



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

# Onglyza

Comprimidos revestidos

2,5mg e 5mg

## **ONGLYZA®**

saxagliptina

### **APRESENTAÇÕES**

ONGLYZA (saxagliptina) é apresentado na forma de:

Comprimidos revestidos com 2,5 mg de saxagliptina em embalagem com 28 comprimidos.

Comprimidos revestidos com 5 mg de saxagliptina em embalagens com 14 e 28 comprimidos.

### **USO ORAL**

### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de ONGLYZA 2,5 mg contém 2,79 mg de cloridrato de saxagliptina (anidra) equivalente a 2,5 mg de saxagliptina.

Cada comprimido revestido de ONGLYZA 5 mg contém 5,58 mg de cloridrato de saxagliptina (anidra) equivalente a 5 mg de saxagliptina.

Ingredientes inativos: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, polietilenoglicol, dióxido de titânio, talco e óxidos de ferro.

### **INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

**Monoterapia:** ONGLYZA é indicado como adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

**Terapia combinada:**

**Combinação em adição:** ONGLYZA é indicado em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 para melhorar o controle glicêmico em combinação com metformina, uma tiazolinediona (TZD), uma sulfonilureia (SU), ou insulina (com ou sem metformina) quando estes agentes isoladamente, com dieta e exercício, não proporcionarem controle glicêmico adequado.

ONGLYZA é indicado em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 para melhorar o controle glicêmico em combinação tripla com metformina mais uma sulfonilureia quando estes dois agentes, com dieta e exercício, não proporcionarem controle glicêmico adequado.

**Combinação inicial:** ONGLYZA é indicado para uso em terapia combinada inicial com metformina, como um adjuvante à dieta e exercício, para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, quando a terapia dupla de saxagliptina e metformina for apropriada.

**Importantes limitações de uso**

ONGLYZA não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética, pois pode não ser eficaz nesses casos.

ONGLYZA não foi estudado em pacientes com um histórico de pancreatite. Não é conhecido se pacientes com um histórico de pancreatite, apresentam maior risco para o desenvolvimento de pancreatite enquanto utilizam ONGLYZA (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA****Melhora no controle da glicemia**

ONGLYZA foi estudado como monoterapia e em combinação com metformina, glibenclamida e tiazolidinedionas (pioglitazona e rosiglitazona) e insulina.

Um total de 4148 pacientes com diabetes tipo 2 foi randomizado em seis estudos duplo-cegos conduzidos para avaliar a segurança e a eficácia glicêmica de ONGLYZA. Um total de 3021 indivíduos desses estudos foi tratado com ONGLYZA. Nestes estudos, a média de idade dos pacientes foi de 54 anos e, 71% dos pacientes eram brancos, 16% eram asiáticos, 4% eram negros e 9% eram de outros grupos raciais. Um adicional de 423 pacientes, incluindo 315 que receberam ONGLYZA, participou de um estudo placebo-controlado, variando a dose de 6 a 12 semanas de duração.

Nestes seis estudos duplo-cegos, ONGLYZA foi avaliado em doses de 2,5 mg e 5 mg uma vez ao dia. Em três desses estudos também foi avaliada a dose única de 10 mg ao dia. A dose diária de 10 mg de saxagliptina não forneceu maior eficácia do que a dose diária de 5 mg. O tratamento com ONGLYZA produziu em todas as doses melhora clinicamente relevante e estatisticamente significativa na hemoglobina A1c (A1C), na glicemia de jejum (GJ), e na glicemia pós-prandial (GPP), GPP de 2 horas do teste de tolerância glicêmica oral (TTGO), comparado ao grupo controle.

Redução em A1c foi observada através dos subgrupos que incluíram o gênero, a idade, a raça e o índice de massa corporal (IMC) basal.

ONGLYZA não foi associado a grandes alterações no peso ou índice de lipídeos no plasma no jejum quando comparado ao placebo.

ONGLYZA foi avaliado em quatro estudos adicionais em pacientes com diabetes tipo 2: um estudo ativo-controlado comparando terapia combinada com ONGLYZA versus glipizida em 858 pacientes inadequadamente controlados com metformina isolada, um estudo placebo-controlado com insulina em 455 pacientes inadequadamente controlados com insulina isolada ou com insulina em combinação com metformina, um estudo controlado comparando ONGLYZA a placebo em 257 pacientes inadequadamente controlados com metformina mais uma sulfonilureia e um estudo placebo-controlado em 170 pacientes com controle glicêmico inadequado e insuficiência renal leve, moderada ou doença renal em estágio terminal (ESRD, sigla em inglês).

### **Melhora no controle da glicemia - Monoterapia<sup>1,2</sup>**

Um total de 766 pacientes com diabetes tipo 2, virgens de tratamento e inadequadamente controlados com dieta e exercícios ( $A1c \geq 7\%$  a  $\leq 10\%$ ) participou de dois estudos duplo-cegos, controlados com placebo de 24 semanas de duração para avaliar a eficácia e a segurança da monoterapia com ONGLYZA.

No primeiro estudo, depois de um estudo único-cego de 2 semanas, de dieta, exercício e um período inicial com placebo, os 401 pacientes foram randomizados para os grupos de ONGLYZA 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg ou placebo. Os pacientes que não conseguiram cumprir metas glicêmicas específicas durante o estudo foram tratados com a terapia de resgate com metformina, adicionada ao grupo placebo ou ao grupo ONGLYZA. A eficácia foi avaliada na última medição antes da terapia de resgate para os pacientes que precisaram desta. A titulação de dose de ONGLYZA não foi permitida neste estudo.

O tratamento com ONGLYZA 2,5 mg e 5 mg por dia, proporcionou melhora significativa na A1c, GJ, e GPP em comparação com o placebo (Tabela 1). A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento por falta de controle glicêmico ou que receberam terapia de resgate para obter a glicemia pré-especificada foi 16% no grupo ONGLYZA 2,5 mg, 20% no grupo ONGLYZA 5 mg e 26% no grupo placebo.

**Tabela 1: Parâmetros glicêmicos na 24ª semana, em um estudo controlado com placebo de monoterapia de ONGLYZA em pacientes com diabetes tipo 2\*.**

<b>Parâmetro de Eficácia</b>	<b>ONGLYZA 2,5 mg N= 102</b>	<b>ONGLYZA 5 mg N= 106</b>	<b>Placebo N= 95</b>
<b>Hemoglobina A1c (%)</b>	<b>N=100</b>	<b>N=103</b>	<b>N=92</b>
Valor basal (média)	7,9	8,0	7,9
Variação a partir do valor basal (média ajustada†)	-0,4	-0,5	0,2
Diferença em relação ao placebo (média ajustada†)	-0,6‡	-0,6‡	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-09, -0,3)	(-0,9, -0,4)	-
Porcentagem de pacientes com A1c <7%	35% (35/100)	38%§ (39/103)	24% (22/92)
<b>Glicemia plasmática de jejum (mg/dL)</b>	<b>N= 101</b>	<b>N=105</b>	<b>N=92</b>
Valor basal (média)	178	171	172
Variação a partir do valor basal (média ajustada†)	-15	-9	+6
Diferença em relação ao placebo (média ajustada†)	-21§	-15§	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-31, -10)	(-25, -4)	-
<b>Glicemia pós-prandial de 2 horas AUC (mg/dL)</b>	<b>N= 78</b>	<b>N= 84</b>	<b>N= 71</b>
Valor basal (média)	279	278	283
Variação a partir do valor basal (média ajustada†)	-45	-43	-6
Diferença em relação ao placebo (média ajustada†)	-39	-37§	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-61, -16)	(-59, -15)	-

\* População com intenção de tratar usando última observação no estudo ou última observação antes do tratamento de resgate com a metformina.

† Média dos mínimos quadrados do valor basal ajustado.

‡ p <0,0001 comparado ao placebo.

§ p =0,05 comparado ao placebo.

A significância não foi testada para GPP de 2 horas para a dose de 2,5 mg de ONGLYZA.

Um segundo estudo de 24 semanas de monoterapia foi realizado para avaliar uma escala de regimes posológicos de ONGLYZA. Os pacientes virgens de tratamento com diabetes inadequadamente controlada ( $\geq 7\% \leq 10\%$  de A1c) submeteram-se a um estudo único-cego de 2 semanas, de dieta e exercícios em um período inicial com placebo. Um total de 365 pacientes foram randomizados para receber as dosagens de 2,5 mg todas as manhãs, 5 mg todas as manhãs, 2,5 mg todas as manhãs com possibilidade de titulação de dose para 5 mg todas as manhãs, 5 mg todas as noites ou placebo. Pacientes que não obtiveram a glicemia desejada foram tratados com terapia de resgate com metformina adicionados ao placebo ou ONGLYZA, o número de pacientes randomizados por grupo de tratamento variou de 71 a 74.

O tratamento com ONGLYZA 5 mg a cada manhã ou 5 mg a cada noite forneceu melhora significativa em A1c em relação ao placebo (redução média placebo-coriigida de - 0,4% e -0,3%, respectivamente). O tratamento com ONGLYZA 2,5 mg a cada manhã também forneceu melhora significativa em A1c comparado ao placebo (redução média placebo-coriigida de - 0,4%).

### **Melhora no controle da glicemia - terapia combinada<sup>3,4,5,6,7,8</sup>**

#### **Terapia combinada em adição à metformina**

Um total de 743 pacientes com diabetes tipo 2 participou de estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de duração de 24 semanas, para avaliar a eficácia e segurança de ONGLYZA em combinação com metformina em pacientes com controle glicêmico inadequado ( $A1c \geq 7\%$  e  $\leq 10\%$ ) com metformina sozinha. Como critério de inclusão no estudo, foi exigido que os pacientes estivessem utilizando uma dose estável de metformina (1500 mg a 2550 mg diariamente) durante pelo menos 8 semanas.

Pacientes que atendiam aos critérios de elegibilidade foram incluídos em um período único-cego, de duas semanas, com dieta e exercício e, início com placebo durante o qual os pacientes receberam metformina na dose de pré-estudo deles, até 2500 mg diariamente. Após o período inicial, os pacientes elegíveis foram randomizados a 2,5 mg, 5 mg, ou 10 mg de ONGLYZA ou placebo, em adição à dose atual de metformina aberta. Pacientes que não obtiveram a glicemia desejada durante o estudo foram tratados com pioglitazona como terapia de resgate, adicionada às medicações do estudo. Titulações de dose de ONGLYZA e de metformina não foram permitidas neste estudo.

Em combinação com a metformina, ONGLYZA 2,5 mg e 5 mg promoveu melhora significativa em A1c, GJ, e GPP comparados com o grupo placebo mais metformina (Tabela 2). Alterações médias desde o início para A1c ao longo do tempo e na avaliação são mostrados na Figura 1. A proporção de pacientes que interrompeu o tratamento por falta de controle glicêmico, ou que foram tratados com terapia de resgate para atender os critérios glicêmicos pré-especificados foi de 15% para a dose de

ONGLYZA 2,5 mg adicionada à metformina, 13% para o grupo de ONGLYZA 5 mg adicionada à metformina, e 27% no grupo placebo adicionada à metformina.

**Tabela 2: Parâmetros glicêmicos na 24ª semana em um estudo placebo-controlado de ONGLYZA em adição à metformina\*.**

<b>Parâmetros de eficácia</b>	<b>ONGLYZA 2,5 mg + metformina N=192</b>	<b>ONGLYZA 5 mg + metformina N= 191</b>	<b>Placebo + metformina N= 179</b>
<b>Hemoglobina A1c (%)</b>	<b>N=186</b>	<b>N=186</b>	<b>N=175</b>
Valor basal (média)	8,1	8,1	8,1
Variação a partir do valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	-0,6	-0,7	+ 0,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>†</sup> )	-0,7 <sup>‡</sup>	-0,8 <sup>‡</sup>	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-0,9, -0,5)	(-1,0, -0,6)	-
Porcentagem de pacientes com A1c <7%	37% <sup>§</sup> (69/186)	44% <sup>‡</sup> (81/186)	17% (29/175)
<b>Glicemia plasmática de jejum (mg/dL)</b>	<b>N=188</b>	<b>N=187</b>	<b>N=176</b>
Valor basal (média)	174	179	175
Variação a partir do valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	-14	-22	1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>†</sup> )	-16 <sup>§</sup>	-23 <sup>‡</sup>	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-23, -9)	(-30, -16)	-
<b>Glicemia pós-prandial de 2 horas AUC (mg/dL)</b>	<b>N=155</b>	<b>N=155</b>	<b>N=135</b>
Valor basal (média)	294	296	295
Variação a partir do valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	-62	-58	-18
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>†</sup> )	-44 <sup>§</sup>	-40 <sup>‡</sup>	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-60, -27)	(-56, -24)	-

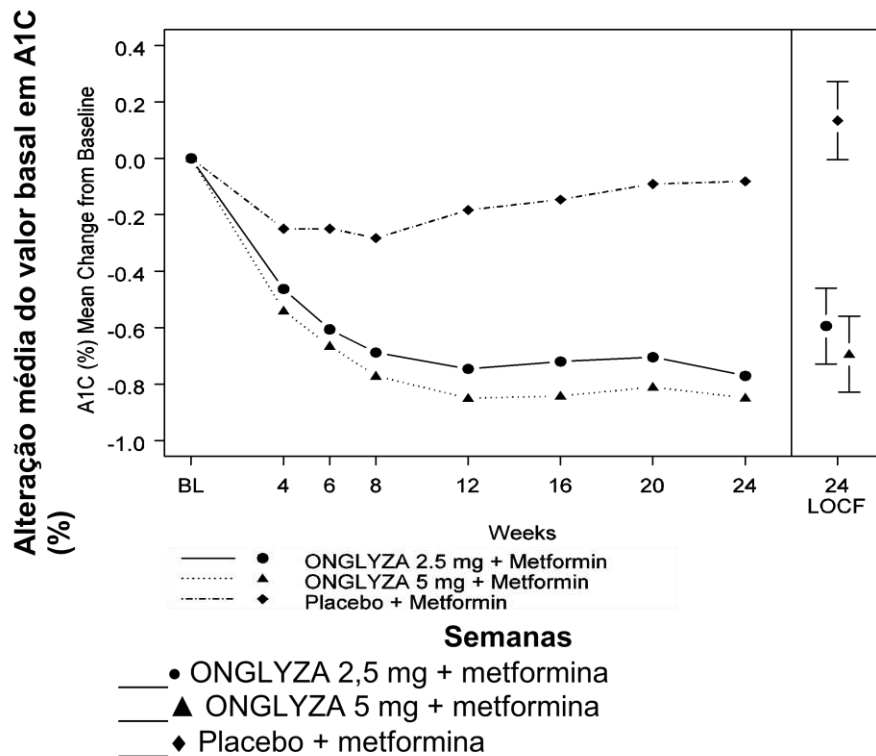
\* População com intenção de tratar usando última observação no estudo ou última observação antes do tratamento de resgate com pioglitazona.

