) con una glitazona sola. Dosis estable definida como pioglitazona 30 o 45 mg dosis diaria total o rosiglitazona 4 u 8 mg dosis diaria total. La dosis de glitazona (TZD) al ingreso fija durante el estudio.

★ HbA_{1c} basal promedio con placebo: 9.4%. Estudio fase 3, de 24 semanas, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad Onglyza® (5 mg QD) en combinación con metformina (<2000 mg al día) en pacientes adultos sin tratamiento previo con Diabetes Tipo 2 que tienen un control glucémico inadecuado (HbA_{1c} ≥8.0% y ≤12.0%) con dieta y ejercicio.

onglyza®
(saxagliptina)^{5 mg} tabletas

Ayuda Extra

Agregar Onglyza® a los pacientes tratados con metformina REDUCE significativamente los valores de HbA_{1C}^{1, 3}

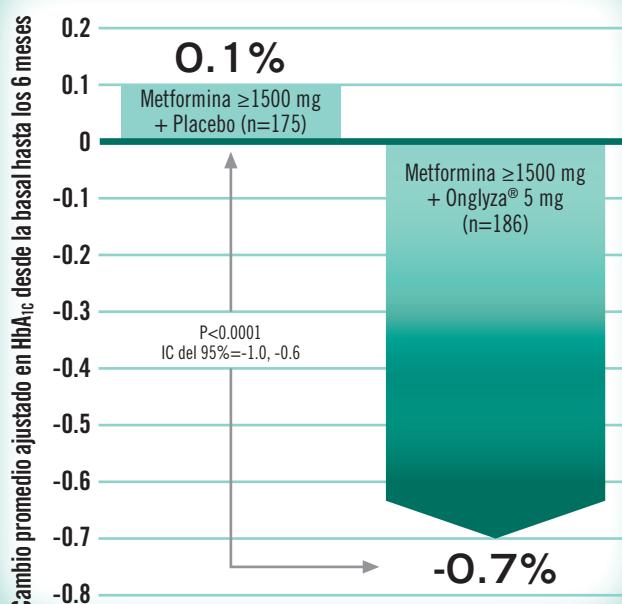
Reducciones significativamente mayores tanto en FPG como en PPG^{1, 2}

	FPG	PPG (2 horas)*
Metformina ≥1500 mg + Placebo FPG (n=176), PPG (n=135)	1 mg/dL	-18 mg/dL
Metformina ≥1500 mg + Onglyza® 5 mg FPG (n=187), PPG (n=155)	-22 mg/dL	-58 mg/dL

FPG: P<0.0001

PPG: P=0.0001

Reducciones en la HbA_{1C} (Basal promedio 8.1%)^{1, 2}



Agregar Onglyza® reduce los 3 parámetros de control glucémico¹⁻³

- Valores basales con Onglyza® FPG 179 mg/dL, PPG 295 mg/dL.
- Valores basales con placebo FPG 175 mg/dL, PPG 295 mg/dL.

*El valor a las 2 horas parte de la prueba de tolerancia oral a la glucosa de 3 horas (PTOG).

- HbA_{1C} basal promedio con placebo: 8.1%. La diferencia de -0.8% de placebo.
- Estudio fase 3, de 24 semanas, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de Onglyza® (5 mg QD) adicionado a una dosis estable de metformina (≥1500 mg al día) en pacientes adultos con Diabetes Tipo 2 que tenían un control glucémico inadecuado (HbA_{1C} ≥7.0% y ≤10.0%) con metformina sola.

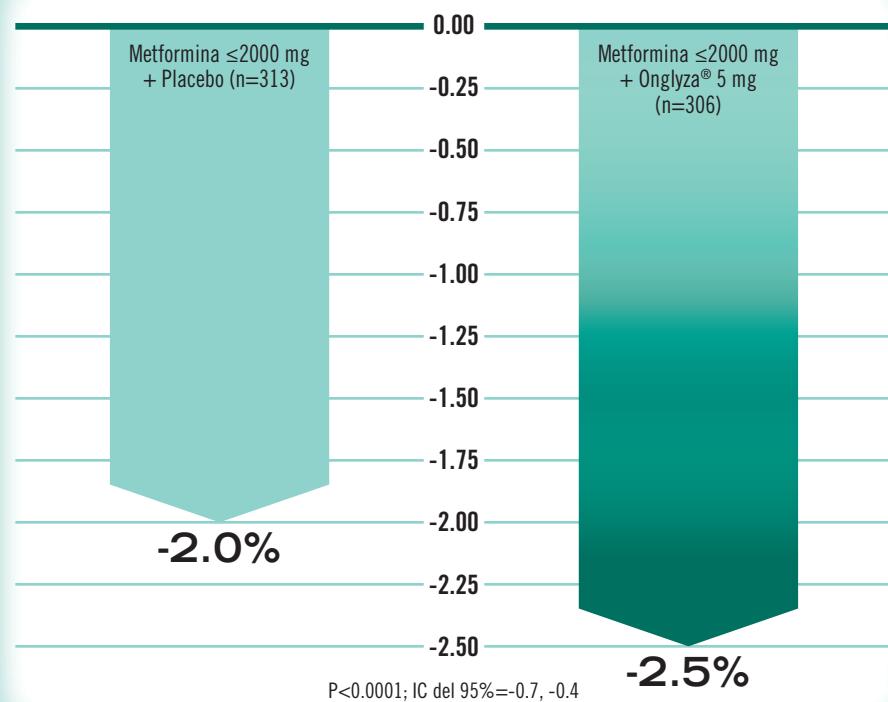
onglyza®
(saxagliptina)^{5 mg} tabletas

Ayuda Extra

**Si al momento del diagnóstico el paciente está muy descontrolado,
la combinación inicial de Onglyza® + metformina
resulta en una reducción significativa de la HbA_{1C}²**



**Reducciones estadísticamente significativas de HbA_{1C}
(Media basal 9.4%)²**



Pacientes que alcanzaron una HbA_{1C} <7%

41 %

60 %

P < 0.0001

**Significativamente
más pacientes
alcanzaron una
HbA_{1C} <7%²**

onglyza®
(saxagliptina)^{5 mg} tabletas

Ayuda **Extra**

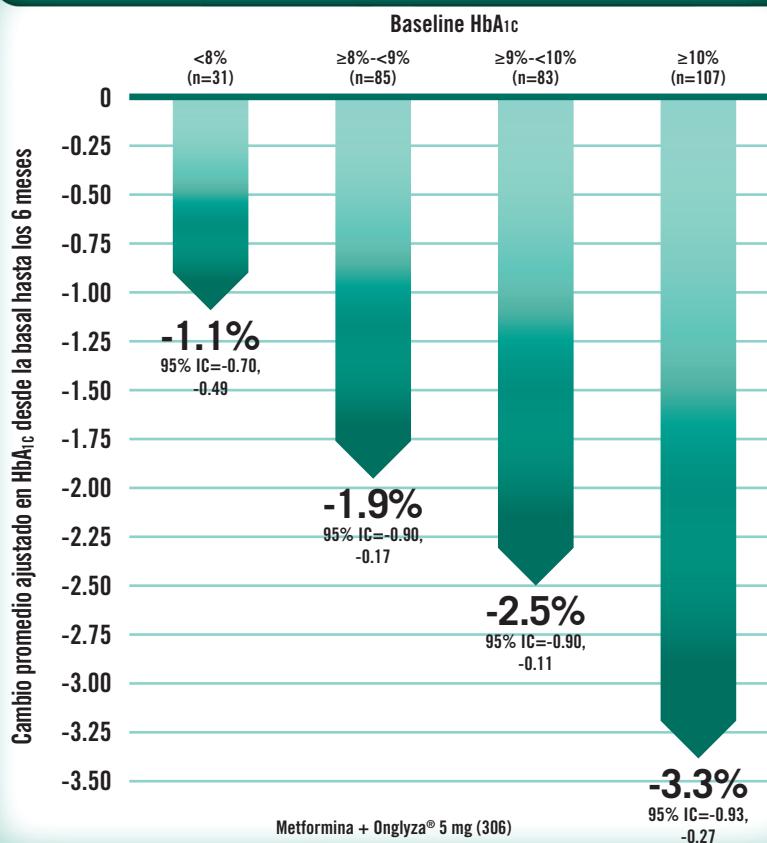
HbA_{1C} basal promedio con placebo: 9.4%. Estudio fase 3, de 24 semanas, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad Onglyza® (5 mg QD) en combinación con metformina (≤2000 mg al día) en pacientes adultos sin tratamiento previo con Diabetes Tipo 2 que tienen un control glucémico inadecuado (HbA_{1C} ≥8.0% y ≤12.0%) con dieta y ejercicio.

Onglyza® + metformina disminuye significativamente la HbA_{1C}. La reducción de HbA_{1C} se relaciona con la disminución de complicaciones crónicas a largo plazo^{2, 5}

Reducción en la
HbA_{1C} de hasta el 3.3%
en pacientes con
valores basales ≥10%²



Reducciones significativamente mayores
de HbA_{1C}²



onglyza®
(saxagliptina) 5 mg tabletas

Ayuda Extra

Metformina ≤2000 mg (n=313).