<sup>†</sup> Média dos mínimos quadrados do valor basal ajustado.

<sup>‡</sup> p <0,0001 comparado ao placebo + metformina.

<sup>§</sup> p <0,05 comparado ao placebo + metformina.

**Figura 1- Alteração média do valor basal em A1c em um Estudo Placebo-controlado de ONGLYZA em adição à metformina\*.**



\*Incluídos pacientes com valor basal e de 24 semanas.

Os valores da 24ª semana incluem população com intenção de tratar usando última observação no estudo antes do tratamento de resgate com pioglitazona. Alteração média do valor basal é ajustada para o valor basal.

#### **Terapia combinada em adição a tiazolidinediona**

Um total de 565 pacientes com diabetes tipo 2 participou deste estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de duração de 24 semanas, para avaliar a eficácia e segurança de ONGLYZA em combinação com uma tiazolidinediona (TZD) em pacientes com controle glicêmico inadequado ( $A1c \geq 7\%$  a  $\leq 10.5\%$ ) com TZD sozinha. Foi exigido que os pacientes estivessem fazendo uso de uma dose estável de pioglitazona (30 mg-45 mg uma vez ao dia) ou rosiglitazona (4 mg uma vez ao dia ou 8 mg uma vez ao dia ou em duas doses divididas de 4 mg) durante pelo menos 12 semanas para, então serem incluídos neste estudo.



Pacientes que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos em um período único-cego, de duas semanas, com dieta e exercício e início com placebo, durante o qual os pacientes receberam TZD na dose de pré-estudo deles. Após o período inicial, os pacientes elegíveis foram randomizados para ONGLYZA 2,5 mg, 5 mg ou placebo, em adição à dose atual de TZD. Pacientes que não obtiveram a glicemia desejada durante o estudo foram tratados com metformina como terapia de resgate, adicionados ao placebo ou ONGLYZA mais TZD. Titulações de dose de ONGLYZA e de TZD não foram permitidas neste estudo. Uma mudança no regime terapêutico de TZD de rosiglitazona para pioglitazona com doses terapêuticas equivalentes e especificadas foram permitidas à discrição do investigador caso o mesmo acreditasse ser clinicamente apropriado.

Em adição à TZD, ONGLYZA 2,5 mg e 5 mg promoveu melhora significativa em A1c, GJ, e GPP comparados com o grupo placebo em adição à TZD (Tabela 3). A proporção de pacientes que descontinuaram por falta de controle glicêmico ou que receberam tratamento de resgate para atingir os critérios de glicemia pré-especificados foi de 10% para o grupo de ONGLYZA 2,5 mg em adição à TZD, 6% para o grupo de ONGLYZA 5 mg em adição à TZD e de 10% para o grupo placebo em adição à TZD.

**Tabela 3: Parâmetros glicêmicos na 24ª semana em um estudo placebo-controlado de ONGLYZA em adição à TZD.**

<b>Parâmetros de Eficácia</b>	<b>ONGLYZA 2,5 mg + TZD N=195</b>	<b>ONGLYZA 5 mg + TZD N=186</b>	<b>Placebo + TZD N=184</b>
<b>Hemoglobina A1c (%)</b>	<b>N=192</b>	<b>N=183</b>	<b>N=180</b>
Valor basal (média)	8,3	8,4	8,2
Variação a partir do valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	-0,7	-0,9	-0,3
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>†</sup> )	-0,4 <sup>§</sup>	-0,6 <sup>‡</sup>	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-0,6, -0,2)	(-0,8, -0,4)	-
Porcentagem de pacientes com A1c <7%	42% <sup>§</sup> (81/192)	42% <sup>§</sup> (77/184)	26% (46/180)
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>	<b>N=193</b>	<b>N=185</b>	<b>N=181</b>

Valor basal (média)	163	160	162
Variação a partir do valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	-14	-17	-3
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>†</sup> )	-12 <sup>§</sup>	-15 <sup>§</sup>	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-20, -3)	(-23, -6)	-
<b>Glicemia pós-prandial de 2 horas AUC (mg/dL)</b>	<b>N=156</b>	<b>N=134</b>	<b>N=127</b>
Valor de basal (média)	296	303	291
Variação a partir do valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	-55	-65	-15
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>†</sup> )	-40 <sup>§</sup>	-50 <sup>§</sup>	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-56, -24)	(-66, -34)	-

\* População com intenção de tratar usando última observação no estudo ou última observação antes do tratamento de resgate com metformina.

† Média dos mínimos quadrados do valor basal ajustado.

‡ p <0,0001 comparado ao placebo + TZD.

§ p <0,05 comparado ao placebo + TZD.

### Terapia combinada em adição à sulfonilureia

Um total de 768 pacientes com diabetes tipo 2 participou deste estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de duração de 24 semanas, para avaliar a eficácia e segurança de ONGLYZA em combinação com uma sulfonilureia (SU) em pacientes com controle glicêmico inadequado no recrutamento ( $A1c \geq 7,5\%$  a  $\leq 10\%$ ) com a dose submáxima de SU sozinha. Para inclusão no estudo, foi exigido que os pacientes estivessem fazendo uso de uma dose de SU por dois meses ou mais. Neste estudo, uma combinação em dose fixa de ONGLYZA e uma dose intermediária de SU foi comparada à titulação com uma maior dose de SU.

Pacientes que atendiam aos critérios de elegibilidade foram incluídos em um período único-cego, de quatro semanas, de dieta e exercício, e início com placebo durante o qual os pacientes receberam glibenclamida 7,5 mg uma vez ao dia. Após o período inicial, os pacientes elegíveis com  $A1c \geq 7\%$  a  $\leq 10\%$  foram randomizados para 2,5 mg ou 5 mg de ONGLYZA mais 7,5 mg de glibenclamida ou placebo mais 10 mg de dose total diária de glibenclamida. Pacientes que receberam placebo foram elegíveis para receberem glibenclamida em titulação de aumento de dose até uma dose diária total de 15 mg. Titulações de aumento de glibenclamida não foram permitidas para pacientes que receberam

ONGLYZA 2,5 mg ou 5 mg. A diminuição de dose de glibenclamida foi permitida em qualquer grupo de tratamento durante o período de 24 semanas do estudo caso houvesse hipoglicemia, conforme julgado pelo investigador. Aproximadamente 92% dos pacientes do grupo placebo mais glibenclamida tiveram a dose titulada para uma dose total diária de 15 mg durante as primeiras 4 semanas do período de estudo. Pacientes que não obtiveram as metas de glicemia específicas foram tratados com metformina de resgate, e adicionados à medicação do estudo já em andamento. A titulação de dose de ONGLYZA não foi permitida durante o estudo.

Em combinação com a glibenclamida, ONGLYZA 2,5 mg e 5 mg promoveram melhora significativa em A1c, GJ, e GPP quando comparados ao grupo placebo mais glibenclamida titulada (Tabela 4). A proporção de pacientes que descontinuaram por falta de controle glicêmico ou que receberam tratamento de resgate para atingir os critérios de glicemia pré-especificados foi de 18% no grupo de ONGLYZA 2,5 mg mais glibenclamida, 17% no grupo de ONGLYZA 5 mg mais glibenclamida e 30% no grupo placebo mais glibenclamida.

**Tabela 4: Parâmetros glicêmicos na 24<sup>a</sup> semana em um estudo placebo-controlado de ONGLYZA em combinação com glibenclamida.\***

<b>Parâmetros de Eficácia</b>	<b>ONGLYZA 2,5 mg + glibenclamida 7,5 mg N=248</b>	<b>ONGLYZA 5 mg + glibenclamida 7,5 mg N=253</b>	<b>Placebo + glibenclamida com titulação para aumento da dose N=267</b>
<b>Hemoglobina A1c (%)</b>	<b>N=246</b>	<b>N=250</b>	<b>N=264</b>
Valor basal (média)	8,4	8,5	8,4
Variação a partir do valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	-0,5	-0,6	+0,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>†</sup> )	-0,6 <sup>‡</sup>	-0,7 <sup>‡</sup>	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-0,8, -0,5)	(-0,9, -0,6)	-
Porcentagem de pacientes com A1c <7%	22% <sup>§</sup> (55/246)	23% <sup>§</sup> (57/250)	9% (24/264)
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>	<b>N=247</b>	<b>N=252</b>	<b>N=265</b>
Valor basal (média)	170	175	174
Variação a partir do valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	-7	-10	+1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>†</sup> )	-8 <sup>§</sup>	-10 <sup>§</sup>	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-14, -1)	(-17, -4)	-
<b>Glicemia pós-prandial de 2 horas AUC (mg/dL)</b>	<b>N=195</b>	<b>N=202</b>	<b>N=206</b>
Valor basal (média)	309	315	323
Variação a partir do valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	-31	-34	+8
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>†</sup> )	-38 <sup>§</sup>	-42 <sup>§</sup>	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-50, -27)	(-53, -31)	-

\* População com intenção de tratar usando última observação no estudo ou última observação antes do tratamento de resgate com metformina.

<sup>†</sup> Média dos mínimos quadrados do valor basal ajustado.

<sup>‡</sup> p <0,0001 comparado ao placebo + aumento de dose de glibenclamida.

§ p <0,05 comparado ao placebo + aumento de dose de glibenclamida.

### **Combinação com a metformina em pacientes virgens de tratamento**

Um total de 1306 pacientes virgens de tratamento com diabetes tipo 2 participou deste estudo randomizado, duplo-cego, ativo-controlado de duração de 24 semanas, para avaliar a eficácia e segurança de ONGLYZA em combinação com metformina em pacientes com controle glicêmico inadequado ( $A1c \geq 8\%$  a  $\leq 12\%$ ) com dieta e exercício apenas. Foi exigido que os pacientes fossem virgens de tratamento para então serem incluídos neste estudo.

Pacientes que atendiam aos critérios de elegibilidade foram incluídos em um período único-cego, de uma semana, com dieta e exercício e início com placebo. Os pacientes foram randomizados um dos quatro braços de tratamento: ONGLYZA 5 mg + metformina 500 mg, ONGLYZA 10 mg + metformina 500 mg, ONGLYZA 10 mg + placebo ou metformina 500 mg + placebo. ONGLYZA foi administrado uma vez ao dia. Nos 3 grupos de tratamento usando metformina, a metformina foi titulada semanalmente em incrementos de 500 mg por dia, quando tolerável, para um máximo de 2000 mg por dia, baseado no GJ. Pacientes que não obtiveram as metas de glicemia específicas foram tratados com pioglitazona como terapia de resgate adicional.

A administração concomitante de ONGLYZA 5 mg em combinação com a metformina promoveu melhora significativa em A1c, GJ, e GPP comparados com o grupo de placebo mais metformina (Tabela 5).

**Tabela 5: Parâmetros glicêmicos na 24ª semana em um estudo placebo controlado de ONGLYZA em combinação com metformina em pacientes virgens de tratamento.\***

<b>Parâmetros de Eficácia</b>	<b>ONGLYZA 5 mg + metformina N=320</b>	<b>Placebo + metformina N=328</b>
<b>Hemoglobina A1c (%)</b>	<b>N=306</b>	<b>N=313</b>
Valor basal (média)	9,4	9,4
Variação a partir do valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	-2,5	-2,0
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>†</sup> )	-0,5 <sup>‡</sup>	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-0,7, -0,4)	-
Porcentagem de pacientes com A1c <7%	60% <sup>§</sup> (185/307)	41% (129/314)
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>	<b>N=315</b>	<b>N=320</b>
Valor basal (média)	199	199
Variação a partir do valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	-60	-47
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>†</sup> )	-13 <sup>§</sup>	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-19, -6)	-
<b>glicemia pós-prandial de 2 horas AUC (mg/dL)</b>	<b>N=146</b>	<b>N=141</b>
Valor basal (média)	340	355
Variação a partir do valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	-138	-97
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>†</sup> )	-41 <sup>§</sup>	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-57, -25)	-

\* População com intenção de tratar usando última observação no estudo ou última observação levada adiante no estudo antes do tratamento de resgate com pioglitazona.

<sup>†</sup> Média dos mínimos quadrados do valor basal ajustado.

<sup>‡</sup> p <0,0001 comparado ao placebo + metformina.

<sup>§</sup> p <0,05 comparado ao placebo + metformina.

**Terapia combinada em adição à metformina versus terapia combinada em adição de glipizida à metformina**

Um total de 858 pacientes com diabetes tipo 2 participou do estudo ativo-controlado, de 52 semanas, randomizado, duplo-cego para avaliar a eficácia e segurança de ONGLYZA em combinação com metformina comparado com sulfonilureia em combinação com metformina em pacientes com controle glicêmico inadequado ( $A1c > 6,5\%$  e  $\leq 10\%$ ) apenas com metformina. Era necessário que os pacientes estivessem com dose estável de metformina (pelo menos 1500 mg/dia) por pelo menos 8 semanas para serem inscritos no presente estudo.

Os pacientes que atenderam aos critérios de elegibilidade iniciaram um período de preparação de duas semanas, mono-cego, sob dieta, exercício e placebo no qual receberam metformina (1500-3000 mg com base na dose pré-estudo) ao longo do estudo. Na sequência do período introdutório, os pacientes elegíveis foram randomizados para ONGLYZA 5 mg ou glipizida 5 mg associado às suas atuais doses prescritas de metformina. Pacientes no grupo de glipizida com metformina receberam titulação cega da dose de glipizida durante as primeiras 18 semanas do estudo até uma dose máxima de glipizida de 20 mg/dia. A titulação objetivou atingir o efeito ótimo ( $GJ < 110\text{mg/mL}$  ou a maior dose tolerada de glipizida. Cinquenta por cento (50%) dos pacientes tratados com glipizida foram titulados até a dose de 20 mg/dia; 21% dos pacientes tratados com glipizida tiveram uma dose final de glipizida de 5 mg ou menos. A dose média diária final de glipizida foi 15 mg.

Após 52 semanas de tratamento, ONGLYZA e glipizida resultaram em reduções médias semelhantes do valor basal de  $A1c$  quando adicionada à terapia com metformina (Tabela 6). Esta conclusão pode se limitar a pacientes com valores basais de  $A1c$  comparáveis aos do estudo (91% dos pacientes tinham valores basais de  $A1c < 9\%$ ).

De um peso corporal inicial médio de 89 kg, houve uma redução média estatisticamente significativa de 1,1 kg em pacientes tratados com ONGLYZA comparado a um ganho de peso médio de 1,1 kg em pacientes tratados com glipizida ( $p < 0,0001$ ).

**Tabela 6: Parâmetros glicêmicos na 52ª semana em um estudo ativo-controlado de ONGLYZA versus glipizida em combinação com metformina\***

<b>Parâmetro de Eficácia</b>	<b>ONGLYZA 5 mg + metformina N=428</b>	<b>Glipizida titulada + metformina N=430</b>
<b>Hemoglobina A1c (%)</b>	<b>N=423</b>	<b>N=423</b>
Valor basal (médio)	7,7	7,6
Variação a partir valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	-0,6	-0,7
Diferença em relação à glipizida + metformina (média ajustada <sup>†</sup> )	0,1	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-0,02, 0,2) <sup>‡</sup>	-
<b>Glicose plasmática de jejum (mg/dL)</b>	<b>N=420</b>	<b>N=420</b>
Valor basal (médio)	162	161
Variação a partir valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	-9	-16
Diferença em relação à glipizida + metformina (média ajustada <sup>†</sup> )	6	-
Intervalo de Confiança de 95%	(2, 11) <sup>§</sup>	-

\* Intenção de tratamento da população usando a última observação do estudo.

<sup>†</sup> Média dos mínimos quadrados ajustada para o valor basal

<sup>‡</sup> saxagliptina + metformina é considerada não-inferior a glipizida + metformina, devido ao limite superior deste intervalo de confiança ser menor que a margem de não-inferioridade pré-especificada de 0,35%.

<sup>§</sup> Significância não testada.

### **Extensão do estudo controlado de longo prazo**

Os pacientes que completaram o período inicial de 52 semanas do estudo foram elegíveis para entrar em uma extensão do estudo controlado de longo prazo de 52 semanas. Os pacientes mantiveram a mesma dose de 5 mg de ONGLYZA ou de glipizida na extensão de longo prazo. Na semana 104 alterações nos valores de A1c em relação ao valor basal foram de -0,4% para ONGLYZA 5 mg (N = 184) adicionada à metformina e -0,3% para a glipizida (N = 160) adicionada à metformina.

O tratamento com ONGLYZA 5 mg mais metformina resultou em uma menor proporção de pacientes com eventos hipoglicêmicos, 3,5% (24 eventos em 15 pacientes) versus 38,4% (896 eventos em 165 pacientes) para o tratamento com glipizida mais metformina. O tratamento com ONGLYZA 5 mg mais metformina resultou em uma redução no peso corpóreo médio em comparação com os valores basais (-1,5 kg), enquanto que o tratamento com glipizida mais



metformina resultou em um aumento no peso corpóreo médio em comparação com os valores basais (+ 1,3 kg) na semana 104. O perfil de segurança global de ONGLYZA 5 mg versus glipizida no período de tratamento a longo prazo foi consistente com o anteriormente observado no período de tratamento inicial de 52 semanas.

#### **Terapia combinada em adição à insulina (com ou sem metformina)**

Um total de 455 pacientes com diabetes tipo 2 participou deste estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, com 24 semanas de duração, para avaliar a eficácia e segurança de ONGLYZA em combinação com insulina em pacientes com glicemia inadequadamente controlada ( $A1c \geq 7,5$  e  $\leq 11\%$ ) com insulina isolada ( $N = 141$ ) ou com insulina em combinação com uma dose estável de metformina ( $N = 314$ ). Os pacientes deveriam estar com uma dose estável de insulina ( $\geq 30$  unidades a  $\leq 150$  unidades/dia) com variação  $\leq 20\%$  da dose diária total para  $\geq 8$  semanas antes do exame com ou sem metformina. Os pacientes estavam sob uso de insulina (basal) de ação intermediária ou longa, ou insulina pré-misturada. Pacientes usando insulinas de curta ação foram excluídos, a menos que a insulina de curta ação tenha sido administrada como parte de uma insulina pré-misturada.

Os pacientes que atenderam aos critérios de elegibilidade passaram por um período preliminar mono-cego, de 4 semanas, com dieta, exercícios e placebo, no qual receberam insulina (e metformina, se aplicável) na suas doses pré-estudo. Após esse período preliminar, os pacientes elegíveis foram randomizados com ONGLYZA 5 mg ou placebo, em adição à suas doses correntes de insulina (e metformina, se aplicável). Os pacientes mantiveram uma dose estável de insulina, quando possível. Os pacientes que não conseguiram atingir metas específicas para a glicemia ou que tiveram aumento superior a 20% de sua dose de insulina foram resgatados e posteriormente mudaram para um regime de insulina dose-flexível. Titulações de doses de ONGLYZA e metformina (se aplicável) não foram autorizadas neste estudo.

ONGLYZA 5 mg em adição com insulina, com ou sem metformina, proporcionou melhora significativa na A1c e GPP em comparação com placebo em adição a insulina, com ou sem metformina (Tabela 7). Reduções semelhantes em A1c versus placebo foram alcançadas para pacientes usando ONGLYZA 5 mg em adição com insulina isolada e ONGLYZA 5 mg em adição com insulina em combinação com metformina (-0,4% e -0,4%, respectivamente). A proporção de pacientes descontinuados por falta de controle glicêmico, ou que foram resgatados, foi de 23% no grupo com ONGLYZA 5 mg em adição a insulina e 32% no grupo com placebo em adição a insulina.

**Tabela 7: Parâmetros glicêmicos na 24ª semana, em um estudo placebo-controlado de ONGLYZA como terapia combinada em adição a insulina.\***

<b>Parâmetro de Eficácia</b>	<b>ONGLYZA 5 mg + insulina (± metformina) N= 304</b>	<b>Placebo + insulina (± metformina) N= 151</b>
<b>Hemoglobina A1c (%)</b>	<b>N=103</b>	<b>N=92</b>
Valor basal (média)	8,7	8,7
Variação a partir do valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	-0,7	-0,3
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>†</sup> )	-0,4 <sup>‡</sup>	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-0,6, -0,2)	-
Porcentagem de pacientes com A1c <7%	17% <sup>§</sup> (52/300)	7% (10/149)
<b>Glicemia pós-prandial de 2 horas (mg/dL)</b>	<b>N=262</b>	<b>N=129</b>
Valor basal (média)	251	255
Variação a partir do valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	-27	-4
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>†</sup> )	-23 <sup>¶</sup>	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-37, -9)	-
<b>Glicemia plasmática de jejum (mg/dL)</b>	<b>N=300</b>	<b>N=149</b>
Valor basal (média)	173	173
Variação a partir do valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	-10	-6
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>†</sup> )	-4 <sup>#</sup>	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-13, 5)	-
<b>Dose diária total média de insulina (unidade)</b>	<b>N=299</b>	<b>N=151</b>
Valor basal (média)	53	55
Variação a partir do valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	2	5
Diferença em relação ao placebo (média	-3 <sup>§</sup>	-

ajustada <sup>†</sup> )		
Intervalo de Confiança de 95%	(-6, -1)	-

\* População com intenção de tratar usando última observação no estudo ou última observação antes do tratamento de resgate com insulina, para pacientes precisando de resgate.

<sup>†</sup> Média dos mínimos quadrados do valor basal ajustado e uso de metformina no valor basal.

<sup>‡</sup>  $p < 0,0001$  comparado ao placebo + insulina.

<sup>§</sup> Significância não testada.

<sup>¶</sup>  $p < 0,05$  comparado ao placebo + insulina.

<sup>#</sup> Não relevante estatisticamente.

### Extensão do estudo controlado de longo prazo

Os pacientes que completaram todas as visitas durante o período do estudo inicial de 24 semanas foram elegíveis para entrar em uma extensão de estudo controlado de longo prazo. Os pacientes que receberam ONGLYZA no período inicial de 24 semanas de estudo mantiveram a mesma dose de na extensão de longo prazo, mas os pacientes que completaram o período de estudo de 24 semanas com uma dose de insulina estável tiveram seu tratamento alterado para um regime de dose de insulina flexível para o período extensão. Todas as análises de eficácia foram baseadas em dados independentemente da dose de insulina. O tratamento com ONGLYZA 5 mg em adição à insulina com ou sem metformina foi associado com uma redução maior na A1c do que o placebo em adição à insulina com ou sem metformina, e o efeito em relação ao placebo foi sustentado até a semana 52. A alteração de A1c para ONGLYZA 5 mg mais insulina (N = 244) em comparação com placebo mais insulina (N = 124) foi de -0,4% na semana 52.

### Terapia combinada de adição com metformina mais sulfonilureia

Um total de 257 pacientes com diabetes tipo 2 participou deste estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, para avaliar a eficácia e a segurança de ONGLYZA em combinação com metformina mais uma sulfonilureia em pacientes com controle glicêmico inadequado ( $HbA1c \geq 7\%$  e  $\leq 10\%$ ). Os pacientes estavam em uma dose estável combinada de metformina de liberação prolongada ou de liberação imediata (na dose máxima tolerada, com a dose mínima para a inclusão no estudo sendo 1500 mg) e sulfonilureia (na dose máxima tolerada, com a dose mínima para a inclusão no estudo sendo  $\geq 50\%$  da dose máxima recomendada) durante pelo menos oito semanas antes do recrutamento.

Os pacientes que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos em um período de recrutamento de 2 semanas para permitir a avaliação dos critérios de inclusão/exclusão. Após o período de recrutamento de 2 semanas, os pacientes elegíveis foram randomizados para ONGLYZA duplo-cego (5 mg uma vez ao dia) ou placebo duplo-cego durante 24 semanas. Durante o período de 24 semanas em tratamento duplo cego, os pacientes estavam recebendo metformina e sulfonilureia com a mesma dose constante verificada durante o recrutamento. A dose de sulfonilureia poderia ser diminuída uma vez no caso de um evento hipoglicêmico grave ou eventos hipoglicêmicos recorrentes não graves. Na ausência de hipoglicemia, foi proibida a titulação (aumento ou diminuição) da medicação em estudo durante o período de tratamento.

ONGLYZA, em combinação com metformina mais uma sulfonilureia, proporcionou melhora significativa na A1c e GPP em comparação ao placebo em combinação com metformina mais uma sulfonilureia (Tabela 8).

**Tabela 8: Parâmetros glicêmicos na semana 24 em um estudo de ONGLYZA controlado com placebo como terapia combinada de adição com metformina mais sulfonilureia\*.**

<b>Parâmetro de Eficácia</b>	<b>ONGLYZA 5 mg + metformina mais sulfonilureia N=129</b>	<b>Placebo + metformina mais sulfonilureia N=128</b>
<b>Hemoglobina A1c (%)</b>	<b>N=127</b>	<b>N=127</b>
Valor basal (média)	8,4	8,2
Variação a partir do valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	-0,7	-0,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>†</sup> )	-0,7 <sup>‡</sup>	
Intervalo de Confiança de 95%	(-0,9, -0,5)	
Porcentagem de pacientes que atingiram A1c < 7%	31% <sup>§</sup> (39/127)	9% (12/127)
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>	<b>N=121</b>	<b>N=123</b>

Valor basal (média)	162	155
Variação a partir do valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	-5	3
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>†</sup> )	-8 <sup>¶</sup>	
Intervalo de Confiança de 95%	(-17, 1)	
<b>Glicemia pós-prandial de 2 horas (mg/dL)</b>	<b>N=115</b>	<b>N=113</b>
Valor basal (média)	268	262
Variação a partir do valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	-12	5
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>†</sup> )	-17 <sup>#</sup>	
Intervalo de Confiança de 95%	(-32, -2)	

\* População com intenção de tratar usando última observação antes da interrupção do tratamento.

† Média dos mínimos quadrados do valor basal ajustado.

‡ p < 0,0001 comparado ao placebo + metformina mais sulfonilureia.

§ Significância não testada.

¶ Não relevante estatisticamente.

# Valor de p < 0,05 comparado ao placebo + metformina mais sulfonilureia.

### Insuficiência Renal

Um total de 170 pacientes participou de um estudo de 12 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo conduzido para avaliar a eficácia e segurança de ONGLYZA 2,5 mg uma vez ao dia em comparação com placebo em pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal moderada (n=90) ou grave (n=41), ou doença renal em estágio terminal (n=39). Neste estudo, 98% dos pacientes estavam em uso de medicamentos antidiabéticos de fundo (75% faziam uso de insulina e 31% faziam uso de medicamentos antidiabéticos orais, a maioria sulfonilureias).

Após 12 semanas de tratamento, ONGLYZA 2,5 mg melhorou significativamente a A1c comparado ao placebo (Tabela 9). No subgrupo de pacientes com doença renal em estágio terminal (ESRD), ONGLYZA e placebo resultaram em reduções comparáveis em A1c dos valores basais na semana 12. Este resultado é inconclusivo, pois o estudo não foi devidamente desenhado para demonstrar a eficácia em subgrupos específicos de insuficiência renal.

Após 12 semanas de tratamento, a alteração média na glicose plasmática de jejum (GJ) foi de -12 mg/dL com ONGLYZA 2,5 mg e -13 mg/dL com placebo. Comparado com placebo, a alteração média na GJ com ONGLYZA foi de -12 mg/dL no subgrupo de pacientes com insuficiência renal moderada, -4 mg/dL no subgrupo de pacientes com insuficiência renal grave, e +44 mg/dL no subgrupo de pacientes com doença renal em estágio terminal. Estes resultados são inconclusivos, pois o estudo não foi adequadamente desenhado para demonstrar a eficácia dentro de subgrupos específicos de insuficiência renal.

**Tabela 9: A1c na 12ª semana em um estudo placebo-controlado de ONGLYZA em pacientes com insuficiência renal\***

Parâmetro de Eficácia	ONGLYZA 2,5 mg N=85	Placebo N=85
<b>Hemoglobina A1c (%)</b>	<b>N=81</b>	<b>N=83</b>
Valor basal (médio)	8,4	8,1
Variação a partir valor basal (média ajustada <sup>†</sup> )	-0,9	-0,4
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>†</sup> )	0,4 <sup>‡</sup>	-
Intervalo de Confiança de 95%	(-0,7;0,1)	-

\* Intenção de tratamento da população usando a última observação do estudo.

<sup>†</sup> Média dos mínimos quadrados ajustada para o valor basal

<sup>‡</sup> Valor de  $p < 0.01$  comparado com placebo.