Por subgrupo según valores basales, reducciones de HbA_{1C} en monoterapia con metformina: HbA_{1C} <8%: -1.0%; ≥8% a <9%: -1.4%; ≥9% a <10%: -2.0%; ≥10%: -2.7%.

Onglyza® ofrece un conveniente perfil de seguridad¹



Reacciones adversas presentadas en >5% de los pacientes*⁶

En estudios de monoterapia y tratamiento de adición de Onglyza®†

	Número (%) de pacientes	
	Onglyza® 5 mg (N=882)	Placebo (N=799)
Infecciones de vías respiratorias altas	7.7%	7.6%
Infecciones de vías urinarias	6.8%	6.1%
Cefalea	6.5%	5.9%

En el estudio de la combinación inicial con metformina²

	Número (%) de pacientes	
	Onglyza® 5 mg + Metformina (N=320)	Metformina (N=328)
Cefalea	7.5%	5.2%
Nasofaringitis	6.9%	4.0%

En 6 estudios clínicos, Onglyza® demostró que:¹

- No provoca aumento de peso¹
- Tiene una frecuencia de hipoglucemia similar al placebo³

onglyza®
(saxagliptina) 5 mg tabletas

Ayuda **Extra**

* Reportado en ≥5% de los pacientes adultos tratados con Onglyza® 5 mg y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo independientemente de la evaluación de causalidad del investigador.

† Los estudios controlados con placebo incluyen 2 estudios de monoterapia y 1 estudio de tratamiento de adición a cada uno de los siguientes: metformina, glitazona (TZD) o glibenclamida.

Onglyza® 5 mg 1 vez al día¹

Control
glucémico
por 24 horas¹



5 mg*
1 vez al día

A cualquier
hora del día
con o sin alimentos

*Las imágenes no muestran el tamaño real de las tabletas.

- Ajuste de dosis único, de un solo paso, en pacientes con enfermedad renal moderada a grave o en pacientes con ESRD que requieran hemodiálisis¹

2.5
2.5 mg 1 vez al día

Enfermedad renal moderada a severa,
o ESRD que requiere hemodiálisis (Cr Cl < 50mL/min)

Se recomienda la evaluación de la función renal previamente a la iniciación de Onglyza® y periódicamente después de esto.¹



onglyza®
(saxagliptina) 5 mg tabletas

Ayuda Extra

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA: ONGLYZA®.
2. DENOMINACIÓN GENERAL: SAXagliptina.
3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Tabletas.

FORMULACIÓN: Cada tabletta contiene:
Chlorhydrate de saxagliptina equivalente a 2.5 mg 5.0 mg

Excipientes cbp Una tabletta Una tabletta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Monoterapia: ONGLYZA® está indicada como terapia complementaria a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Terapia en Combinación. Combinación adicional: ONGLYZA® está indicada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con metformina, una tiazolidinediona (TZD) o una sulfonurorea (SU), cuando la monoterapia con estos agentes, junto con la dieta y el ejercicio, no ha logrado un control glucémico adecuado. Combinación inicial: ONGLYZA® está indicada como terapia inicial en combinación con metformina, como complemento a la dieta y al ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando la terapia doble con saxagliptina y metformina es apropiada. ONGLYZA® no debe ser utilizada en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética. ONGLYZA® no ha sido estudiada en combinación con insulina. 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS. Mecanismo de acción: Saxagliptina es un inhibidor de la enzima Dipeptidilpeptida 4 (DPP-4); altamente competitivo, selectivo, reversible y potente. Saxagliptina demuestra selectividad para DPP-4 versus otras enzimas DPP, incluyendo DPP-8 y DPPIV. Saxagliptina tiene una acción prolongada al sitio activo de DPP-4, ampliando su inhibición. Saxagliptina ejerce su acción en pacientes con diabetes tipo 2 al retardar la inactivación de las hormonas incretinas, incluyendo el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínótrópico dependiente de glucosa (GIP). Las concentraciones de estas hormonas incretinas activas intactas son incrementadas por saxagliptina, con lo cual se aumenta y prolonga su acción. Las hormonas incretinas son liberadas por el intestino durante el día y las concentraciones se incrementan en respuesta a los alimentos. Estas hormonas son rápidamente inactivadas por la enzima DPP-4. Las incretinas son parte de un sistema endógeno que está involucrado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando son elevadas las concentraciones de glucosa en sangre, GLP-1 y GIP incrementan la síntesis y la liberación de insulina a partir de las células beta pancreaticas. GLP-1 también disminuye la secreción de glucagón a partir de las células alpha pancreaticas, permitiendo reducir la producción de glucosa hepática. Las concentraciones de GLP-1 están reducidas en pacientes con diabetes tipo 2, pero saxagliptina incrementa GLP-1 y GIP activos, potenciando estos mecanismos. Al incrementar y prolongar las concentraciones de incretina activa, saxagliptina incrementa la liberación de insulina y disminuye las concentraciones de glucagón en la circulación, de una manera dependiente de la glucosa. ONGLYZA® mejora el control glucémico al reducir las concentraciones de glucosa en ayunas y postprandial en pacientes con diabetes tipo 2, a través de mejorar la función de las células alfa y beta, como se refleja en las acciones descritas más abajo. Secrección de insulina dependiente de la glucosa en ayunas: ONGLYZA® incrementa la capacidad de respuesta de las células beta pancreaticas hacia la glucosa en ayunas y conduce a un aumento en la secreción de insulina y a la disposición de glucosa en presencia de concentraciones elevadas de glucosa. Secrección de insulina postprandial: Dependiente de las células beta pancreaticas a la glucosa en el estado postprandial y conduce a una secreción aumentada de la insulina postprandial y al aumento en la disposición de glucosa. Secrección de glucagón postprandial: En diabetes tipo 2, los incrementos paradójicos en la secreción de glucagón a partir de las células alfa después de tomar los alimentos, estimula la producción de glucosa hepática y contribuye a la disregulación glucémica. ONGLYZA® modera la secreción de glucagón y disminuye las concentraciones de glucagón postprandial. Farmacodinámica General: En pacientes con diabetes tipo 2, la administración de ONGLYZA® conduce la inhibición de la actividad enzimática de DPP-4 por un período de 24 horas. Después de una carga de glucosa oral o una comida, esta inhibición de DPP-4 dura como resultado de 2 a 3 veces en los niveles circulantes de GLP-1 y GIP activos, disminución de la concentración de glucagón e incremento en la capacidad de respuesta de las células beta dependientes de glucosa, que dio como resultado concentraciones más altas de insulinina y de péptido C. La elevación de la insulina y la disminución en el glucagón estuvieron asociadas con concentraciones menores de glucosa en ayunas y con una reducción de glucosa circulante después de una carga oral de glucosa o la ingestión de un alimento. Electrofisiología cardíaca: En un estudio clínico diseñado para estudiar el efecto de ONGLYZA® en el intervalo QTc, la dosificación con ONGLYZA® no estuvo asociada con la prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc o el ritmo cardíaco a dosis altas hasta de 40 mg (8 veces la Dosis Humana Recomendada (RHG)). En un estudio comparativo abierto, cruzado de cuatro vías, controlado por placebo, doble ciego, aleatorizado, a 40 sujetos sanos los fueron administrados dosis de hasta 40 mg de saxagliptina o placebo una vez al día por cuatro días, o dosis única de 40 mg como control positivo. Después de la dosis de 40 mg, el incremento máximo en los cambios medios ajustados por placebo en el intervalo QTc y el ritmo cardíaco desde los basales fueron: 2.4 ms a las 24 horas después de la dosis y 4.5 latidos por minuto a las 4 horas después de la dosis, respectivamente. Farmacocinética: La farmacocinética de saxagliptina ha sido ampliamente caracterizada en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Saxagliptina fue rápidamente absorbida después de la administración oral, alcanzando usualmente concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) dentro de las 2 horas posteriores a la administración de la dosis. Los cambios en las niveles de glucosa en ayunas y a las 2 horas posteriores a la administración de la dosis fueron: 2.5 mg de saxagliptina a las 2 horas y 4 mg de saxagliptina a las 2 horas. Los valores de AUC_{0-24} y área bajo la curva (AUC) aumentaron de manera proporcional al incremento en la dosis de saxagliptina. Despues de una dosis oral de 5 mg de saxagliptina a sujetos sanos, los valores plasmáticos medios de AUC para saxagliptina y su metabolito principal activo fueron de 78 ng·h/ml y 214 ng·h/ml, respectivamente. Los valores de C_{max} en plasma correspondientes fueron de 24 ng/ml y de 47 ng/ml, respectivamente. Los coeficientes de variación intrasujeto para la C_{max} y AUC de saxagliptina fueron menores al 12%. Despues de una dosis oral de 5 mg de saxagliptina a sujetos sanos, la vida media terminal en plasma promedio ($t_{1/2}$) para saxagliptina fue de 2.5 horas y el valor de $t_{1/2}$ promedio para la inhibición de DPP-4 en plasma fue de 26.9 horas. La inhibición de la actividad de DPP-4 en plasma por saxagliptina por al menos 24 horas después de la administración de ONGLYZA® es debido a la alta potencia, alta afinidad, y duración prolongada al sitio activo. No se observó ninguna acumulación aparente con la dosificación repetida de una vez al día a cualquier nivel de dosis. No se observó ninguna dependencia a la dosis y al tiempo en la depuración de saxagliptina y su metabolito principal después de 14 días de dosificación una vez al día con saxagliptina a dosis que van desde 2.5 mg hasta 400 mg. Los resultados del modelo de exposición basado en la población sugieren que la farmacocinética de saxagliptina y su metabolito activo similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Absorción: ONGLYZA® puede ser administrada con y sin alimentos. La cantidad de saxagliptina absorbida después de una dosis oral es del 75%; los alimentos tuvieron efectos relativamente modestos sobre la farmacocinética de saxagliptina en los sujetos sanos. La administración con una comida alta en grasas no resultó ausencia de cambio en la C_{max} de saxagliptina y un incremento del 27% en AUC en comparación con el grupo de ayuno. Los cambios no fueron considerados clínicamente significativos. Distribución: El enlace de la proteinina vía de saxagliptina y su metabolito principal en suero humano estuvo por debajo de niveles cuantificables. De este modo, los cambios en los niveles de proteína sanguínea en diversos estados de enfermedad (por ejemplo, insuficiencia renal o hepática) no se esperó que alteren la disposición de saxagliptina. Metabolismo: El metabolismo de saxagliptina es mediado principalmente por el citocromo P450 3A45 (CYP3A45). El metabolito principal de saxagliptina es también un inhibidor de DPP-4 competitivo, reversible, selectivo, la mitad de potente que saxagliptina. Excreción: Saxagliptina es eliminada por vía renal y hepática. Despues de una dosis única de 50 mg de ^{14}C -saxagliptina, 24%, 36% y 75% de la dosis fueron excretadas en la orina como saxagliptina, su metabolito principal de la radiactividad total, respectivamente. La depuración renal promedio de saxagliptina (aproximadamente 230 mL/minuto) fue mayor que la tasa de filtración glomerular estimada (aproximadamente 120 mL/minuto), sugiriendo cierta excreción renal activa. Para el metabolito principal, los niveles de depuración renal fueron comparables a la tasa de filtración glomerular estimada. Se recuperó un total de 22% de la radiactividad administrada en las heces, lo que representa la fracción de la dosis de saxagliptina excretada en bilis y/o fármaco absorbido desde el trato gastrointestinal. Farmacocinética del metabolito principal: Los valores de C_{max} y AUC para el metabolito principal de saxagliptina se incrementaron de manera proporcional al incremento en la dosis de saxagliptina. Despues de dosis de 2.5 mg a 400 mg de saxagliptina después de recibir alimento o en ayunas, los valores de AUC medios para el metabolito principal estuvieron en el intervalo de 2 y 7 veces más alto que las exposiciones a saxagliptina original en una base molal. Despues de una sola dosis oral única de 10 mg de saxagliptina en el estado de ayuno, el valor promedio de la vida media terminal ($t_{1/2}$) para el metabolito principal fue de 3.1 horas y no se observó acumulación aparente después de la dosificación repetida de una vez al dia a cualquier dosis. Poblaciones especiales. Insuficiencia renal: Se realizó un estudio abierto, de dosis únicas, para evaluar la farmacocinética de saxagliptina (dosis de 5 mg) en sujetos con diversas grados de insuficiencia renal crónica, en comparación a los sujetos con función renal normal. El estudio incluyó pacientes con insuficiencia renal clasificados con base en la depuración de creatinina como leve (<50 a >80 mL/minuto), moderada (a >50 a <80 mL/minuto) y severa (>80 mL/minuto), así como pacientes con insuficiencia renal terminal (ESRD) en hemodiálisis. La depuración de la creatinina fue estimada a partir de la creatinina sérica, con base en la fórmula de Cockcroft-Gault:

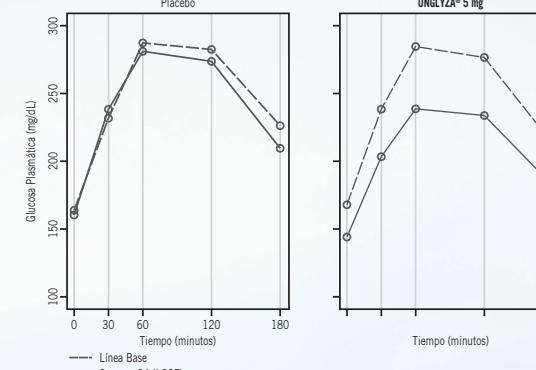
$$(\text{140-edad (años)} \times \text{peso (kg)}) / (72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)})$$

El grado de deterioro renal no afectó la C_{max} de saxagliptina o su metabolito principal. En sujetos con insuficiencia renal leve, los valores de AUC de saxagliptina y su metabolito principal fueron 1.2 y 1.7 veces mayores, respectivamente, que los valores de AUC en sujetos con función renal normal. Debido a que los incrementos de esta magnitud no son clínicamente relevantes, el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve no es recomendado. En sujetos con insuficiencia renal moderada a severa o en sujetos con ESRD en hemodiálisis, los valores de AUC de saxagliptina y su metabolito principal fueron hasta 2.1 y 4.5 veces más altos, respectivamente, que los valores de AUC en sujetos con función renal normal. Para alcanzar exposiciones plasmáticas de saxagliptina y su metabolito, similares a aquellas en pacientes con función renal normal, la dosis es de 2.5 mg una vez al dia en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa, así como en pacientes con ESRD requieren de modificación. Insuficiencia hepática: No existieron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de saxagliptina en sujetos sanos con insuficiencia hepática leve, moderada o severa, por tanto, no se recomienda ningún ajuste de la dosis para ONGLYZA® en sujetos con insuficiencia hepática. En sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o severa, no se recomienda ningún ajuste en la dosis de ONGLYZA® en comparación a los controles sanos equivalentes, posterior a la administración de una dosis única de 10 mg de saxagliptina. Los valores de C_{max} y AUC correspondientes al metabolito principal fueron hasta 59% y 33% menores respectivamente, en comparación a los controles sanos pareados. Estas diferencias no son consideradas como clínicamente significativas. Índice de Masa Corporal: No se recomendó ningún ajuste de la dosis con base en el índice de masa corporal (BMI). El BMI no se identificó como una covariante significativa sobre la depuración aparente de saxagliptina o su metabolito principal en un análisis de modelo de exposición. Geriatrica: No se recomienda ningún ajuste de la dosis de saxagliptina con base en la edad únicamente. Los sujetos de edad avanzada (entre 65 a 80 años) tuvieron valores de media geométrica más altos de C_{max} y valores de media geométrica de AUC de 23% y 55% respectivamente para saxagliptina original en comparación a los sujetos jóvenes (18 a 40 años). La diferencia entre la farmacocinética de saxagliptina y el metabolito principal en sujetos jóvenes y sujetos de edad avanzada es probable que se deba a múltiples factores que incluyen la declinación de la función renal y la capacidad metabólica con el incremento de la edad. La edad no fue identificada como una covariante significativa sobre la depuración aparente de saxagliptina y su metabolito principal en un análisis de modelo de exposición. Pediatría y adolescente: La farmacocinética no ha sido estudiada en la población pediátrica, ni adolescentes menores de 18 años, por lo que no se recomienda. Género: No se recomienda ningún ajuste de la dosis de saxagliptina con base en la edad únicamente. Los sujetos de edad avanzada (entre 65 a 80 años) tuvieron valores de media geométrica más altos de C_{max} y valores de media geométrica de AUC de 23% y 55% respectivamente para saxagliptina original en comparación a los sujetos jóvenes (18 a 40 años). La diferencia entre la farmacocinética de saxagliptina y el metabolito principal en sujetos jóvenes y sujetos de edad avanzada es probable que se deba a múltiples factores que incluyen la declinación de la función renal y la capacidad metabólica con el incremento de la edad. La edad no fue identificada como una covariante significativa sobre la depuración aparente de saxagliptina y su metabolito principal en un análisis de modelo de exposición. Pediátrica y adolescente: La farmacocinética de saxagliptina y su metabolito principal entre los dos poblaciones. Información de ESTUDIOS CLÍNICOS. ONGLYZA® ha sido estudiada como monoterapia y en combinación con metformina, glibenclamida y las tiazolidinedionas, pioglitazona y rosiglitazona. ONGLYZA® no ha sido estudiada en combinación con insulina. Se estudiaron 4148 pacientes con diabetes tipo 2 controlados aleatoriamente, incluyendo 3021 pacientes tratados con ONGLYZA®, en seis estudios de seguridad y eficacia clínicos controlados, doble ciego, realizados para evaluar los efectos de ONGLYZA® sobre el control glucémico. En estos estudios, la edad promedio de los pacientes fue de 54 años y 71% de los pacientes eran blancos, 16% eran asiáticos, 4% eran negros, 9% eran de otros grupos raciales. Cuatrocientos veintitrés (43%) pacientes adicionales, incluyendo 315 que recibieron ONGLYZA®, participaron en un estudio de intervalo de dosis, controlado con placebo, de seis a semanas de duración. En estos seis estudios de doble ciego, ONGLYZA® fue evaluada a dosis de 2.5 mg, 5 mg y 10 mg una vez al dia. El tratamiento con ONGLYZA® en todas las dosis produjo mejorías clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en la hemoglobina glucosilada ($A1c$), la glucosa plasmática en ayunas (FPG) y la glucosa postprandial (PPG), incluyendo la PPG a las 2 horas después de la prueba estándar de tolerancia oral a la glucosa, en comparación al control. Se observaron reducciones en $A1c$ a través de los subgrupos incluyendo género, edad, raza e índice de masa corporal (BMI) basal. En general, la dosis diaria de 10 mg de saxagliptina proporcionó mayor eficacia que la dosis diaria de 5 mg. Una dosis diaria de 5 mg de ONGLYZA® proporcionó en general mayor reducción en $A1c$ y PPG en comparación a la dosis diaria con 2.5 mg de ONGLYZA®. Un total de 766 pacientes nunca antes tratados, con diabetes tipo 2 controlados aleatoriamente ($A1c$ 7% hasta 10%) participaron en un estudio controlado con placebo, con duración de 24 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de la monoterapia con ONGLYZA®. Despues de un período de 2 semanas con un cuestionamiento diario, el tratamiento con 5 mg de ONGLYZA® en comparación con el grupo placebo. Se observó una mejoría significativa en el AUC de PPG a 3 horas de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) en el grupo de tratamiento con 5 mg de ONGLYZA® (43 mg/dL) en comparación con el grupo de placebo. La proporción de los pacientes que discontinuaron por falta de control glucémico o que fueron readmitidos para cumplir los criterios glucémicos preestipulados fue más alta en el grupo de ONGLYZA® (20%). Un valor basal más alto de $A1c$ estuvo asociado con un mayor cambio ajustado a la media, a partir del valor basal en $A1c$, con ONGLYZA® 5 mg. El efecto de ONGLYZA® sobre los criterios de valoración de los lípidos en este estudio fue similar al placebo (-0.05 kg). Estudios controlados a largo plazo: Los pacientes que fallaron en cumplir las metas glucémicas específicas durante el estudio fueron tratados con la terapia de rescate con metformina, adicionada a ONGLYZA® o placebo. Los pacientes que fallaron en cumplir las metas glucémicas específicas durante el estudio fueron tratados con la terapia de rescate con metformina, adicionada a ONGLYZA® o placebo. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente ($A1c$ 7% hasta 10%) en la terapia de rescate con metformina, adicionada a ONGLYZA® o placebo. La titulación de la dosis de ONGLYZA® no fue permitida en este estudio. El tratamiento con 5 mg de ONGLYZA® en comparación con el grupo placebo. Se observó una mejoría significativa en el AUC de PPG a 3 horas de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) en el grupo de tratamiento con 5 mg de ONGLYZA® más TZD en comparación con el grupo de placebo (-0.05 kg). El efecto de ONGLYZA® sobre los criterios de valoración de los lípidos en este estudio fue similar al placebo. Se observaron incrementos pequeños en el peso corporal en los grupos de tratamiento de 5 mg de ONGLYZA® y placebo (1.4 kg y 0.9 kg , respectivamente).