#### **Extensão de estudo de longo prazo controlado**

Os pacientes que completaram o período inicial de 12 semanas do estudo foram elegíveis a participar de uma extensão de longo prazo do estudo controlado, por 40 semanas. Pacientes que receberam saxagliptina no período inicial de 12 semanas de estudo mantiveram a mesma dose de saxagliptina na extensão de longo prazo. A maioria dos indivíduos (76%) em ambos os grupos de tratamento recebendo insulina ou outros medicamentos anti-hiperglicêmicos não teve nenhuma mudança na dose ou no tipo de medicação durante o período de tratamento de 52 semanas. Para os indivíduos que tiveram uma mudança significativa no tipo e dose de insulina (mais de  $\pm 20\%$ ) ou antidiabéticos de uso oral, os dados de eficácia foram posteriormente excluídos da análise.

O tratamento com saxagliptina 2,5 mg proporcionou uma melhora sustentada em A1c versus placebo (redução média do valor basal na 52ª semana, de -1,4% para o grupo de saxagliptina e -0,5% para o grupo do placebo).

O perfil de segurança da saxagliptina no período de tratamento a longo prazo foi consistente com o previamente observado na experiência clínica e o observado no período de tratamento de curta duração (12 semanas) deste estudo.

### **Segurança cardiovascular** <sup>9,10,11</sup>

No estudo para avaliação da saxagliptina em desfechos vasculares registrados em pacientes com diabetes mellitus-trombólise no infarto do miocárdio (SAVOR), o efeito de ONGLYZA (saxagliptina) na ocorrência de eventos de doença cardiovascular (DCV) grave foi avaliado em 16492 pacientes adultos com diabetes tipo 2 que tinham DCV estabelecida ou múltiplos fatores de risco para doença vascular, incluindo pacientes com insuficiência renal moderada ou grave. Os pacientes com > 40 anos de idade, diagnosticados com diabetes tipo 2, com A1c > 6,5% e ainda com DCV estabelecida ou múltiplos fatores de risco cardiovasculares foram selecionados.

Os pacientes foram randomizados para placebo (n=8212) ou saxagliptina (5mg ou 2,5mg para pacientes com insuficiência renal moderada ou grave) uma vez ao dia (n=8280). A randomização para o grupo saxagliptina e placebo foi estratificada por risco CV com 3533 pacientes (21,4%) com fatores de risco CV somente e 12959 pacientes (78,6%) com DCV estabelecida e por insuficiência renal, incluindo 13.916 indivíduos (84,4%) com função renal normal ou insuficiência renal leve, 2240 indivíduos (13,6%) com insuficiência renal moderada e 336 indivíduos (2,0%) com insuficiência renal grave. Os pacientes com DCV estabelecida foram definidos pelo histórico de doença cardíaca isquêmica, doença vascular periférica ou acidente vascular cerebral isquêmico. Os pacientes com fatores de risco CV somente tinham a idade como fator de risco CV (homens  $\geq$  55 anos e mulheres  $\geq$  60 anos) adicionado de pelo menos um dos fatores de risco adicional, dislipidemia, hipertensão ou tabagismo.

As características demográficas e basais dos indivíduos foram balanceadas entre os grupos saxagliptina e placebo. A população do estudo era 67% masculina e 33% feminina com idade média randomizada de 65 anos de idade. De 16492 pacientes randomizados, 8561 (52%) tinham 65 anos de idade ou mais e 2330 (14%) tinham 75 anos de idade ou mais.

Todos os indivíduos do estudo tinham DM2 em média por 12 anos (mediana = 10,3) e o nível médio da A1c de 8,0 % (mediana = 7,6%). Do total, 25% dos indivíduos tinham níveis basais de A1c < 7%. Os indivíduos foram acompanhados por um período médio de 2 anos (mediana = 2,0).

O uso concomitante de medicação foi similar para os dois grupos de tratamento. Em geral, o uso de medicamentos para diabetes foi consistente com a prática de tratamento local e o programa clínico da saxagliptina (metformina 69%, insulina 41%, sulfonilureia 40% e TZDs 6%). O uso de medicamentos para DCV também foi consistente com a prática de tratamento local (inibidor ECA ou BRAs 79%, estatinas 78%, ácido acetilsalicílico 75%, betabloqueador 62% e medicamentos antiplaquetários excluindo ácido acetilsalicílico 24%).

Aproximadamente 6% dos indivíduos foram tratados somente com dieta e exercício como tratamento basal. A administração de medicação concomitante foi gerenciada ao longo do estudo pelas diretrizes de controle glicêmico alvo e redução do risco cardiovascular para minimizar as diferenças entre os dois grupos de tratamento, particularmente para o controle da glicemia.

O desfecho primário de segurança e eficácia foi um desfecho composto, consistindo do tempo para primeira ocorrência de qualquer um dos eventos adversos CV graves (MACE, sigla em inglês): morte CV, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular isquêmico cerebral não fatal.

O objetivo primário de segurança do estudo foi estabelecer que o limite superior do IC bi-caudal de 95% para a razão do risco estimado, comparando a incidência do desfecho composto por morte CV, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral isquêmico não fatal, observado no grupo saxagliptina daquele observado no grupo placebo foi < 1,3.

O objetivo primário de eficácia foi determinar, como avaliação de superioridade, se o tratamento com a saxagliptina comparado ao placebo, quando adicionado à terapia basal atual, resultou em redução significativa no desfecho de eficácia primário MACE.

O primeiro desfecho secundário de eficácia foi um desfecho composto que consistia do tempo para primeira ocorrência de MACE adicionado de hospitalização por insuficiência cardíaca, angina pectoris instável ou revascularização coronária (MACE adicional). O próximo desfecho secundário de eficácia foi determinar se o tratamento com saxagliptina comparado ao placebo, quando adicionado à terapia basal, em indivíduos com DM2 deveria resultar em redução da mortalidade por todas as causas.

A segurança cardiovascular da saxagliptina foi avaliada no estudo SAVOR, o qual estabeleceu que a saxagliptina não aumenta o risco cardiovascular (morte CV, infarto do miocárdio não fatal ou



acidente vascular cerebral isquêmico não fatal) em pacientes com DM2 comparada ao placebo quando adicionados à terapia basal atual (HR 1.00; 95% IC: 0,89, 1,12;  $P < 0.001$  para não inferioridade).

O desfecho de eficácia primário não demonstrou diferença estatisticamente significativa em eventos adversos coronários graves para a saxagliptina comparada ao placebo, quando adicionado à terapia basal atual em pacientes com DM2.

**Tabela 10: Desfecho primário e secundário de eficácia por grupo de tratamento no estudo SAVOR \***

Desfecho de eficácia	ONGLYZA (N=8280)		Placebo (N=8212)		Taxa de risco relativo (95% de IC) †
	Indivíduos com eventos N(%)	Taxa evento por 100 pacientes-ano	Indivíduos com eventos N(%)	Taxa evento por 100 pacientes-ano	
Desfecho primário composto: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) <sup>‡,§</sup>
Desfecho secundário composto: MACE adicional	1059 (12,8)	6,72	1034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) <sup>¶</sup>
Todas as causas de mortalidade	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) <sup>¶</sup>

\* **Intenção de tratamento da população**

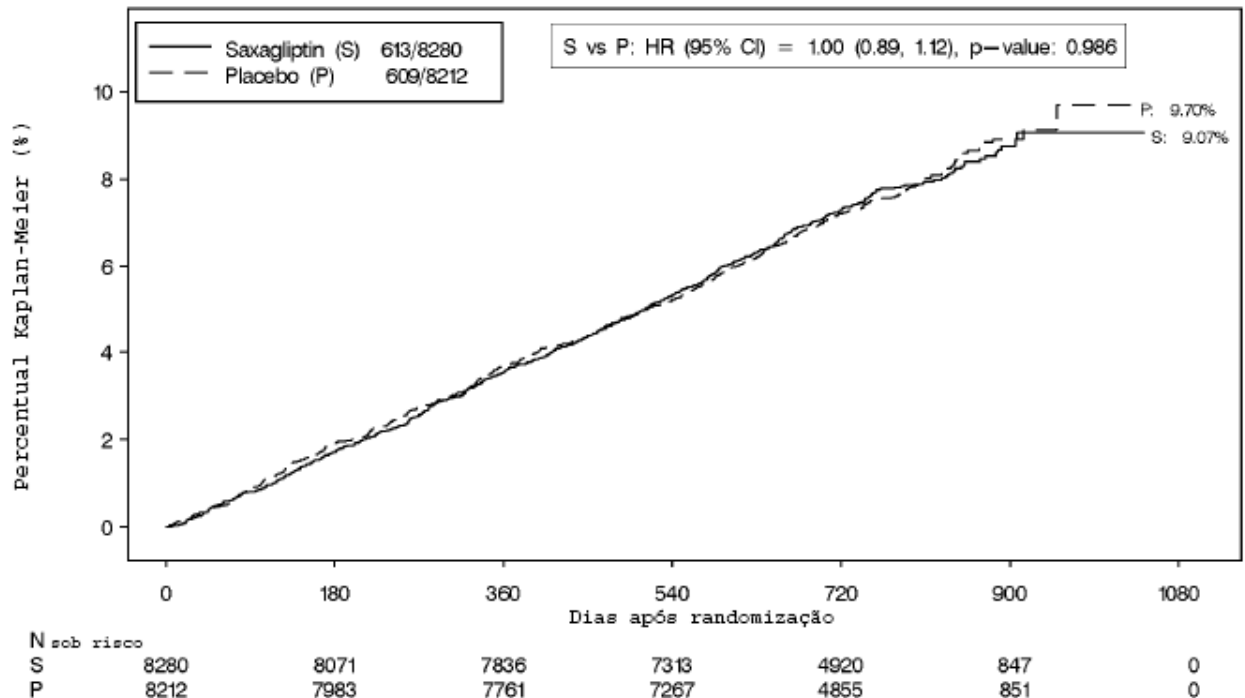
† **Taxa de risco relativo ajustada para categoria de função renal basal e categoria de risco DCV basal.**

‡ **Valor de  $P < 0,001$  para não inferioridade (baseado em Taxa de risco relativo  $< 1,3$ ) comparado ao placebo.**

§ **Valor de  $P = 0,99$  para superioridade (baseado em Taxa de risco relativo  $< 1,0$ ) comparado ao placebo.**

¶ **Significância não testada.**

**Figura 2: Percentual cumulativo de tempo para o primeiro evento cardiovascular para o desfecho primário composto\***



\* População avaliada por intenção de tratar

Os eventos acumulados de forma consistente ao longo do tempo e a taxa de eventos para ONGLYZA e placebo não tiveram divergência significativa ao longo do tempo.

Um componente do desfecho secundário de eficácia composto, hospitalização por insuficiência cardíaca, ocorreu numa taxa maior no grupo saxagliptina (3,5%), comparado ao grupo placebo (2,8%) com significância estatística nominal (ex.: sem ajuste para teste de múltiplos desfechos) favorecendo placebo [HR = 1.27; (95% de IC 1.07, 1.51); P = 0.007]. Os fatores clinicamente relevantes preditivos de risco relativo aumentado no tratamento com a saxagliptina não puderam ser definitivamente identificados. Os indivíduos com alto risco de hospitalização por insuficiência cardíaca, independente do tratamento designado, puderam ser identificados pelos fatores de risco conhecidos para insuficiência cardíaca como histórico de insuficiência cardíaca ou comprometimento da função renal basal. Entretanto, os indivíduos tratados com saxagliptina com histórico de insuficiência cardíaca ou função renal basal comprometida não tiveram risco relativo aumentado comparado ao placebo para os desfechos de eficácia compostos primários e secundários ou todas as causas de mortalidade.

Não foi observado aumento no risco para o desfecho primário de eficácia entre saxagliptina e placebo em nenhum dos subgrupos: DCV, fatores de risco múltiplos para DCV, insuficiência renal leve, moderada ou

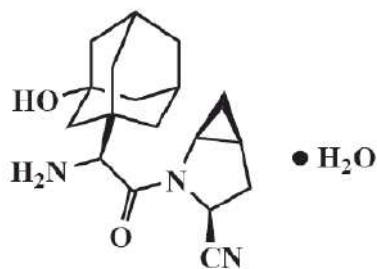
grave, idade, gênero, raça, região, duração da diabetes tipo 2, histórico de insuficiência cardíaca, A1c basal, razão albumina/creatinina, medicação antidiabética basal ou uso de estatina, ácido acetilsalicílico, inibidores ECA, BRAs, beta-bloqueadores ou medicamentos antiplaquetários.

Apesar do gerenciamento ativo de terapias antidiabéticas concomitantes em ambos os braços do estudo, níveis médios de A1c foram mais baixos no grupo saxagliptina comparado ao grupo placebo no ano 1 (7.6% versus 7.9%, diferença de -0.35% [95% de IC: -0.38, -0.31]) e no ano 2 (7.6% versus 7.9%, diferença de -0.30% [95% de IC: -0.34, -0.26]). A proporção de indivíduos com A1c<7% no grupo saxagliptina comparado ao placebo foi de 38% versus 27% no ano 1 e 38% versus 29 % no ano 2.

A saxagliptina resultou em menor necessidade de início novos tratamentos ou aumento da terapia antidiabética oral atual ou insulina quando comparada ao placebo. A melhora na A1c e a proporção de indivíduos que alcançaram a A1c alvo entre os indivíduos tratados com saxagliptina foi observada, apesar da baixa taxa de ajuste para aumento da medicação ou início de novo medicamento antidiabéticos ou insulina quando comparada ao placebo.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ONGLYZA (saxagliptina) é um inibidor ativo por via oral da enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4). A saxagliptina monoidratada é descrita quimicamente como: (1*S*,3*S*,5*S*)-2-[(2*S*)-2-amino-2-(3-hidroxitriciclo [3.3.1.<sup>13,7</sup>] dec-1-il) acetil]-2-azabicyclo [3.1.0] hexano-3-carbonitrila monohidratada ou (1*S*,3*S*,5*S*)-2-[(2*S*)-2-amino-2-(3-hidroxi-1-adamantan-1-il)acetil]-2-azabicyclo [3.1.0] hexano-3-carbonitrila hidratada. A fórmula empírica é C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>O e o peso molecular é 333,43. A fórmula estrutural é:



A saxagliptina monoidratada é um pó cristalino branco a amarelo claro ou marrom claro, não higroscópico. É pouco solúvel em água à temperatura de 24°C ± 3°C, altamente solúvel em acetato de etila e solúvel em metanol, etanol, álcool isopropílico, acetonitrila, acetona e polietilenoglicol 400 (PEG 400).

## Mecanismo de ação

Em resposta a uma refeição, maior concentração dos hormônios incretínicos como os peptídeos-1 semelhantes ao glucagon (GLP-1) e os polipeptídeos insulínотrópicos dependentes de glicose (GIP) são liberados pelo intestino na corrente sanguínea. Esses hormônios causam a liberação de insulina das células pancreáticas beta de modo glicose-dependente, mas são inativados pelas enzimas DPP-4 dentro de minutos. Além disso, o GLP-1 também diminui a secreção de glucagon pelas células pancreáticas alfa reduzindo a produção hepática de glicose. Em pacientes com diabetes tipo 2, as concentrações de GLP-1 são reduzidas, mas a resposta da insulina ao GLP-1 é preservada. A saxagliptina é um inibidor competitivo da DPP-4 que diminui a inativação dos hormônios incretínicos, aumentando a concentração destes na circulação sanguínea e reduzindo a concentração de glicose em jejum e pós-prandial de modo glicose-dependente em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

## Propriedades Farmacodinâmicas

### Melhora do controle da glicemia

Nos pacientes com diabetes do tipo 2, a administração de ONGLYZA levou a inibição da atividade da enzima DPP-4 durante um período de 24 horas. Após uma carga oral de glicose ou uma refeição, esta inibição da DPP-4 resultou em um aumento de 2 a 3 vezes os níveis de circulação dos ativos GLP1 e GIP, diminuiu as concentrações de glucagon e aumentou a secreção de insulina glicose-dependente das células beta pancreáticas. O aumento da insulina e a diminuição do glucagon foram associados a uma menor concentração de glicose em jejum e reduziram a excursão da glicose na sequência de uma carga oral de glicose ou uma refeição.

O tratamento com saxagliptina 5 mg e metformina de liberação prolongada administrados uma vez por dia com a refeição da noite por 4 semanas promoveu reduções significativas na concentração média de glicose durante o intervalo de 24 horas (definido como área sob a curva de glicose ao longo de 24 horas dividido por 24 horas), quando comparado com o placebo + metformina de liberação prolongada (redução média corrigida por placebo de -16,8 mg/dL,  $p = 0,0001$ ), com melhora consistente nos valores de glicemia medidos ao longo do intervalo posológico de 24 horas (Figuras 2 e 3). Reduções significativas na glicose pós-prandial de 2 horas e média de glicemia de jejum de 2 dias foram observadas (redução média corrigida por placebo de -35,4 mg/dL,  $p = 0,0010$  e -15,3 mg/dL,  $p = 0,0002$ , respectivamente).

Figura 3 – Perfil de Glicose de 24 horas – Valor basal

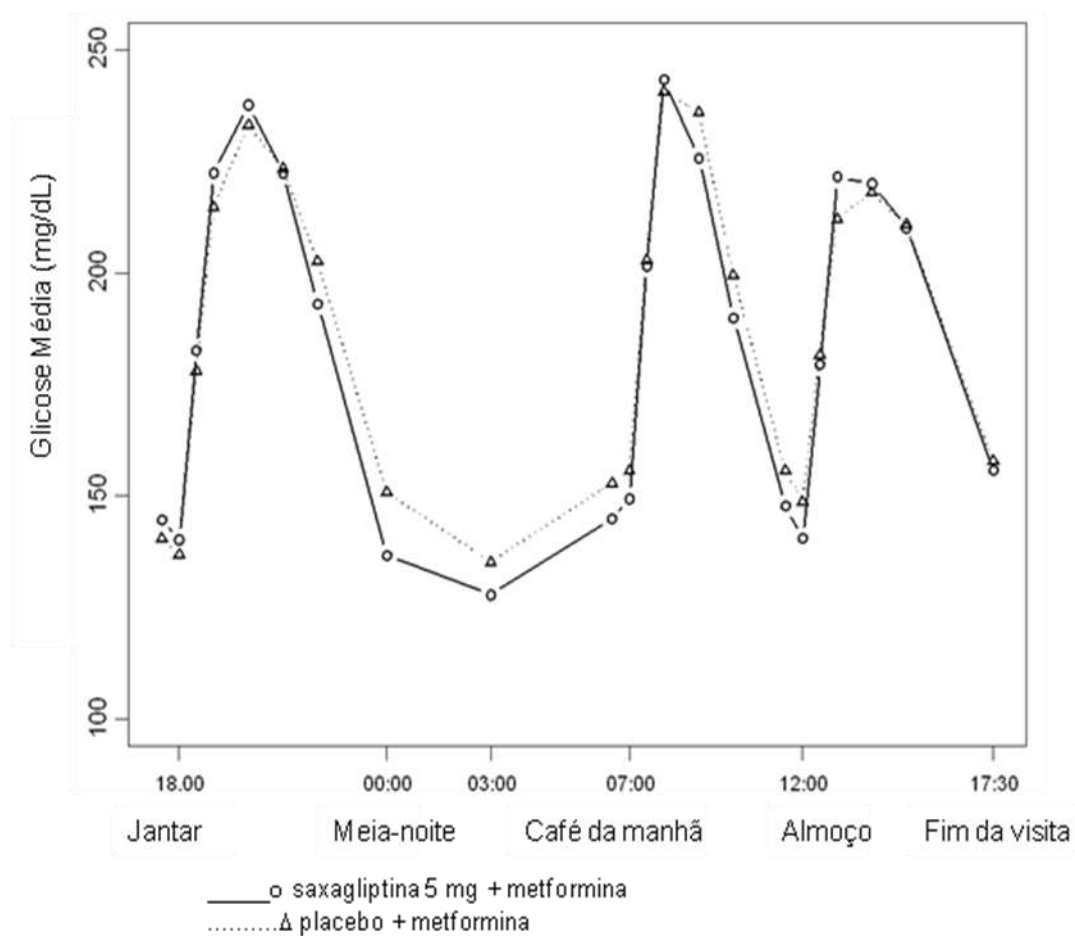
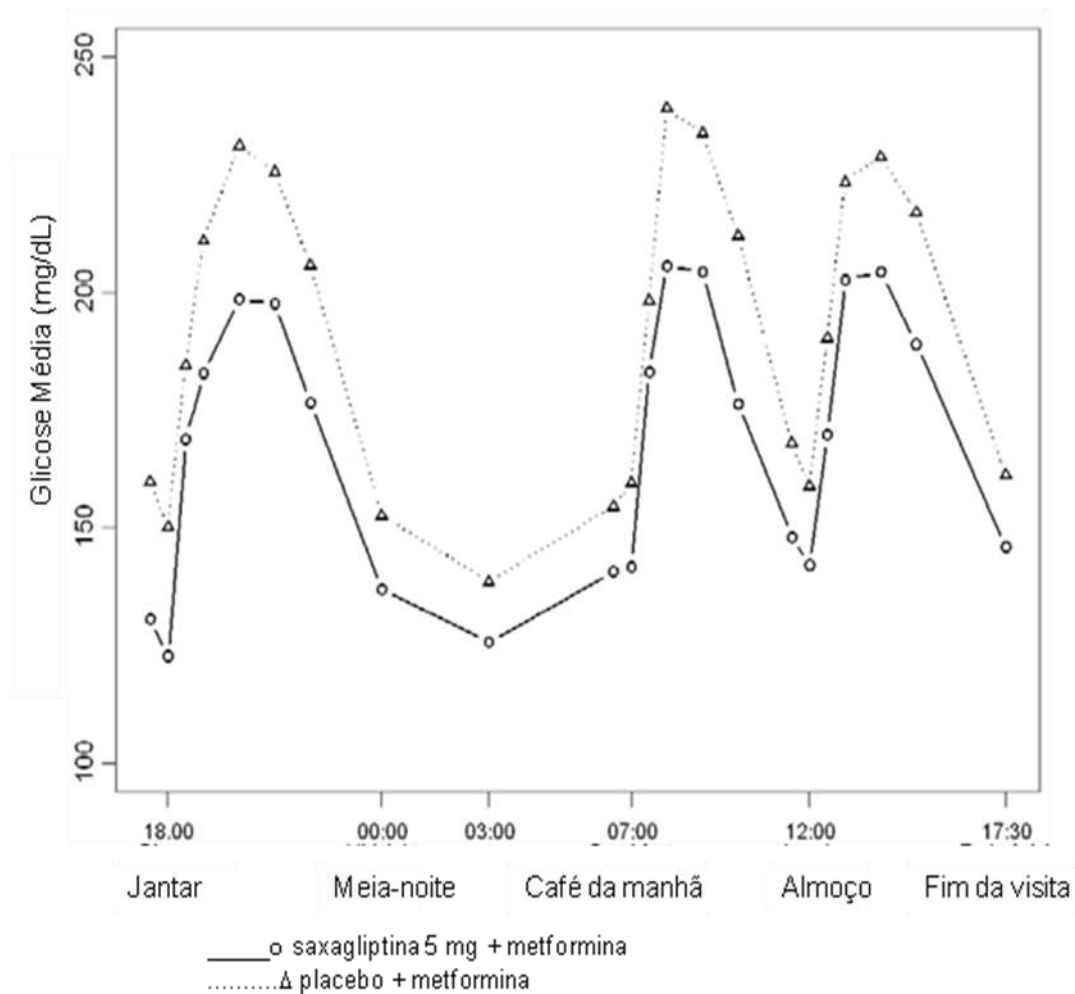


Figura 4 – Perfil de Glicose de 24 horas – 4ª Semana



### Eletrofisiologia cardíaca

Em um ensaio randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, cruzado de 4 braços, com comparador de ativo usando moxifloxacino em 40 indivíduos saudáveis ONGLYZA não foi associado com prolongamento clinicamente significativo do intervalo QTc ou frequência cardíaca em doses de até 40 mg (8 vezes a máxima dose recomendada para humanos - MDRH).

### Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética da saxagliptina e de seu metabólito ativo, 5-hidroxi-saxagliptina, foram similares em indivíduos saudáveis e em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Os valores de concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) e área sob a curva (AUC) da saxagliptina e de seu metabólito ativo aumentaram proporcionalmente no intervalo de dose de 2,5 mg a 400 mg. Após uma dose oral única de 5 mg de saxagliptina em indivíduos saudáveis, os valores de ASC plasmático médio para a

saxagliptina e o seu metabólito ativo foram 78 ng·h/mL e 214 ng·h/mL, respectivamente. Os valores plasmáticos correspondentes de  $C_{\max}$  foram 24 ng/mL e 47 ng/mL, respectivamente. A variação média (CV%) para a AUC e  $C_{\max}$  para ambos, saxagliptina e seu metabólito ativo, foi inferior a 25%. Nenhum acúmulo apreciável foi observado da saxagliptina e de seu metabólito ativo com repetidas doses únicas diárias em qualquer nível de dose. Nenhuma dependência de dose e de tempo foi observada no *clearance* da saxagliptina e de seu metabólito ativo durante 14 dias, administrando doses diárias de saxagliptina que variaram entre 2,5 mg e 400 mg.

### **Absorção**

O tempo médio para a concentração máxima ( $T_{\max}$ ) após a administração de uma dose oral de 5 mg uma vez ao dia foi de 2 horas para saxagliptina e 4 horas para o seu metabólito ativo. A quantidade de saxagliptina absorvida após uma dose oral é de pelo menos 75%. A alimentação teve efeitos relativamente modestos na farmacocinética da saxagliptina em pacientes saudáveis. A administração com uma refeição rica em gorduras resultou em um aumento no  $T_{\max}$  da saxagliptina de aproximadamente 20 minutos em relação ao jejum. Houve um aumento de 27% na AUC da saxagliptina quando administrada com uma refeição, em comparação com condições de jejum. Essas alterações foram consideradas sem significância clínica. ONGLYZA pode ser administrado com ou sem alimentos.

### **Distribuição**

A ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* da saxagliptina e do seu metabólito ativo no soro humano está abaixo dos níveis mensuráveis. Por isso, não é esperado que se altere a disposição da saxagliptina com mudanças nos níveis de proteínas sanguíneas em vários estados da doença (por exemplo, insuficiência renal ou hepática).

### **Metabolismo**

O metabolismo da saxagliptina é mediado, principalmente, pelos citocromos P450 3A4/5 (CYP3A4/5). O metabólito ativo da saxagliptina também é inibidor da DPP4, apresentando a metade da potência da saxagliptina. Portanto, fortes inibidores e indutores dos CYP3A4/5 alterarão a farmacocinética da saxagliptina e de seu metabólito ativo.

## Excreção

A saxagliptina é eliminada por via renal e hepática. Após uma dose única de 50 mg de  $^{14}\text{C}$ -saxagliptina, 24%, 36% e 75% da dose foram excretadas na urina como saxagliptina, seu metabólito ativo e radioatividade total, respectivamente. A média da *clearance* renal da saxagliptina ( $\sim 230$  mL/min) foi maior do que a velocidade média estimada de filtração glomerular ( $\sim 120$  mL/min), sugerindo alguma excreção renal ativa. Um total de 22% da radioatividade administrada foi recuperada nas fezes, o qual representa a fração da dose da saxagliptina excretada pela bile e/ou do fármaco não absorvido no trato gastrointestinal. Após uma dose oral única de ONGLYZA 5 mg a indivíduos saudáveis, a meia-vida plasmática terminal média ( $t_{1/2}$ ) para saxagliptina e seu metabólito ativo foi de 2,5 e 3,1 horas, respectivamente.

## Populações especiais

### - Insuficiência Renal

Um estudo de dose única, de caráter aberto, foi conduzido para avaliar a farmacocinética da saxagliptina (10 mg/dose) em indivíduos portadores de vários níveis de insuficiência renal crônica (N=8 por grupo) comparados com indivíduos com função renal normal. O estudo incluiu pacientes com insuficiência renal classificada conforme o *clearance* de creatinina: leve ( $> 50$  a  $\leq 80$  mL/min), moderado ( $30$  a  $\leq 50$  mL/min), e grave ( $< 30$  mL/min), assim como pacientes com insuficiência renal terminal em hemodiálise. O *clearance* de creatinina foi estimado da creatinina sérica baseada na fórmula Cockcroft-Gault:

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

O nível de comprometimento renal não afetou os valores de  $C_{\text{max}}$  de saxagliptina ou de seu metabólito ativo. Em indivíduos com insuficiência renal leve o valor de AUC de saxagliptina e de seu metabólito ativo ficou entre 20% e 70% maior, respectivamente, do que os valores de AUC em indivíduos com função renal normal. Como o aumento dessa magnitude não demonstrou relevância clínica não é necessário realizar ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve. Em indivíduos com insuficiência renal moderada ou grave, os valores de AUC de saxagliptina e de seu metabólito ativo foram entre 2,1- e 4,5-vezes maior, respectivamente, que os valores AUC em pacientes com função renal normal. A dose recomendada é de 2,5 mg em pacientes com insuficiência renal moderada ou



grave, assim como em indivíduos com insuficiência renal terminal que requeiram hemodiálise. A saxagliptina é removida pela hemodiálise.