Tabla 1: Parámetros Glucémicos en la Semana 24 en un Estudio Controlado con placebo de la Monoterapia con ONGLYZA® en Pacientes con Diabetes Tipo 2*

Parámetro de Eficacia	ONGLYZA® 5 mg	Placebo
$A1c$ (%)	N=103	N=92
Valor basal (media)	8.0	7.9
Cambio desde el valor basal (media ajustada*)	-0.5	0.2
Diferencia del placebo (media ajustada*)	-0.6*	
Intervalo de Confianza de 95%	(-0.9, -0.4)	
Porcentaje de pacientes que logran $A1c < 7\%$	38% (39/103)	24% (22/92)
FPG (mg/dL)	N=105	N=92
Valor basal (media)	171	172
Cambio desde el valor basal (media ajustada)	-9	6
Diferencia del placebo (media ajustada*)	-15*	
Intervalo de Confianza de 95%	(-26, -4)	
AUC de PPG a las 3 horas (mg·min/dL)	N=79	N=66
Valor basal (media)	45691	46030
Cambio desde el valor basal (media ajustada*)	-6896	-647
Diferencia del placebo (media ajustada*)	-6249	
Intervalo de Confianza de 95%	(-9546, -2952)	

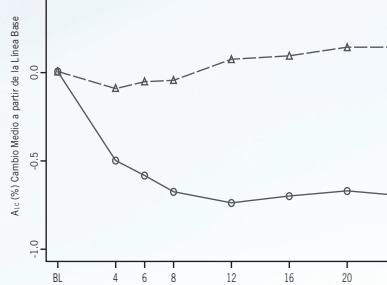
Figura 1: Concentraciones de Glucosa Postprandial a las Tres Horas Durante la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa (OGTT) en las Cifras Basales y a las 24 Semanas en un Estudio Placebo-Controlado de Monoterapia con ONGLYZA®*



* Población con intención de tratamiento utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate con metformina.
semana 24 (LOCF).

Se realizó un segundo estudio de 24 semanas de monoterapia para evaluar un rango de regímenes de dosificación de ONGLYZA®. Los pacientes nunca antes tratados con diabetes inadequadamente controlada ($A1c$ >10%) se sometieron a un período inicial de 2 semanas, con ciego único, dieta, ejercicio y placebo. Un total de 365 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a recibir 2.5 mg cada mañana, 5 mg cada mañana, 2.5 mg con posible titulación hasta 5 mg cada mañana o 5 mg cada tarde de ONGLYZA® o placebo. Los pacientes que fallaron en cumplir las metas glucémicas específicas durante los estudios fueron tratados con la terapia de rescate con metformina, adicionada a placebo o a ONGLYZA®. El número de pacientes distribuidos aleatoriamente por grupo de tratamiento estuvieron en el intervalo de 71 a 74. A tratamientos, ya sea con 5 mg de ONGLYZA® cada mañana o 5 mg cada tarde, proporción mejorías significativas en $A1c$, versus placebo (-0.7% y -0.6%, respectivamente, en comparación con -0.3%). Terapia de combinación. Terapia de combinación adicional a metformina. Un total de 743 pacientes con diabetes tipo 2 en combinación con metformina en pacientes con control glucémico inadequado ($A1c$: 7%-10%) con metformina sola. Se requirió que los pacientes estuvieran con una dosis sólida de metformina (1500 mg o 2500 mg diariamente) durante al menos 8 semanas para reclutados en este estudio. Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron reclutados en un período inicial de placebo con dieta y ejercicio, de dos semanas, con ciego único, durante el cual los pacientes recibieron metformina a su dosis de pre-estudio, hasta 2500 mg diariamente por la duración del estudio. Después del período inicial, los pacientes elegibles fueron distribuidos aleatoriamente a 2.5 mg, 5 mg o 10 mg de ONGLYZA® o placebo de acuerdo a la dosis de metformina que fallaron en cumplir las metas glucémicas específicas durante los estudios. Los pacientes que fallaron en cumplir las metas glucémicas específicas durante los estudios fueron tratados con la terapia de rescate con pioglitazona, adicionada a ONGLYZA® más metformina. Las titulaciones de dosis de ONGLYZA® y metformina no fueron permitidas en este estudio. En combinación con metformina, 5 mg de ONGLYZA® proporcionó mejorías significativas en $A1c$, FPG y PPG en comparación con el grupo de placebo más metformina (Tabla 2). Se observaron reducciones en $A1c$ en la semana 4 (Figura 2) y FPG en la semana 2 en el grupo de ONGLYZA® 5 mg más metformina en comparación al grupo de placebo más metformina. Los puntos de evaluación más tempranos. La proporción de pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron reclutados en un período inicial de placebo con dieta y ejercicio, de dos semanas, con ciego único, durante el cual los pacientes recibieron TZD a su dosis de pre-estudio por la duración del estudio. Despues del período inicial, los pacientes elegibles fueron distribuidos aleatoriamente a 2.5 mg o 5 mg de ONGLYZA® o placebo, además de su dosis actual de TZD. Los pacientes que fallaron en cumplir las metas glucémicas específicas durante el estudio fueron tratados con terapia de rescate con metformina, adicionada a ONGLYZA® más TZD. La titulación de la dosis de ONGLYZA® TZD no fue permitida durante el estudio. Un cambio en el régimen de TZD, ONGLYZA® más metformina comparado con placebo, fue menor en el grupo de placebo que en el grupo de ONGLYZA® más TZD. El cambio en el régimen de TZD, ONGLYZA® más TZD con relación a la glucosa en ayunas ($A1c$) y la glucosa postprandial (PPG) en la semana 2 en el grupo de ONGLYZA® más TZD con relación al grupo de placebo TZD, se observó una mejoría significativa en el $A1c$ (-0.7% vs -0.1% en el grupo de placebo TZD). Se requirió que los pacientes estuvieran en una dosis estable de pioglitazona (30 a 45 mg una vez al dia) o rosiglitazona (4 mg) por al menos 12 semanas para reclutados en este estudio. Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron reclutados en un período inicial de placebo con dieta y ejercicio, de dos semanas, con ciego único, durante el cual los pacientes recibieron TZD a su dosis de pre-estudio por la duración del estudio. Despues del período inicial, los pacientes elegibles fueron distribuidos aleatoriamente a 2.5 mg o 5 mg de ONGLYZA® o placebo, además de su dosis actual de TZD. Los pacientes que fallaron en cumplir las metas glucémicas específicas durante el estudio fueron tratados con terapia de rescate con metformina, adicionada a ONGLYZA® más TZD. La titulación de la dosis de ONGLYZA® TZD no fue permitida durante el estudio. Un cambio en el régimen de TZD, ONGLYZA® más TZD con relación a la glucosa en ayunas ($A1c$) y la glucosa postprandial (PPG) en la semana 2 en el grupo de ONGLYZA® más TZD con relación al grupo de placebo TZD, se observó una mejoría significativa en el $A1c$ (-0.7% vs -0.1% en el grupo de placebo TZD). Se observaron reducciones en $A1c$ en la semana 4 y PPG en la semana 2 en el grupo de ONGLYZA® más TZD con relación al grupo de placebo TZD. La proporción de pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron reclutados en un período inicial de tratamiento con 5 mg de ONGLYZA® más TZD en comparación con el grupo de placebo más TZD. Se observaron reducciones significativas en el $A1c$ y PPG a las 2 horas después de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) en el grupo de tratamiento con 5 mg de ONGLYZA® más TZD en comparación con el grupo de placebo más TZD. La proporción de pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron reclutados en un período inicial de tratamiento con 5 mg de ONGLYZA® más TZD en comparación con el grupo de placebo más TZD. Se observaron reducciones en $A1c$ en la semana 4 y PPG en la semana 2 en el grupo de ONGLYZA® más TZD con relación al grupo de placebo TZD. La proporción de pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron reclutados en un período inicial de tratamiento con 5 mg de ONGLYZA® más TZD en comparación con el grupo de placebo más TZD. Se observaron reducciones significativas en el $A1c$ y PPG a las 2 horas después de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) en el grupo de tratamiento con 5 mg de ONGLYZA® más TZD en comparación con el grupo de placebo más TZD. Los valores basales mayores de $A1c$ estuvieron asociados con un cambio promedio ajustado mayor desde el basal en $A1c$, con 5 mg de ONGLYZA® más TZD. El efecto de ONGLYZA® sobre los criterios de valoración lipídicos en este estudio fue similar al placebo. Se observaron incrementos pequeños en el peso corporal en los grupos de tratamiento de 5 mg de ONGLYZA® y placebo (1.4 kg y 0.9 kg , respectivamente).

Figura 2: Cambio Medio a partir de Cifras Basales en $A1c$ en un Estudio Placebo-Controlado de ONGLYZA® en Combinación con Metformina*

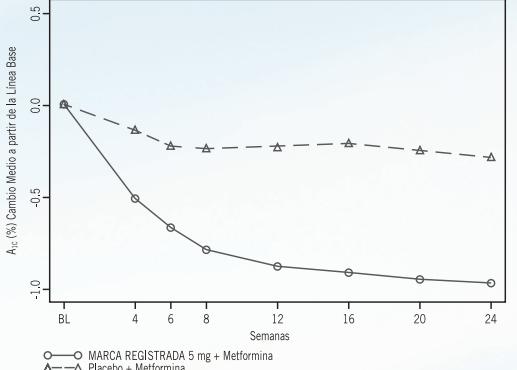


* Población con intención de tratamiento utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate con pioglitazona.

Estudio controlado a largo plazo. Los pacientes que completaron todas las visitas durante el período de estudio inicial de 24 semanas sin necesidad de la terapia de rescate de hiperglucemia fueron elegibles para entrar a una ampliación del estudio controlado a largo plazo. Los pacientes que recibieron ONGLYZA® en el período de estudio inicial de 24 semanas mantuvieron la misma dosis de ONGLYZA® en la ampliación a largo plazo. El tratamiento con 5 mg de ONGLYZA® más metformina estuvo asociado con una mayor reducción en $A1c$, que en el grupo de placebo a lo largo de la ampliación. La titulación de la dosis de ONGLYZA® TZD no fue permitida durante el estudio. El cambio en el régimen de TZD, ONGLYZA® más metformina comparado con placebo fue menor en el grupo de placebo que en el grupo de ONGLYZA® más TZD. El cambio en el régimen de TZD, ONGLYZA® más TZD con relación a la glucosa en ayunas ($A1c$) y la glucosa postprandial (PPG) en la semana 2 en el grupo de ONGLYZA® más TZD con relación al grupo de placebo TZD, se observó una mejoría significativa en el $A1c$ (-0.7% vs -0.1% en el grupo de placebo TZD). Se observaron reducciones en $A1c$ en la semana 4 y PPG en la semana 2 en el grupo de ONGLYZA® más TZD con relación al grupo de placebo TZD. La proporción de pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron reclutados en un período inicial de tratamiento con 5 mg de ONGLYZA® más TZD en comparación con el grupo de placebo más TZD. Se observaron reducciones significativas en el $A1c$ y PPG a las 2 horas después de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) en el grupo de tratamiento con 5 mg de ONGLYZA® más TZD en comparación con el grupo de placebo más TZD. Los valores basales mayores de $A1c$ estuvieron asociados con un cambio promedio ajustado mayor desde el basal en $A1c$, con 5 mg de ONGLYZA® más TZD. El efecto de ONGLYZA® sobre los criterios de valoración lipídicos en este estudio fue similar al placebo. Se observaron incrementos pequeños en el peso corporal en los grupos de tratamiento de 5 mg de ONGLYZA® y placebo (1.4 kg y 0.9 kg , respectivamente).

Tabla 3: Parámetros Glucémicos en la Semana 24 en un Estudio Placebo-Controlado de ONGLYZA® en Combinación con la Tiazolidinediona*

Figura 3: Cambio Medio de Cifras Basales en A_{1c} en un Estudio Placebo-Controlado de ONGLYZA® en Combinación con una Tiazolidinediona



* Población con intención de tratamiento utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate con metformina. El cambio medio de la línea basal (LOCF).

Terapia de combinación adicionada a una sulfonylurea. Un total de 768 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en este estudio controlado con placebo, doble ciego, distribuidos aleatoriamente, con duración de 24 semanas, para evaluar la eficacia y la seguridad de **ONGLYZA®** en combinación con la sulfonylurea (**SU**) en pacientes con control glucémico inadecuado al momento del enrolamiento ($A_1c \geq 7.5\%$ a $\leq 10\%$) en una dosis submáxima de **SU** solo. Se requirió que los pacientes estuvieran en una dosis submáxima de **SU** por 2 meses o más tiempo para ser reclutados en este estudio. En este estudio, **ONGLYZA®** en combinación con una dosis intermedia fija de **SU** fue comparada con la titulación a dosis más altas de **SU**. Los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron reclutados en un período inicial de dieta y ejercicio de 4 semanas, con círculo ciego, y se les administró glibenclamida 7.5 mg una vez al día. Después del período inicial, los pacientes elegibles con $A_1c \geq 7\%$ a $\leq 10\%$ fueron distribuidos aleatoriamente ya sea a 2.5 mg o 5 mg de **ONGLYZA®** más 7.5 mg de glibenclamida, o a placebo más una dosis diaria total de 10 mg de glibenclamida. Los pacientes que recibieron placebo fueron elegibles para recibir una titulación ascendente de glibenclamida hasta una dosis diaria total de 15 mg. La titulación ascendente de glibenclamida no fue permitida en pacientes que recibieron **ONGLYZA®** a 2.5 o 5 mg. La glibenclamida sola fue titulada en forma descendente, una sola vez, en cualquier grupo de tratamiento, durante el período de estudio de 24 semanas, debido a hipoglucemias, si lo consideró necesario el investigador. Aproximadamente a 92% de los pacientes en el grupo de placebo más glibenclamida, ésta se les tituló en forma ascendente a una dosis diaria total final de 15 mg durante el período del estudio. Los pacientes que fallaron en cumplir las metas glucémicas específicas durante el estudio fueron tratados con metformina de rescate, adicionada al grupo de **ONGLYZA®** más glibenclamida, o al grupo de placebo más glibenclamida con titulación ascendente. La titulación de la dosis de **ONGLYZA®** no fue permitida durante el estudio. En combinación con glibenclamida, **ONGLYZA®** 5 mg proporcionó mejorías significativas en A_1c , FPG y PPG en comparación con el grupo de placebo más glibenclamida con titulación ascendente (Tabla 5). En las etapas tempranas de evaluación, se observaron reducciones en A_1c , (Figura 4) en la semana 4 y FPG en la semana 2 en grupo de tratamiento con 5 mg de **ONGLYZA®** más glibenclamida, en relación con el grupo de placebo más glibenclamida con titulación ascendente. La proporción de los pacientes que alcanzaron $A_1c < 7\%$ (no obstante del valor basal) fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento con 5 mg de **ONGLYZA®** más glibenclamida, en comparación con el grupo de placebo más glibenclamida con titulación ascendente. Se observaron reducciones significativas en el nivel de PPG de 2 horas después de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT), estándar, en el grupo de tratamiento con 5 mg de **ONGLYZA®** más glibenclamida (34 mg/dL) en comparación con 8 mg/dL en el grupo de placebo más glibenclamida con titulación ascendente. La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento por falta de control glucémico o que fueron rescatados para cumplir los criterios glucémicos especificados previamente, fue más alta en el grupo de placebo más glibenclamida con titulación ascendente (30%) que en el grupo de 5 mg de **ONGLYZA®** más glibenclamida (17%). Valores basales mayores de A_1c estuvieron asociados con un cambio promedio ajustado mayor desde el basal en A_1c con 5 mg de **ONGLYZA®**. El efecto de **ONGLYZA®** sobre los criterios de valoración lipídicos en este estudio fue similar al placebo. En este estudio se observaron incrementos pequeños en el peso corporal en pacientes tratados con 5 mg de **ONGLYZA®** más glibenclamida y con placebo más glibenclamida con titulación ascendente (0.8 kg versus 0.3 kg, $p=0.012$).