#### **- Insuficiência hepática**

Após administração de dose única de 10 mg de saxagliptina em indivíduos com insuficiência hepática (classificados por Child-Pugh em classes A, B e C), os valores médios de  $C_{max}$  e AUC de saxagliptina foram de até 8% a 77% maiores, respectivamente, quando comparados a controles sadios. Os valores de  $C_{max}$  e AUC correspondentes de seu metabólito ativo foram de 59% a 33% menores, respectivamente, quando comparados ao grupo controle de voluntários sadios. Essas diferenças não foram consideradas clinicamente significativas. Não é necessário realizar ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.

#### **- Índice de massa corporal**

Nenhum ajuste de dose é recomendado baseado no índice de massa corporal (IMC). IMC não foi identificado como variável significativa no *clearance* aparente da saxagliptina ou do seu metabólito ativo em uma análise farmacocinética populacional.

#### **- Idosos**

Não há recomendação de ajuste de dose baseado apenas na idade. Indivíduos idosos (65 – 80 anos) obtiveram valores geométricos 23% e 59% maiores de  $C_{max}$  e AUC médias, respectivamente, para saxagliptina do que em indivíduos jovens (18-40 anos). As diferenças observadas na farmacocinética do metabólito ativo da saxagliptina entre indivíduos idosos e jovens normalmente refletiu as diferenças ocorridas na farmacocinética da saxagliptina. A diferença entre a farmacocinética da saxagliptina e de seu metabólito ativo em indivíduos jovens e idosos provavelmente é decorrente de fatores múltiplos incluindo declínio da função renal e da capacidade metabólica conforme aumenta a idade. A idade não foi identificada como uma variante significativa no *clearance* aparente da saxagliptina ou do seu metabólito ativo em uma análise farmacocinética populacional.

#### **- Uso pediátrico**

Estudos caracterizando a farmacocinética de saxagliptina em pacientes pediátricos não foram realizados.

**- Sexo**

Não há recomendação de ajuste de dose baseado no sexo do paciente. Não foi observada diferença significativa na farmacocinética da saxagliptina entre homens e mulheres. Comparadas aos homens, as mulheres obtiveram valores de exposição (AUC) do metabólito ativo da saxagliptina 25% maiores do que os homens, mas é improvável que essa diferença possua relevância clínica. O sexo do paciente não foi identificado como uma variante significativa no *clearance* da saxagliptina ou do seu metabólito ativo em uma análise farmacocinética populacional.

**- Raça e etnicidade**

Não há recomendação de ajuste de dose baseado na raça do paciente. Em uma análise de modelo experimental comparou-se a farmacocinética da saxagliptina e de seu metabólito ativo em 309 indivíduos brancos e 105 indivíduos de outra raça que não a branca (consistindo em um grupo de 6 raças). Não foi observada diferença significativa na farmacocinética da saxagliptina entre as duas populações.

**Carcinogênese, mutagênese e problemas de fertilidade**

A saxagliptina não induziu tumores em camundongos (50, 250 e 600 mg/kg) ou ratos (25, 75, 150 e 300 mg/kg) nas doses mais altas avaliadas. As doses mais altas avaliadas em camundongos foram equivalentes a aproximadamente 870 (machos) e 1165 (fêmeas) vezes a exposição em humanos, na dose humana recomendada de 5 mg/dia. Em ratos, as exposições foram aproximadamente 355 (machos) e 2217 (fêmeas) vezes a dose máxima recomendada para humanos.

A saxagliptina não se demonstrou clastogênica ou mutagênica com ou sem ativação metabólica em um ensaio bacterial de Ames *in vitro*, um ensaio citogenético *in vitro* em linfócitos humanos primários, um ensaio oral *in vivo* em micronúcleos em ratos, um estudo *in vivo* oral de reparo de DNA em ratos, e um estudo oral *in vivo/in vitro* citogenético em linfócitos de sangue periférico de ratos. A saxagliptina não foi mutagênica ou clastogênica baseado nestes estudos combinados. O principal metabólito não foi mutagênico em um ensaio *in vitro* de bacterial de Ames.

Em estudos de fertilidade em ratos, os machos foram tratados com doses orais de alimentação forçada por 2 semanas antes do acasalamento, durante o acasalamento e até o término agendado (aproximadamente o total de quatro semanas) e as fêmeas foram tratadas com doses orais de alimentação forçada por 2 semanas antes do acasalamento até o 7º dia da gestação. Nenhum efeito

adverso na fertilidade foi observado à exposição de aproximadamente 603 (machos) e 776 (fêmeas) vezes a dose recomendada para humanos. Para uma dose de toxicidade materna mais alta, foi observada reabsorção fetal aumentada (aproximadamente 2069 e 6138 vezes a dose máxima recomendada para humanos). Efeitos adicionais no ciclo relacionados à fertilidade, ovulação e implantação, foram observados em aproximadamente 6138 vezes a dose máxima recomendada para humanos.

### **Toxicologia animal**

A saxagliptina produziu alterações na pele (escara e/ou ulceração) nas extremidades (unha, dedos, escroto e/ou nariz). As lesões cutâneas foram reversíveis com doses  $\geq 20$  vezes a dose máxima recomendada para humanos, mas em alguns casos eram irreversíveis e necrosante com exposições a altas doses. Alterações cutâneas adversas não foram observadas em exposições semelhantes (1 a 3 vezes) à dose máxima recomendada para humanos (5 mg). Correlação clínica a lesões de pele em macacos não foram observadas em ensaios clínicos com saxagliptina em humanos.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

ONGLYZA é contraindicado para pacientes com reações alérgicas a qualquer um dos seus componentes.

ONGLYZA é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade grave, como anafilaxia ou angioedema, a qualquer inibidor da enzima DPP-4 (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Uso com medicamentos que podem causar hipoglicemia**

Quando ONGLYZA foi administrado em combinação com uma sulfonilureia ou com insulina, medicamentos conhecidos por causarem hipoglicemia, a incidência de hipoglicemia confirmada foi maior que a de placebo administrado em combinação com uma sulfonilureia ou com insulina (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Portanto, pode ser necessária a administração de uma dose menor de sulfonilureia ou insulina para minimizar o risco de hipoglicemia quando administrados em combinação com ONGLYZA (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USar**).

### **Reações de hipersensibilidade**

Durante a experiência pós-comercialização, as seguintes reações adversas foram relatadas com o uso de saxagliptina: reações de hipersensibilidade grave, incluindo anafilaxia e angioedema. Como estas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar a sua frequência com confiança. Se houver suspeita de reação de hipersensibilidade grave à saxagliptina, deve-se interromper ONGLYZA, avaliar outras possíveis causas para o evento e, instituir tratamento alternativo para a diabetes (vide **4. CONTRAINDICAÇÕES** e **9. REAÇÕES ADVERSAS – Experiência pós comercialização**).

### **Pancreatite**

Durante a experiência pós-comercialização houve relatos espontâneos de pancreatite aguda como reação adversa. Os pacientes devem ser informados sobre o sintoma característico de pancreatite aguda: dor abdominal intensa e persistente. Se houver suspeita de pancreatite, ONGLYZA deve ser descontinuado (vide item **10. REAÇÕES ADVERSAS – Experiência pós-comercialização**).

No estudo para avaliação da saxagliptina em desfechos vasculares registrados em pacientes com diabetes mellitus-trombólise no infarto do miocárdio (SAVOR), a incidência de eventos de pancreatite adjudicados foi de 0,3% em ambos os grupos, pacientes tratados com ONGLYZA e pacientes tratados com placebo na população com intenção de tratar (vide item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

### **Gravidez e Lactação**

Não existem estudos adequados e bem controlados conduzidos em mulheres grávidas. Como os estudos realizados em animais nem sempre são preditivos para as repostas em humanos, ONGLYZA deve ser usado durante a gravidez apenas se claramente necessário, assim como com outros antidiabéticos.

A saxagliptina não se demonstrou teratogênica em nenhuma dose testada quando administrada em ratas e coelhas grávidas durante o período da organogênese. Ossificação incompleta da pélvis, uma forma de atraso no desenvolvimento, ocorreu nas ratas a uma dose de 240 mg/kg, ou aproximadamente 1503 e 66 vezes a exposição humana à saxagliptina e ao seu metabólito principal, respectivamente, na dose máxima recomendada de 5 mg. Toxicidade materna e redução no peso fetal foram observados em doses 7986 e 328 vezes a exposição humana à saxagliptina e seu metabólito principal, respectivamente. Variações menores no esqueleto de coelhas ocorreram na dose tóxica

materna de 200 mg/kg, ou aproximadamente 1432 e 992 vezes a exposição humana máxima recomendada à saxagliptina e seu metabólito ativo, respectivamente.

A administração concomitante de saxagliptina e metformina, em ratos e coelhos fêmeas grávidas durante o período de organogênese, não foi embrioletal nem teratogênica em nenhuma das espécies, quando testada em doses produzindo exposições sistêmicas (AUC) até 100 e 10 vezes a MDRH (saxagliptina 5 mg e metformina 2000 mg), respectivamente, em ratas, e 249 e 1,1 vezes a MDRH em coelhas. Em ratos, o desenvolvimento de toxicidade menor se limitou à incidência aumentada de costelas onduladas; a toxicidade associada à mãe se limitou à redução de peso de 11% a 17% ao longo do estudo e reduções ligadas ao consumo de alimento materno. Em coelhos fêmeas, a administração concomitante foi pouco tolerada em um subconjunto de mães (12 de 30), resultando em morte, moribundez ou aborto. No entanto, dentre as mães sobreviventes com filhotes que puderam ser avaliados, a toxicidade materna foi limitada à reduções marginais no peso corporal ao longo dos dias 21 a 29 da gestação, e a toxicidade associada ao desenvolvimento desses filhotes foi limitada a um decréscimo de 7% do peso corporal dos fetos e uma baixa incidência de atraso na ossificação do osso hióide fetal.

A administração de saxagliptina a ratas fêmeas desde o 6º dia de gestação até o 20º dia de amamentação resultou em decréscimo de peso em filhotes machos e fêmeas apenas em doses tóxicas maternas (exposição  $\geq$  1629 e 53 vezes a exposição humana à saxagliptina e seu metabólito ativo, respectivamente). Nenhuma toxicidade funcional ou comportamental foi observada na ninhada de ratos que tiveram saxagliptina administrada a qualquer dose.

A saxagliptina atravessa a barreira placentária de ratas prenhas.

A saxagliptina é secretada no leite de ratas lactantes a uma proporção de aproximadamente 1:1 a razão da concentração do fármaco no plasma. Não se sabe se a saxagliptina é secretada no leite humano. Como muitos fármacos são secretados no leite humano recomenda-se precaução quando ONGLYZA for administrado em mulheres que estejam amamentando.

### **Categoria de risco: B**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

### **Uso Pediátrico**

A segurança e a eficácia de ONGLYZA em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

## Uso Geriátrico

Do total de 16492 pacientes randomizados no estudo SAVOR, 8561 (51.9%) pacientes tinham idade  $\geq 65$  anos e 2330 (14.1%) tinham idade  $\geq 75$  anos, O número de indivíduos tratados com ONGLYZA no estudo SAVOR com idade  $\geq 65$  anos foi de 4290 e o número de indivíduos com idade  $\geq 75$  anos foi de 1169.

Nos 6 estudos duplo-cegos controlados de segurança e eficácia clínica de ONGLYZA, 634 (15,3%), dos 4148 pacientes randomizados tinham idade  $\geq 65$  anos, e 59 (1,4%) pacientes tinham idade  $\geq 75$  anos. Nenhuma diferença em segurança e eficácia foi observada nos indivíduos com idade maior ou igual a 65 anos, maior ou igual a 75 anos ou entre pacientes mais jovens. Parte da eliminação da saxagliptina e do seu metabólito ativo é renal. Pacientes idosos, normalmente, apresentam decréscimo na função renal, portanto deve-se ter precaução na seleção da dose em pacientes idosos baseados na função renal destes pacientes (vide itens **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas – Populações especiais**).

## Insuficiência Cardíaca

No estudo clínico SAVOR, foi observado um aumento na taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes tratados com saxagliptina comparado ao placebo, embora uma relação causal não tenha sido estabelecida. É necessário ter cautela se ONGLYZA for utilizado em pacientes com fatores de risco conhecidos para hospitalização por insuficiência cardíaca, tais como histórico de insuficiência cardíaca ou insuficiência renal moderada a grave. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas característicos de insuficiência cardíaca e a reportar imediatamente tais sintomas. (Ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA - Estudo de Segurança Cardiovascular)

## Artralgia

Dor nas articulações, que pode ser grave, foi relatada na experiência pós-comercialização para inibidores da enzima DPP4. Os pacientes tiveram alívio dos sintomas após descontinuação da medicação e alguns tiveram recorrência dos sintomas com a reintrodução da terapia com o mesmo ou outro inibidor da enzima DPP-4. O início dos sintomas, após o início da terapia, pode ser rápido ou ocorrer após longo período de tratamento. Se o paciente apresentar dor de forte intensidade nas articulações, a continuação da terapia deve ser individualmente avaliada. (Ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS)

## Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foi realizado nenhum estudo para verificar a capacidade de dirigir e de operar máquinas. Entretanto, deve-se considerar que tontura tem sido reportada com o uso de ONGLYZA.

Alterações clinicamente significativas nos sinais vitais não foram observadas em pacientes tratados com ONGLYZA.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Avaliação *in vitro* de interações medicamentosas

O metabolismo da saxagliptina é principalmente mediado pelo citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Em estudos *in vitro*, nem a saxagliptina nem seu metabólito ativo inibiram as isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ou 3A4, nem induziram as enzimas CYP1A2, 2B6, 2C9, ou 3A4. Sendo assim, não se espera que a saxagliptina altere o *clearance* metabólico de fármacos coadministrados que sejam metabolizados por essas enzimas. A saxagliptina é substrato da glicoproteína-P (Pgp), mas não é um inibidor, nem um indutor significativo da glicoproteína-P (Pgp). A ligação de proteínas *in vitro* de saxagliptina e do seu metabólito principal no soro humano é inferior à níveis mensuráveis. Assim, a ligação às proteínas não teria uma influência significativa na farmacocinética da saxagliptina ou outras drogas.