Tabla 4: Parámetros Glucémicos en la Semana 24 en el Estudio Placebo-Controlado de ONGLYZA® en Combinación con Glibenclamida*

Parámetro de Eficacia	ONGLYZA® 5 mg + 7.5 mg de Glibenclamida	Placebo + Glibenclamida con Titulación Ascendente
AIC (%)	N=250	N=264
Valor basal (media)	8.5	8.4
Cambio desde el valor basal (media ajustada ^a)	-0.6	0.1
Diferencia del placebo (media ajustada ^a)	-0.7 ^b	
Intervalo de Confianza de 95%	(-0.9, -0.6)	
Porcentaje de pacientes que logran A _{IC} <7%	23% (57/250)	9% (24/264)
FPG (mg/dL)	N=252	N=265
Valor basal (media)	175	174
Cambio desde el valor basal (media ajustada ^a)	-10	1
Diferencia del placebo (media ajustada ^a)	-10 ^b	
Intervalo de Confianza de 95%	(-17, -4)	
AUC de PPG a las 3 horas (mg [·] min/dL)	N=195	N=204
Valor basal (media)	50342	51801
Cambio desde el valor basal (media ajustada ^a)	-5000	1196
Diferencia del placebo (media ajustada ^a)	-6195 ^b	
Intervalo de Confianza de 95%	(-7807, -4584)	

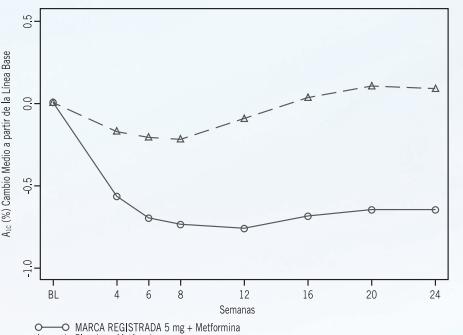
* Población con intención de tratamiento utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate con metformina.

Media de mínimos cuadrados ajustada para el valor de línea

^a valor p <0.0001 en comparación al placebo + glibenclamida con titulación ascendente.

^b valor p = 0.0020 en comparación al placebo + glibenclamida con titulación ascendente.

Figura 4: Cambio Medio de Cifras Basales en A_{UC} en un Estudio Placebo-Controlado de OONGLYZA® en Combinación con Glibenclamida*



* Población con intención de tratamiento utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate con metformina. Cambio medio de la línea basal (LOCF).

Intervención con metformina como terapia inicial. Un total de 1306 pacientes nunca antes tratados con diabetes tipo 2 participaron en este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo con duración de 24 semanas, para evaluar la eficacia y seguridad de **ONGLYZA®** como terapia de combinación inicial con metformina en pacientes con control glucémico inadecuado ($\geq 8\%$ a $\leq 12\%$) con dieta y ejercicio únicamente. Se requirió que los pacientes no hubieran recibido tratamiento previo para ser reclutados en este estudio. Los pacientes que cumplieron criterios de elegibilidad fueron reclutados con un período de inicio de 1 semana con círculo único, incluyendo placebo, dieta y ejercicio. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en los cuatro grupos de tratamiento: **ONGLYZA®** 5 mg + metformina 500 mg, saxagliptina 10 mg + metformina 500 mg, saxagliptina 10 mg + placebo o metformina 500 mg + placebo. **ONGLYZA®** fue dosificado una vez al día. Durante las semanas 1 a 5, en los grupos de **ONGLYZA®** 5 mg + saxagliptina 10 mg más metformina, y en el grupo de metformina sola, metformina se titulada en forma ascendente con base en los niveles de FPG con incrementos de 5 mg/día según lo tolerado hasta un máximo de 2000 mg/días. Los pacientes que fallaron en alcanzar las metas glucémicas específicas durante el estudio fueron tratados con terapia de rescate con pioglitazona adicionada a la terapia recibida. La terapia inicial con la combinación **ONGLYZA®** 5 mg más metformina proporcionó mejoría significativa en A_{1c}, FPG y PPG en comparación con metformina sola (Tabla 6). Se observaron reducciones en A_{1c} (Figura 5) y en la FPG.

Alrededor del 30% de los pacientes que alcanzaron A_{1c} < 7% (no obstante el valor basal) fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento con **ONGLYZA®** 5 mg más metformina, en comparación con metformina sola. Se observaron reducciones significativas en el nivel de PPG a las 2 horas después de la prueba de tolerancia oral a glucosa en el grupo con **ONGLYZA®** 5 mg más metformina (1.38 mg/dL). En comparación con el grupo de metformina sola (1.97 mg/dL). También se observaron mejoras significativas en A_{1c}, FPG y PPG en el grupo de tratamiento con 5 mg **ONGLYZA®** más metformina, en comparación con el grupo de saxagliptina sola. La reducción de A_{1c} fue $\geq 2.5\%$ en el grupo de **ONGLYZA®** 5 mg más metformina versus $< 1.7\%$ en el grupo de saxagliptina 10 mg. Valores basales mayores de A_{1c} estuvieron asociados con un cambio promedio ajustado mayor desde el basal en A_{1c} en todos los grupos de tratamiento. Se observaron mejoras similares sobre los parámetros lipídicos en todos los grupos de tratamiento. Se observaron reducciones similares en el peso corporal en el grupo de tratamiento con 5 mg de **ONGLYZA®**.

THE FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION, U.S. DEPARTMENT OF JUSTICE

Parámetro Glucémicos en la Semana 24 en un Estudio Placebo-Controlado de ONGLYZA® en Combinación con Metformina como Terapia Inicial y Metformina Sola*	5 mg de ONGLYZA® + Metformina	Placebo + Metformina
A _{1c} (%)	N=306	N=313
Valor basal (media)	9.4	9.4
Cambio desde el valor basal (media ajustada ^a)	-2.5	-2.0
Diferencia del placebo (media ajustada ^a)	-0.5 ^b	
Intervalo de Confianza de 95%	(-0.7, -0.4)	
Porcentaje de pacientes que logran A _{1c} <7%	60% (185/307)	41% (129/314)
FPG (mg/dL)	N=315	N=320
Valor basal (media)	199	199
Cambio desde el valor basal (media ajustada ^a)	-60	-47
Diferencia del placebo (media ajustada ^a)	-13 ^b	
Intervalo de Confianza de 95%	(-19, -6)	
AUC de PPB a las 3 horas (mg x min/l)	N=142	N=135
Valor basal (media)	55531	57937
Cambio desde el valor basal (media ajustada ^a)	-21080	-15005
Diferencia del placebo (media ajustada ^a)	-6075 ^b	

Intervalo de Confianza de 95% (-8429, -3721)

* Población con intención de tratamiento utilizando la última observación.

‡ Media de mínimos cuadrados ajustada para el valor de línea

^a valor p <0.0001 en comparación a la metformina.

6. CONTRAINDICACIONES. **ONGLYZA®** está contraindicada en pacientes con una historia de cualquier reacción de hipersensibilidad seria a **ONGLYZA®**. **7. PRECAUCIONES GENERALES.** Uso en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda un ajuste de dosis únicamente en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa y en pacientes con Insuficiencia Renal Terminal (ERTD) que requiere hemodiálisis. La evaluación de la función renal es recomendada antes del inicio del tratamiento con **ONGLYZA®**, y posteriormente de una manera periódica (ver Dosis y vía de administración). **Uso con medicamentos que se sabe provocan hipoglicemia.** Se sabe que los agentes antihipercolesterol de la clase de la simvastatina provocan hipoglicemia. Por tanto, puede ser requerida una dosis menor de simvastatina para reducir el riesgo de hipoglicemia cuando se utiliza en combinación con **ONGLYZA®** (ver Reacciones secundarias y adversas). **Reacciones de hipersensibilidad.** **ONGLYZA®** no debe ser utilizada en pacientes que han tenido alguna reacción de hipersensibilidad seria a un inhibidor de DPP-4. **Uso pediátrico.** La seguridad y la efectividad de **ONGLYZA®** en pacientes pediátricos y adolescentes menores de 18 años no ha sido todavía establecida, por lo que no se recomienda. **Usos geriátricos.** Del número total de sujetos ($n=148$) en seis estudios doble ciego, controlados, sobre la seguridad y eficacia clínica de **ONGLYZA®**, 634 (15.3%) pacientes tenían una edad de 65 años o más, de los cuales 59 (1.4%) pacientes tenían 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre los sujetos de 65 años y más y los sujetos más jóvenes. Aunque esta experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y más jóvenes, no puede descartarse una sensibilidad mayor de algunos individuos mayores. Saxagliptina y su metabolito principal son eliminados en parte por el riñón. Debido a que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis en los sujetos de edad avanzada con base en la función renal (ver Dosis y vía de administración). **Efectos sobre la habilidad para conducir y para usar maquinaria.** No se han realizado estudios sobre los efectos en la habilidad para conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, cuando se conducen y se operan máquinas se debe tener en cuenta que se ha reportado vértigo con saxagliptina. **8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.** No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta en humanos, **ONGLYZA®** debe ser utilizada durante el embarazo únicamente si es claramente necesario, valorando riesgo-beneficio. Saxagliptina cruce la placenta hacia el feto después de la administración en ratas preñadas. Saxagliptina es secretada en la leche de mujeres lactantes. **No se sabe si saxagliptina es secretada en la leche humana.** Debido a que muchos fármacos son secretados en la leche humana se debe tener precaución cuando **ONGLYZA®** sea administrada a una mujer que está lactando. **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.** **Eficacia clínica.** Existieron 4148 pacientes con diabetes tipo 2 distribuidos aleatoriamente, incluyendo 3021 pacientes tratados con **ONGLYZA®**, en seis estudios de seguridad y eficacia clínica controlados, con doble ciego, realizados para evaluar los efectos de **ONGLYZA®** sobre el control glucémico. En un análisis especificado previamente, acumulado de los dos estudios de monoterapia, el estudio de adición a metformina, el estudio de adición a TZD y el estudio de adición a glibenclamida, la incidencia total de los eventos adversos en pacientes tratados con 5 mg de **ONGLYZA®** fue similar al de placebo. Las reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con **ONGLYZA®** se muestran en la Tabla 6. Las reacciones adversas son enlistadas por clase de órganos del sistema y por la frecuencia absoluta. Las frecuencias son definidas como muy común ($>1/10$), común ($<1/100$, $>1/10$), no común ($<1/1000$), raro ($<1/10,000$, $<1/1000$) o muy raro ($<1/10,000$).

Tabla 6: Reacciones Adversas por Sistemas a partir de un Análisis Combinado de Cinco Estudios Clínicos de ONGLYZA® Controlados con Placebo

Infecciones e Infestaciones	
Infección del tracto respiratorio superior	Común
Infección del tracto urinario	Común
Sinusitis	Común
Gastroenteritis	Común
Trastornos gastrointestinales	
Vómito	Común
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Común

Reacciones adversas asociadas con ONGLYZA® y terapia concomitante. En el estudio de adición a glibenclamida (glibenclamida) no fue común la incidencia de hipoglicemia confirmada (definida como síntomas de hipoglucemia aacompañada por un glucosa capilar ≤ 50 mg/dL) para los grupos de 5 mg de ONGLYZA® (0.8%) y placebo (0.7%). La diferencia no fue estadísticamente significativa. En los dos estudios de monoterapia, el estudio de adición a metformina y el estudio de adición a lizofenazonida (TZD), la incidencia de las reacciones adversas de hipoglucemia confirmada en pacientes tratados con 5 mg de ONGLYZA® fue similar al placebo. En el estudio de adición a TZD, la incidencia de edema periférico fue común y más alta para 5 mg de ONGLYZA® en comparación a placebo (8.1% en comparación a 4.3%). Todas las reacciones adversas reportadas de edema periférico fueron de intensidad leve a media y ninguna dio como resultado la discontinuación del fármaco de estudio. En un análisis acumulado de los dos estudios de monoterapia, el estudio de adición a metformina y el estudio de adición a SU, la incidencia general de las reacciones adversas de edema periférico observado en pacientes tratados con 5 mg de ONGLYZA® fue similar al placebo (1.7% en comparación a 2.4%).