### Avaliação *in vivo* de interações medicamentosas

**Tabela 11: Efeito de fármacos coadministrados sobre a exposição sistêmica da saxagliptina e seu metabólito ativo, 5-hidroxi saxagliptina**

Fármaco Coadministrado	Dose de Fármaco Coadministrado*	Dose de saxagliptina*	Razão Geométrica Média (razão com/sem fármaco coadministrado)		
			Sem Efeito = 1,00		
				AUC <sup>†</sup>	C <sub>max</sub>
Nenhum ajuste de dose é necessário para os seguintes:					
metformina	1000 mg	100 mg	saxagliptina	0,98	0,79
			5-hidroxi	0,99	0,88

			saxagliptina		
glibenclamida	5 mg	10 mg	saxagliptina 5-hidroxi saxagliptina	0,98 ND	1,08 ND
pioglitazona <sup>‡</sup>	45 mg 1 vez/dia durante 10 dias	10 mg 1 vez/dia durante 5 dias	saxagliptina 5-hidroxi saxagliptina	1,11 ND	1,11 ND
digoxina	0.25 mg a cada 6hs (1º dia), a cada 12hs (2º dia), e 1 vez/dia durante os 5 dias subsequentes	10 mg 1 vez/dia durante 7 dias	saxagliptina 5-hidroxi saxagliptina	1,05 1,06	0,99 1,02
sinvastatina	40 mg 1 vez/dia durante 8 dias	10 mg 1 vez/dia durante 4 dias	saxagliptina 5-hidroxi saxagliptina	1,12 1,02	1,21 1,08
diltiazem	360 mg AP 1 vez/dia durante 9 dias	10 mg	saxagliptina 5-hidroxi saxagliptina	2,09 0,66	1,63 0,57
rifampicina <sup>§</sup>	600 mg 1 vez/dia durante 6 dias	5 mg	saxagliptina 5-hidroxi saxagliptina	0,24 1,03	0,47 1,39
omeprazol	40 mg 1 vez/dia durante 5 dias	10 mg	saxagliptina 5-hidroxi saxagliptina	1,13 ND	0,98 ND
hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio + simeticona	hidróxido de alumínio: 2400 mg, hidróxido de magnésio: 2400 mg, simeticona: 240 mg	10 mg	saxagliptina 5-hidroxi saxagliptina	0,97 ND	0,74 ND
famotidina	40 mg	10 mg	saxagliptina 5-hidroxi saxagliptina	1,03 ND	1,14 ND
<b>Limitar a dose de ONGLYZA a 2.5 mg 1 vez/dia quando coadministrado com potentes inibidores CYP3A4/5:</b>					
cetoconazol	200 mg 2 vezes/dia durante 9 dias	100 mg	saxagliptina 5-hidroxi	2,45 0,12	1,62 0,05



			saxagliptina		
cetoconazol	200 mg 2 vezes/dia durante 7 dias	20 mg	saxagliptina 5-hidroxi saxagliptina	3,67 ND	2,44 ND

\* Única dose, a menos que indicado de outro modo.

† AUC = AUC (INF) para fármacos administrados em única dose e AUC = AUC (TAU) para fármacos administrados em múltiplas doses.

‡ Resultados excluem um sujeito.

§ A atividade inibitória da DDP4 plasmática após um intervalo de dose de 24 horas, não foi afetada pela rifampicina.

ND = não determinado; AP = ação prolongada.

**Tabela 12: Efeito da saxagliptina sobre a exposição sistêmica de fármacos coadministrados**

Fármaco Coadministrado	Dose de Fármaco Coadministrado*	Dose de saxagliptina*	Razão Geométrica Média (razão com/sem saxagliptina) Sem Efeito = 1,00		
				AUC <sup>†</sup>	C <sub>max</sub>
Nenhum ajuste de dose é necessário para os seguintes:					
metformina	1000 mg	100 mg	metformina	1,20	1,09
glibenclamida	5 mg	10 mg	glibenclamida	1,06	1,16
pioglitazona <sup>‡</sup>	45 mg 1 vez/dia durante 10 dias	10 mg 1 vez/dia durante 5 dias	pioglitazona	1,08	1,14
			hidroxi pioglitazona	ND	ND
digoxina	0.25 mg a cada 6hs (1° dia), a cada 12hs (2° dia), e 1 vez/dia durante os 5 dias subsequentes	10 mg 1 vez/dia durante 7 dias	digoxina	1,06	1,09
sinvastatina	40 mg 1 vez/dia durante 8 dias	10 mg 1 vez/dia durante 4 dias	sinvastatina	1,04	0,88
			sinvastatina ácida	1,16	1,00
diltiazem	360 mg AP 1 vez/dia durante 9 dias	10 mg	diltiazem	1,10	1,16
cetoconazol	200 mg 2 vezes/dia durante 9 dias	100 mg	cetoconazol	0,87	0,84

etinilestradiol e norgestimato	0,035 mg de etinilestradiol e 0,250 mg de norgestimato durante 21 dias	5 mg 1 vez/dia durante 21 dias	etinilestradiol norelgestromina norgestrel	1,07 1,10 1,13	0,98 1,09 1,17
-----------------------------------	--	-----------------------------------	--	----------------------	----------------------

\* Única dose, a menos que indicado de outro modo.

† AUC = AUC (INF) para fármacos administrados em única dose e AUC = AUC (TAU) para fármacos administrados em múltiplas doses.

‡ Resultados incluem todos os sujeitos.

ND = não determinado; AP = ação prolongada.

### - Inibidores potentes da CYP3A4/5

O cetoconazol aumentou significativamente a exposição de saxagliptina. Aumentos significativos nas concentrações plasmáticas de saxagliptina também ocorreram com outros potentes inibidores da CYP3A4/5 (por exemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e telitromicina). A dose de ONGLYZA deve ser limitada a 2,5 mg, quando coadministrado com um potente inibidor da CYP3A4/5.

### Interação com exames laboratoriais

Vide 9. REAÇÕES ADVERSAS - Achados Laboratoriais.

### Interação com alimentos

ONGLYZA pode ser administrado com ou sem alimentos (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (15° - 30°C).

Esse medicamento tem validade de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original**

**Características físicas e organolépticas**

ONGLYZA 2,5 mg: comprimido amarelo a amarelo claro, biconvexo e arredondado.

ONGLYZA 5 mg: comprimido rosa, biconvexo e arredondado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Modo de Usar**

ONGLYZA deve ser administrado por via oral com ou sem alimentos.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

**Posologia**

**Monoterapia e terapia combinada**

A dose recomendada de ONGLYZA é de 2,5 mg ou 5 mg, uma vez ao dia, como monoterapia ou em terapia combinada.

**Insuficiência renal**

Para pacientes com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina >50 mL/min), não é necessário ajuste posológico para ONGLYZA.

Para pacientes com insuficiência renal moderada ou grave ou com insuficiência renal terminal que requeiram hemodiálise (*clearance* de creatinina  $\leq$ 50 mL/min), a posologia de ONGLYZA é de 2,5 mg em dose única diária. ONGLYZA deve ser administrado logo após a hemodiálise. ONGLYZA não foi estudado em pacientes submetidos à diálise peritoneal.

Como a dose é limitada a 2,5 mg baseada na função renal, recomenda-se que seja realizada avaliação de função renal antes do início do tratamento com ONGLYZA e, depois periodicamente. O *clearance*

de creatinina pode ser estimado a partir da creatinina sérica utilizando-se a fórmula de Cockcroft-Gault ou a fórmula de modificação da dieta na doença renal (MDRD) (Vide item 3.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas – Populações especiais – Insuficiência renal).**

#### **Fortes inibidores da enzima CYP3A4/5**

A dose recomendada de ONGLYZA é de 2,5 mg em dose única diária quando coadministrada com fortes inibidores do citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5) (por exemplo, cetoconazol, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e telitromicina).

#### **Insuficiência hepática**

Não é necessário ajuste posológico de ONGLYZA para pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave.

#### **Pacientes pediátricos**

A segurança e eficácia de ONGLYZA em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

#### **Pacientes geriátricos**

Não é necessário ajuste posológico para ONGLYZA de acordo com a idade. Pacientes idosos, normalmente, apresentam decréscimo na função renal, portanto deve-se ter precaução na seleção da dose em pacientes idosos baseados na função renal (Vide item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Uso Geriátrico**).

. Para segurança e eficácia desta apresentação, ONGLYZA não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

#### **Conduta necessária caso haja esquecimento de administração**

Caso o paciente esqueça de tomar uma dose, ele deverá tomá-la assim que possível, no entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte o paciente deverá esperar por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. **Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Experiência com Estudos Clínicos**

Nos estudos clínicos randomizados, controlados, duplo-cego mais de 17.000 pacientes com diabetes tipo 2 foram tratados com ONGLYZA.

### **Reações adversas associadas ao ONGLYZA no estudo SAVOR**

O estudo SAVOR incluiu 8240 pacientes tratados com ONGLYZA 5 mg ou 2,5 mg uma vez ao dia e 8173 pacientes tratados com placebo. A duração média da exposição ao ONGLYZA, independente de interrupções, foi de 1,8 anos. Um total de 3698 indivíduos (45%) foi tratado com ONGLYZA por 2 - 3 anos.

A incidência total de eventos adversos em pacientes tratados com ONGLYZA nos estudos clínicos foi similar ao placebo (72,5% versus 72,2%, respectivamente). A descontinuação da terapia devido a eventos adversos foi similar entre dois grupos de tratamento (4,9% no grupo tratado com ONGLYZA e 5,0% no grupo tratado com placebo).

A segurança cardiovascular da saxagliptina foi avaliada no estudo SAVOR, o qual estabeleceu que a saxagliptina não aumenta o risco cardiovascular (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral isquêmico não fatal) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) comparado ao placebo quando adicionado à terapia padrão atual (Taxa de risco [HR, sigla em inglês] 1.00; intervalo de confiança de 95% [IC]: 0.89, 1.12;  $P < 0.001$  não inferioridade) (vide item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

No estudo SAVOR, a incidência de eventos de pancreatite adjudicados foi de 0,3% em ambos os grupos, pacientes tratados com ONGLYZA e pacientes tratados com placebo na população com intenção de tratar.

A incidência de reações de hipersensibilidade foi de 1,1% em ambos os grupos, pacientes tratados com ONGLYZA e pacientes tratados com placebo.

### **Reações adversas associadas ao ONGLYZA nos estudos de controle de glicemia.**

As reações adversas relatadas nos pacientes tratados com ONGLYZA são apresentadas na Tabela 13. As reações são listadas por sistema de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas

como muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), ou muito rara ( $< 1/10000$ ).

**Tabela 13: Reações adversas por sistema de órgãos de uma análise em conjunto de 5 estudos clínicos de ONGLYZA controlados com placebo.**

<b>Infecções</b>	
Infecção do trato respiratório superior	Comum
Infecção do trato urinário	Comum
Sinusite	Comum
Gastroenterite	Comum
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	
Vômito	Comum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Cefaleia	Comum

### Monoterapia e terapia combinada de adição

Em dois estudos de monoterapia placebo-controlados de 24 semanas de duração, os pacientes foram tratados diariamente com ONGLYZA 2,5 mg, ONGLYZA 5 mg e placebo. Três estudos placebo-controlados, de terapia combinada de 24 semanas também foram realizados, um com metformina, um com tiazolidinediona (pioglitazona ou rosiglitazona), e um com glibenclamida. Nestes três estudos, os pacientes foram randomizados para receber ONGLYZA 2,5 mg ou 5 mg diariamente ou placebo em adição à terapia. Um braço de tratamento com saxagliptina 10 mg foi incluído em um dos ensaios em monoterapia, e em combinação com metformina.

Em uma análise pré-especificada dos dados da 24ª semana (independentemente de resgate glicêmico) de dois estudos de monoterapia e dos estudos de terapia combinada com metformina, TZD e glibenclamida, a incidência total de eventos adversos nos pacientes tratados com o ONGLYZA 2,5 e 5 mg foi semelhante ao placebo (72,0% e 72,2% contra 70,6%, respectivamente). A descontinuação da terapia devido a eventos adversos ocorreu 2,2%, 3,3% e 1,8%, dos pacientes recebendo ONGLYZA 2,5 mg, 5 mg e placebo, respectivamente. Os eventos adversos mais comuns (relatados por pelo menos 2 pacientes tratados com ONGLYZA 2,5 mg ou pelo menos 2 pacientes tratados com ONGLYZA 5 mg) associados à interrupção da terapêutica incluíram linfopenia (0,1% e 0,5% versus 0%, respectivamente), erupção cutânea (0,2% e 0,3% versus 0,3%), aumento da creatinina sanguínea (0,3% e 0% versus 0%) e aumento da creatinina fosfoquinase (0,1% e 0,2% versus 0%). As reações adversas nesta análise conjunta relatadas (independentemente da avaliação do investigador da causalidade) em  $\geq 5\%$  dos pacientes tratados com ONGLYZA 5 mg, e mais frequentemente do que nos pacientes tratados com placebo são apresentados na Tabela 14.

**Tabela 14. Reações adversas (independentemente da avaliação do investigador sobre a causalidade) em estudos placebo-controlados\* relatadas em  $\geq 5\%$  dos pacientes tratados com ONGLYZA 5 mg e mais comumente do que nos pacientes tratados com placebo.**

	Número (%) de Pacientes	
	ONGLYZA 5 mg N=882	Placebo N=799
Infecção do trato respiratório superior	68 (7,7)	61 (7,6)
Infecção do trato urinário	60 (6,8)	49 (6,1)
Cefaléia	57 (6,5)	47 (5,9)

\* Os 5 estudos placebo-controlados incluem dois estudos de monoterapias e um estudo de terapia combinada com cada um dos seguintes fármacos ativos: metformina, tiazolidinediona, ou glibenclamida.

Nos pacientes tratados com ONGLYZA 2,5 mg, cefaleia (6,5%) foi a única reação adversa relatada com uma taxa  $\geq 5\%$  e mais frequentemente do que nos pacientes tratados com placebo.