En la terapia inicial en combinación de 5 mg de ONGLYZA® + metformina, la incidencia de náuseas/fartos fue común y más alta para ONGLYZA® más metformina (6.9%) en comparación a 10 mg de sazagliptina (4.2%) y metformina sola (4.0%). La incidencia de la cefalea fue común y más alta para 5 mg de ONGLYZA® más metformina (7.5%) en comparación a 10 mg de sazagliptina (6.3%) y metformina sola (5.2%). **10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO.** El metabolismo de sazagliptina es principalmente dependiente mediante el citocromo P450 2A6 (CYP3A45). En estudios *in vitro*, sazagliptina y su metabolito principal no inhibieron CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4, ni indujeron CYP1A2, 2B6, 2C9 y 3A4. Por tanto, no se espera que sazagliptina altere la depuración metabólica de los fármacos coadministrados que son metabolizados por estas enzimas. Sazagliptina tampoco es un inhibidor significativo de la P-glicoproteína (P-gp) ni tampoco un induktor de P-gp. La unión con proteínas de sazagliptina y de su metabolito principal, *in vivo*, en el suero humano, está por debajo de los niveles cuantificables. Por tanto, la unión a proteínas podría no tener una influencia significativa sobre la farmacocinética de sazagliptina o de otros fármacos. **Efecto de otros fármacos sobre sazagliptina.** En estudios realizados en sujetos sanos, como se describe más adelante, la farmacocinética de sazagliptina, y su metabolito principal a la exposición a los componentes activos totales de sazagliptina (original + metabolito), no fueron significativamente alterados por metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, simvastatina, diltiazem, ketoconazol, omeprazol, hidróxido de aluminio + hidróxido de magnesio + simeticona en combinación, o famotidina. **Metformina:** la coadministración de una dosis única de sazagliptina (100 mg) y metformina (1000 mg), un sustituto de HCT-1 y HCT-2, no alteró la C_{max} de sazagliptina en 21%; no obstante, el AUC de sazagliptina permaneció sin cambio. Por tanto, no se esperan interacciones significativas de ONGLYZA® con otro sustituto de HCT-1 y HCT-2. **Glicenazonida:** la coadministración de una dosis única de sazagliptina (10 mg) y glicenazonida (5 mg), un sustituto de CYP2C9, incrementó la C_{max} de sazagliptina en 14%; sin embargo, el AUC de sazagliptina permaneció sin cambio. Por tanto, no se esperan interacciones significativas de ONGLYZA® con otros sustitutos de CYP2C9. **Pioglitazona:** la coadministración de varias dosis una vez al día de sazagliptina (10 mg) y pioglitazona (45 mg), un sustituto de CYP2C8 (mayor) y CYP3A4 (menor), no alteró la farmacocinética de sazagliptina. Por tanto, no se esperan interacciones significativas de ONGLYZA® con otros sustitutos de CYP2C8. **Digoxina:** la coadministración de varias dosis una vez al día de sazagliptina (10 mg) y digoxina (0.25 mg), un sustituto de P-gp, no alteró la farmacocinética de sazagliptina. Por tanto, no se esperan interacciones significativas de ONGLYZA® con otros sustitutos de P-gp. **Simvastatina:** la coadministración de las varias dosis una vez al día de sazagliptina (10 mg) y simvastatina (40 mg), un sustituto de CYP3A45, incrementó la C_{max} de sazagliptina en un 21%; sin embargo, el AUC de sazagliptina permaneció sin cambio. Por tanto, no se esperan interacciones significativas de ONGLYZA® con otros sustitutos de CYP3A45. **Diltiazem:** la coadministración de una dosis única de sazagliptina (10 mg) y diltiazem (formulación de acción prolongada de 360 mg en la fase estable), un inhibidor moderado de CYP3A45, incrementó la C_{max} para sazagliptina en 63% y el AUC para los componentes activos totales de sazagliptina en un 13%. Por tanto, no se esperan interacciones significativas de ONGLYZA® con otros inhibidores moderados de CYP3A45. **Ketoconazol:** la coadministración de una dosis única de sazagliptina (100 mg) y ketoconazol (200 mg) durante 12 horas en fase estable, un inhibidor potente de CYP3A45 y P-gp, incrementó la C_{max} para sazagliptina en un 52% y el AUC para los componentes activos totales de sazagliptina en un 13%. Por tanto, no se esperan interacciones significativas de ONGLYZA® con otros inhibidores potentes de CYP3A45 y de P-gp. **Inductores de CYP3A45:** los efectos de los inductores de CYP3A45 sobre la farmacocinética de sazagliptina no han sido estudiados. Sin embargo, la coadministración de sazagliptina y los inductores de CYP3A45 tales como carbamazepina, dextrometorfán, fenobarbital, fenitoína y rifampina pueden dar como resultado disminución de las concentraciones plasmáticas de sazagliptina e incrementos en la concentración de su metabolito principal. **Omeprazol:** la coadministración de varias dosis una vez al día de sazagliptina (10 mg) y omeprazol (40 mg), un sustituto de CYP2C19 y un induktor de MRP-3, no alteró la farmacocinética de sazagliptina. Por tanto, no se esperan interacciones significativas de ONGLYZA® con otros inductores de CYP2C19 o de MRP-3. **Hidróxido de aluminio y hidróxido de magnesio + simeticona:** la coadministración de una dosis única de sazagliptina (10 mg) y hidróxido de magnesio (2400 mg) y simeticona (240 mg) disminuyó la C_{max} de sazagliptina en un 25%; sin embargo, el AUC de sazagliptina permaneció sin cambio. Por tanto, ONGLYZA® no inhibe de manera significativa el metabolismo mediado por CYP2C19 o de MRP-3. **Digoxina:** la administración de una dosis única de sazagliptina (10 mg) y digoxina (0.25 mg), un sustituto de P-gp, no alteró la farmacocinética de sazagliptina. Por tanto, ONGLYZA® no es un inhibidor o induktor del transporte mediado por P-gp. **Simvastatina:** la coadministración de varias dosis una vez al día de sazagliptina (10 mg) y simvastatina (40 mg), un sustituto de CYP3A45, no alteró la farmacocinética de simvastatina. Por tanto, ONGLYZA® no es un inhibidor o induktor del metabolismo mediado por CYP3A45. **Diltiazem:** la coadministración de varias dosis una vez al día de sazagliptina (10 mg) y diltiazem (360 mg en la fase estable), un inhibidor moderado de CYP3A45, incrementó la C_{max} en plasma de pioglitazona en un 14%; sin embargo, el AUC de pioglitazona permaneció sin cambio. Por tanto, ONGLYZA® no inhibe de manera significativa el metabolismo mediado por CYP3A45 y P-gp. **Otras interacciones:** los efectos del baquismo, la edad, los productos heredales y el uso de alcohol sobre la farmacocinética de los inhibidores potentes de CYP3A45 y P-gp. **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO.** Entre estudios clínicos, la incidencia de los eventos adversos de laboratorio fue similar en pacientes tratados con 5 mg de ONGLYZA® comparada con la de los pacientes tratados con placebo. Fue observada una pequeña disminución en la cuenta absoluta de linfocitos. No se observó efecto basal de la cuenta absoluta de linfocitos en el grupo de placebo. **12. PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.** Carcinogenicidad, mutagenesis, alteraciones en la fertilidad. Se realizaron estudios de carcinogenicidad de dos años en ratones y ratas a dosis altas de 20, 250 y 600 mg/kg/día y 25, 150 y 300 mg/kg/día, respectivamente. Sazagliptina no indujo tumores en ratones o ratas a dosis más altas evaluadas. Las ratas fueron evaluadas en períodos aproximadamente 2000 celulomacrotílico comparado a placebo, en un análisis combinado de cinco estudios clínicos controlados con placebo. Los promedios de cuentas absolutas de linfocitos permanecieron estables y dentro de los límites normales con una dosificación diaria de hasta 102 semanas de duración. Las disminuciones en la cuenta de linfocitos no se asociaron con reacciones adversas clínicamente relevantes. No se conoce la significancia clínica de esta disminución en la cuenta de linfocitos en comparación al placebo. **13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.** Dosis recomendada. Monoterapia y terapia de combinación adicional. El uso recomendado de ONGLYZA® es 5 mg una vez al día como monoterapia o como terapia de combinación adicional. Se recomienda tomar 5 mg de ONGLYZA® más 500 mg de metformina una vez al día. Los pacientes con control glucémico inadecuado en estos días iniciales deberían incrementar las dosis de metformina basándose en la recomendación del clínico. **Insuficiencia renal.** No se recomienda ningún ajuste de dosis para ONGLYZA® en pacientes con insuficiencia renal leve (deparcación de creatinina > 5 mg/ug/dia) con un nivel de creatinina en suero de < 1.7 mg/dL en hombres y < 1.5 mg/dL en mujeres). La dosis de ONGLYZA® es 2.5 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, o con insuficiencia Renal Terminal (ESRD) que requieren hemodiálisis (CrCl < 50 mL/minuto), que corresponde aproximadamente a los niveles de creatinina en suero de < 1.7 mg/dL en hombres y < 1.5 mg/dL en mujeres). ONGLYZA® puede ser administrada en los pacientes que reciben diálisis renal. Debido a que existe la necesidad de un ajuste de dosis única basado en la función renal, se recomienda la evaluación de la función renal antes del inicio de ONGLYZA® y periódicamente después de esto. La depuración de creatinina puede ser estimada a partir de creatinina en suero utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault (ver Precauciones Generales). **Insuficiencia hepática.** No se recomienda ningún ajuste de dosis para ONGLYZA® en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa. **Pediatrico y adolescente.** Se requiere ningún ajuste para ONGLYZA® con base únicamente en la edad. Debe a que los pacientes de edad avanzada tienen función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis en estos sujetos, con base en la función renal (ver Precauciones Generales). **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIS/ON INGESTA ACCIDENTAL.** ONGLYZA® oralmente administrada, una vez al día, ha mostrado ser segura y bien tolerada, sin efecto clínicamente significativo sobre el intervalo de QTc o el ritmo cardíaco a dosis de hasta 400 mg/día durante por dos semanas (80 veces la dosis recomendada humana de 5 mg/día). En el caso de una sobredosis, el tratamiento de apoyo apropiado debe ser iniciado según estándar dictado por el estudio clínico del paciente. Sazagliptina y su metabolito principal son eliminados mediante hemodialisis (23% de la dosis en cuatro horas).

15. PRESENTACIONES. Caja con 28 tabletas de 2.5 mg. **16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO.** Conservarse a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **17. LETYENAS DE PROTECCION.** Su envase requiere receta médica. No se debe dejar al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. No se usa durante el embarazo, lactancia, ni menores de 18 años. **18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.** Bristol-Myers Squibb de México, S. de R.L. de C.V. Calzada de Santa Ursula Coapa, 100 Col. Lomas de Chapultepec, C.P. 11960, Ciudad de México, D.F.

Onglyza® es la Ayuda Extra que su paciente requiere para alcanzar un óptimo control glucémico¹⁻³

- Reduce significativamente los 3 parámetros de control glucémico: HbA_{1C}, FPG, PPG¹⁻³
- Eficaz en combinación con metformina, sulfonilureas y TZD¹⁻³
- Efecto neutral en el peso corporal, además de baja frecuencia de hipoglucemias¹
- 24 horas de control glucémico¹

5 mg 1 vez
al día¹



14 y 28 tabletas



REFERENCIAS:

1. Onglyza®, Información para Prescribir, BMS, 2009.
2. Jadzinsky M., Pfützner A., et al., Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial, Diabetes, Obesity and Metabolism, 2009; 11: 611-622.
3. DeFronzo R.A., Nissa M.N., et al., Eficacia y Seguridad de Saxagliptina cuando se agrega al Tratamiento con Metformina en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Controlada Inadecuadamente con Metformina sola, Diabetes Care, 2009; 32(9): 1649-1656.
4. International Diabetes Federation, Guidelines for Management of Postmeal Glucose, 2007.
5. Estudios clínicos relevantes: EL UKPDS, Sección del profesional, Diabetes, Acceso electrónico en: http://www.iqb.es/d_mellitus/medico/eclinicos/uk01.htm
6. Patel S.D., Deshpande S.S., Pathak Y.K., Rajesh V., Saxagliptin: a molecule for treatment of type II diabetes mellitus, The Clinical Researcher, The Official Publication of the Clinical Research Board, 2009; 1(2), Acceso electrónico en: <http://crboard.org/Publication/TCR-Dec-09.pdf#page=7>

onglyza®
(saxagliptina) 5 mg tabletas

Ayuda Extra

No. de Registro:	Clave Interna:	No. Aviso:
22IM2009SSA	ONG120810-34	103300203A3310