Nesta análise em conjunto, as reações adversas que foram notificadas em  $\geq 2\%$  dos pacientes tratados com ONGLYZA 2,5 mg ou 5 mg e  $\geq 1\%$  mais frequentemente comparado com o placebo incluem as seguintes: sinusite (2,9% e 2,6% contra 1,6%, respectivamente), dor abdominal (2,4% e 1,7% contra 0,5%), gastroenterite (1,9% e 2,3% contra 0,9%) e vômitos (2,2% e 2,3% contra 1,3%).

No estudo de adição de TZD, a incidência de edema periférico foi maior para ONGLYZA 5 mg versus placebo (8,1% e 4,3%, respectivamente). A incidência de edema periférico para ONGLYZA 2,5 mg foi de 3,1%. Nenhuma das reações adversas relatadas de edema periférico resultou em descontinuação da droga no estudo. As incidências de edema periférico para ONGLYZA 2,5 mg e ONGLYZA 5 mg versus placebo foram de 3,6% e 2% versus 3%, administrado em monoterapia, 2,1% e 2,1% versus 2,2%, dado como terapia adjuvante à metformina e 2,4% e 1,2% versus 2,2%, dado como terapia adjuvante para glibenclamida.

A incidência de fraturas foi de 1,0 e 0,6 por 100 pacientes/ano, respectivamente, para ONGLYZA (análise combinada de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg) e placebo. A incidência de eventos de fratura em pacientes que receberam ONGLYZA não aumentou ao longo do tempo. Causalidade não foi estabelecida e estudos não-clínicos não demonstraram efeitos adversos da saxagliptina no osso.

Um evento de trombocitopenia, consistente com um diagnóstico de púrpura trombocitopênica idiopática, foi observado no programa clínico. A relação deste evento para ONGLYZA não é conhecido.

### **Uso em insuficiência renal**

ONGLYZA 2,5 mg foi comparado a placebo em um estudo de 12 semanas feito em pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal moderada ou grave, ou doença renal em estágio terminal (ESRD). A incidência de eventos adversos, incluindo eventos adversos graves, e descontinuações devidas a eventos adversos, foi similar entre ONGLYZA e placebo.

### **Uso em combinação com insulina**

No estudo de adição à insulina (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**), a incidência de eventos adversos, incluindo eventos adversos graves e descontinuação devido a eventos adversos, foi similar entre ONGLYZA e placebo, exceto para hipoglicemia confirmada (vide subseção Hipoglicemia).

### **Reações adversas associadas com ONGLYZA coadministrada com metformina em pacientes virgens de tratamento para diabetes Tipo 2**

Na combinação inicial de ONGLYZA 5 mg com metformina, a incidência de nasofaringite foi comum, e maior para ONGLYZA adicionado de metformina (6,9%) quando comparado à saxagliptina 10 mg (4,2%) e metformina (4,0%) em monoterapia. A incidência de cefaleia foi comum, e maior para ONGLYZA 5mg adicionado de metformina (7,5%) quando comparado à saxagliptina 10 mg (6,3%) e metformina em monoterapia (5,2%).

### **Reações de hipersensibilidade**

Eventos relacionados à hipersensibilidade, tais como urticária e edema facial na análise conjunta dos 5 estudos até à semana 24 foram relatadas em 1,5%, 1,5% e 0,4% dos pacientes que receberam ONGLYZA 2,5 mg, ONGLYZA 5 mg e placebo, respectivamente. Nenhum desses eventos em pacientes que receberam ONGLYZA necessitou de internação ou foram relatados como risco de vida por parte dos investigadores. Um paciente tratado com saxagliptina nesta análise conjunta interrompeu o tratamento devido à urticária generalizada e edema facial.

### **Hipoglicemia**

As reações adversas de hipoglicemia foram baseadas em todos os relatos de hipoglicemia, uma medição de glicose concorrente não era necessária. Portanto, não é possível determinar conclusivamente que todos estes relatos tratam-se realmente de hipoglicemia.



No estudo com adição de glibenclamida, a incidência global de hipoglicemia relatada foi maior para ONGLYZA 2,5 mg e ONGLYZA 5 mg (13,3% e 14,6%) versus placebo (10,1%). A incidência de hipoglicemia confirmada neste estudo, definida como sintomas de hipoglicemia acompanhada por um valor de glicose no teste em ponta de dedo  $\leq 50$  mg/dL, foi de 2,4% e 0,8% para ONGLYZA 2,5 mg e ONGLYZA 5 mg e 0,7% para o placebo (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). A incidência de hipoglicemia relatada para ONGLYZA 2,5 mg e ONGLYZA 5 mg versus placebo administrada como monoterapia foi de 4,0% e 5,6% versus 4,1%, respectivamente, 7,8% e 5,8% contra 5% dado como terapia adjuvante à metformina e 4,1% e 2,7% versus 3,8%, dado como terapia adjuvante para TZD. A incidência de hipoglicemia relatada foi de 3,4% em pacientes sem tratamento prévio dado ONGLYZA 5 mg e metformina, e 4,0% em pacientes que receberam apenas metformina.

No estudo ativamente controlado, comparando terapia adjuvante com ONGLYZA 5 mg a glipizida em pacientes inadequadamente controlados com metformina isolada, a incidência de hipoglicemia relatada foi 3% (19 eventos em 13 pacientes) com ONGLYZA versus 36,3% (750 eventos em 156 pacientes) com glipizida. Hipoglicemia sintomática confirmada (acompanhada por glicose sanguínea em ponta do dedo  $<50$  mg/dL) não foi relatada em nenhum dos pacientes tratados com ONGLYZA e foi relatada em 35 pacientes tratados com glipizida (8,1%) ( $p<0,0001$ ).

Durante as 12 semanas de tratamento nos pacientes com insuficiência renal moderada ou grave ou ESRD, a incidência total de hipoglicemia reportada foi 20% entre os pacientes tratados com ONGLYZA 2,5 mg e 22% entre os pacientes tratados com placebo. Quatro pacientes tratados com ONGLYZA (4,7%) e três pacientes tratados com placebo (3,5%) relataram ao menos um episódio de hipoglicemia sintomática confirmada (acompanhada por glicose sanguínea em ponta do dedo  $<50$  mg/dL).

No estudo em adição com insulina, a incidência total de hipoglicemia relatada foi 18,4% para ONGLYZA 5 mg e 19,9% para placebo. No entanto, a incidência de hipoglicemia sintomática confirmada (acompanhada por glicose sanguínea em ponta do dedo  $<50$  mg/dL) foi maior com ONGLYZA 5 mg (5,3%) versus placebo (3,3%).

No estudo de adição de metformina mais sulfonilureia, a incidência geral de hipoglicemia relatada foi de 10,1% para ONGLYZA 5 mg e 6,3% para o placebo. Hipoglicemia confirmada foi relatada em 1,6% dos pacientes tratados com ONGLYZA e em nenhum dos pacientes tratados com placebo (Vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

No estudo clínico SAVOR, a incidência total de hipoglicemia reportada (registrado na agenda diária dos pacientes) foi de 17,1% nos pacientes tratados com ONGLYZA e 14,8% em pacientes tratados com placebo.

O percentual de indivíduos com eventos de hipoglicemia grave reportado durante o tratamento (definido como evento que requer assistência de outra pessoa) foi maior no grupo saxagliptina do que no grupo placebo (2,1 % e 1,6%, respectivamente).

O aumento do risco de hipoglicemia e hipoglicemia grave observado no grupo tratado com saxagliptina ocorreu primariamente em indivíduos tratados com uma sulfonilureia como tratamento basal e não nos indivíduos em monoterapia com insulina ou metformina como tratamento basal.

**O aumento do risco de hipoglicemia e hipoglicemia grave foi primariamente observado em indivíduos com A1c basal <7%.**

### **Infecções**

Na base de dados para saxagliptina do estudo clínico não-cego, controlado, até o momento houve 6 relatos (0,12%) de tuberculose entre os 4959 pacientes tratados com saxagliptina (1,1 por 1000 pacientes-anos) comparados a nenhum relato de tuberculose entre os 2868 tratados com o comparador. Dois destes seis casos foram confirmados com testes laboratoriais. Os demais casos tiveram informação limitada ou diagnóstico presumido de tuberculose. Nenhum dos seis casos ocorreu nos Estados Unidos ou Europa Ocidental. Um caso ocorreu no Canadá em um paciente originário da Indonésia que recentemente havia visitado a Indonésia. A duração do tratamento com saxagliptina até o relato de tuberculose variou de 144 a 929 dias. A contagem de linfócitos pós-tratamento foi consistente dentro da faixa de referência para quatro casos. Um paciente apresentou linfopenia antes do início do tratamento com saxagliptina, a qual permaneceu estável durante o tratamento com saxagliptina.

O paciente final teve uma contagem de linfócitos abaixo do normal isolada, aproximadamente quatro meses antes do relato de tuberculose. Não houve relatos espontâneos de tuberculose associada ao uso de saxagliptina. A causalidade não foi estabelecida e até o momento existem muito poucos casos para se determinar se a tuberculose está relacionada ao uso de saxagliptina.

Até o momento, houve um caso de potencial infecção oportunista na base de dados do estudo não-cego e controlado, em um paciente tratado com saxagliptina que desenvolveu suspeita de septicemia fatal por *Salmonella* de origem alimentar, após aproximadamente 600 dias de terapia com

saxagliptina. Não houve relatos espontâneos de infecções oportunistas associadas ao uso de saxagliptina.

### **Experiência pós-comercialização**

Durante a experiência pós-comercialização, as seguintes reações adversas foram relatadas com o uso de saxagliptina: pancreatite aguda, artralgia e reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, angioedema, erupções cutâneas e urticária. Como estas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar a sua frequência com confiança.

### **Sinais vitais**

Nenhuma alteração clinicamente significativa nos sinais vitais foi observada em pacientes tratados com ONGLYZA.

### **Achados Laboratoriais**

#### **Contagem absoluta de linfócitos**

Houve uma diminuição média relacionada à dose na contagem absoluta de linfócitos observada com ONGLYZA. Em uma análise conjunta dos cinco estudos clínicos placebo controlados, de uma média basal de contagem absoluta de linfócitos de aproximadamente 2200 células/ $\mu$ L, foram observados diminuições da média de aproximadamente 100 e 120 células/ $\mu$ L com ONGLYZA 5 mg e 10 mg, respectivamente, em relação ao placebo em 24 semanas. Efeitos similares foram observados quando ONGLYZA 5 mg foi administrado em combinação inicial com metformina em comparação com metformina isolada. Não houve diferença observada para ONGLYZA 2,5 mg em relação ao placebo. A proporção de pacientes que relataram ter uma contagem de linfócitos  $\leq 750$  células/ $\mu$ L foi de 0,5%, 1,5%, 1,4% e 0,4% para saxagliptina 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, e placebo, respectivamente. Na maioria dos pacientes, não foi observada recorrência devido à exposição repetida ao ONGLYZA embora alguns pacientes tenham tido quedas recorrentes o que levou à interrupção do tratamento com ONGLYZA. A diminuição da contagem de linfócitos não foi associada com reações adversas clinicamente relevantes.

A importância clínica desta diminuição na contagem de linfócitos em relação ao placebo não é conhecida. Quando clinicamente indicada, como em controles de infecção incomum ou prolongada, a contagem de linfócitos deve ser feita. O efeito de ONGLYZA na contagem de linfócitos em pacientes com alterações de linfócitos (por exemplo, o vírus da imunodeficiência humana) é desconhecido.

No estudo SAVOR, a diminuição da contagem de linfócitos foi reportada em 0,5% dos pacientes tratados com ONGLYZA e 0,4% dos pacientes que receberam placebo.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

Em um estudo clínico controlado, ONGLYZA administrado por via oral uma vez ao dia não teve nenhuma reação adversa clínica relacionada à dose ou efeito clinicamente significativo no intervalo QTc ou frequência cardíaca em doses de até 400 mg por 2 semanas (80 vezes a dose humana recomendada de 5mg/dia).

Caso ocorra um evento de superdosagem, tratamento de suporte apropriado deve ser iniciado conforme o estado clínico do paciente. A saxagliptina e seu metabólito ativo são removidos através de hemodiálise (23% da dose após quatro horas).

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **11. REFERÊNCIAS**

1. Rosenstock, Diabetes, Obesity and Metabolism 2008;10:376-386
2. Rosenstock, Curr Med Res Opin 2009;25:2401-11
3. Jadzinsky, Diabetes, Obesity and Metabolism 2009;11:611-622
4. Chacra, Int J Clin Pract 2009;63(9):1395-1406
5. Hollander, J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1-10
6. DeFronzo, Diabetes Care 2009;32:1649-55

7. Barnett AH et al. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Curr Med Res Opin* 2012; 28:513–23.
8. Göke, B et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2010; 64(12):1619–1631.
9. Scirica BM, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *NEJM.* 2013; 369 (14): 1317-1376.
10. Frederich R, et al. A Systematic Assessment of Cardiovascular Outcomes in the Saxagliptin Drug Development Program for Type 2 Diabetes, *Postgrad Med.* 2010;122(3):16-27
11. Inzucchi S. E, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), *Diabetes Care* 2012;35(6):1364-79

Reg. MS – 1.0180.0396

Responsável Técnico:

Dra. Elizabeth M. Oliveira

CRF-SP nº 12.529

Fabricado por:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

4601 Highway 62 East

Mount Vernon - Indiana - EUA

Embalado por:

Bristol-Myers Squibb S.r.L

Loc. Fontana del Ceraso

Anagni (Frosinone) - Itália

Importado e registrado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo – SP

CNPJ 56.998.982/0001-07

Comercializado por:

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia – SP

**Venda sob prescrição médica.**



**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 24/05/2016.**

ONG020

Rev0516



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/11/2013	0921291134	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2012	0696409125	1449 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	14/10/2013	O item DIZERES LEGAIS foi alterado	VP/VPS	Comprimidos revestidos 2,5 mg e 5mg
10/03/2014	0171823141	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/03/2014	0171823141	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/03/2014	Os seguintes itens foram alterados: RESULTADOS DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS REAÇÕES ADVERSAS SUPERDOSE REFERÊNCIAS e foram realizadas melhorias no texto	VP/VPS	Comprimidos revestidos 2,5 mg e 5mg
13/11/2014	1025274146	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/11/2014	1025274146	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/11/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 2,5 mg e 5mg
11/06/2015	0516614154	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/06/2015	0516614154	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/06/2015	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Comprimidos revestidos 2,5 mg e 5mg



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/08/2015	0683436151	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/08/2015	0683436151	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/07/2015	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 2,5 mg e 5mg
24/05/2016	--	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	24/05/2016	--	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	24/05/2016	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE TOMAR ESTE MEDICAMENTO?  DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 2,5 mg e 5mg