

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onglyza 2,5 mg comprimidos revestidos por película

Onglyza 5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Onglyza 2,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 2,5 mg de saxagliptina (sob a forma de cloridrato).

Onglyza 5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 5 mg de saxagliptina (sob a forma de cloridrato).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 99 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Onglyza contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Onglyza 2,5 mg comprimidos revestidos por película

Onglyza 2,5 mg comprimidos são de cor amarelo pálido a amarelo brilhante, biconvexos, redondos, revestidos por película, com “2.5” impresso numa face e “4214” na outra face, em tinta azul.

Onglyza 5 mg comprimidos revestidos por película

Onglyza 5 mg comprimidos são cor-de-rosa, biconvexos, redondos, revestidos por película, com “5” impresso numa face e “4215” na outra face, em tinta azul.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Onglyza é indicado em doentes adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 como um adjuvante da dieta e do exercício para melhorar o controlo glicémico:

- em monoterapia quando a metformina é inapropriada devido a intolerância ou contra-indicações.
- em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes, incluindo insulina, quando estes não proporcionam um adequado controlo glicémico (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1 para dados disponíveis sobre as diferentes associações).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de Onglyza é de 5 mg uma vez por dia. Quando Onglyza é utilizado em associação com insulina ou uma sulfonilureia, pode ser necessário uma dose inferior de insulina ou sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4).

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia de saxagliptina como terapêutica oral tripla em associação com metformina e uma tiazolidinediona.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)

Não se recomenda qualquer ajuste posológico baseado apenas na idade (ver também secções 5.1 e 5.2).

Compromisso renal

Não se recomenda qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro ou em doentes com compromisso renal moderado com TFG ≥ 45 ml/min.

A dose deverá ser reduzida para 2,5 mg, uma vez por dia, em doentes com compromisso renal moderado com TFG < 45 ml/min e em doentes com compromisso renal grave.

Onglyza não é recomendado em doentes com doença renal terminal (DRT) submetidos a hemodiálise (ver secção 4.4).

Porque a dose deve ser limitada a 2,5 mg, de acordo com a função renal, recomenda-se a avaliação da função renal antes de iniciar o tratamento, e, em consonância com os cuidados de rotina, a avaliação da função renal deverá ser periódica (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Saxagliptina deve ser utilizada com precaução em doentes com compromisso hepático moderado, e não está recomendada para utilização em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Onglyza em crianças desde o nascimento até < 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Os comprimidos podem ser tomados com ou sem uma refeição a qualquer hora do dia. Os comprimidos não podem ser divididos ou fracionados.

Se for esquecida uma dose, deverá ser tomada assim que o doente se lembrar. Não se deve tomar uma dose dupla no mesmo dia.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou história de reação de hipersensibilidade grave, incluindo reação anafilática, choque anafilático e angioedema, a qualquer inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP4) (ver secções 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Onglyza não deve ser utilizado em doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética.

Onglyza não é um substituto da insulina em doentes insulino-dependentes.

Pancreatite aguda

A utilização de inibidores DPP4 tem sido associada ao risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos da pancreatite aguda: dor abdominal grave e persistente. Se houver suspeita de pancreatite, Onglyza deve ser interrompido; caso

se confirme pancreatite aguda, Onglyza não deve ser reiniciado. Recomenda-se precaução em doentes com história de pancreatite.

Durante a experiência pós-comercialização de saxagliptina, foram notificadas espontaneamente reações adversas de pancreatite aguda.

Compromisso renal

Em doentes com TFG < 45ml/min, a dose recomendada é 2,5 mg uma vez por dia. Não se recomenda a utilização de saxagliptina em doentes com doença renal terminal (DRT) submetidos a hemodiálise. É recomendada a avaliação da função renal antes de iniciar Onglyza, e, no tratamento de rotina a avaliação da função renal deverá ser periódica (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso hepático

Saxagliptina deve ser utilizada com precaução em doentes com compromisso hepático moderado, e não está recomendada para utilização em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

Utilização com medicamentos conhecidos por causarem hipoglicemia

As sulfonilureias e a insulina são conhecidas por causar hipoglicemia. Assim, pode ser necessário uma dose inferior de sulfonilureia ou insulina para reduzir o risco de hipoglicemia quando utilizada em associação com Onglyza.

Reações de hipersensibilidade

Onglyza não pode ser utilizado em doentes que já tiveram uma reação de hipersensibilidade grave a um inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP4) (ver secção 4.3).

Durante a experiência pós-comercialização, incluindo notificações espontâneas e ensaios clínicos, foram notificadas as seguintes reações adversas com a utilização da saxagliptina: reações graves de hipersensibilidade, incluindo reação anafilática, choque anafilático e angioedema. Se se suspeita de uma reação grave de hipersensibilidade à saxagliptina, Onglyza deverá ser descontinuado, avaliadas outras potenciais causas para o acontecimento e instituído um tratamento alternativo para a diabetes (ver secção 4.8).

Afeções cutâneas

Foram notificadas lesões ulcerativas e necróticas da pele nas extremidades de macacos em estudos toxicológicos não-clínicos (ver secção 5.3). Em ensaios clínicos não foram observadas lesões cutâneas com maior incidência. Foram relatadas erupções cutâneas na experiência pós-comercialização com a classe dos inibidores da DPP4. A erupção cutânea foi também observada como uma reação adversa para Onglyza (ver secção 4.8). Por conseguinte, e em linha com a rotina de avaliação do doente diabético, recomenda-se a monitorização de afeções da pele, tais como vesículas, ulceração ou erupções cutâneas.

Penfigoide bolhoso

Foram notificados casos de pós comercialização de penfigoide bolhoso que requerem hospitalização com a utilização do inibidor da DPP-4, incluindo saxagliptina. Nos casos notificados, os doentes geralmente responderam ao tratamento imunossupressor tópico ou sistémico e à descontinuação do inibidor da DPP-4. Se um doente desenvolver bolhas ou erosões enquanto recebe saxagliptina e houver suspeita de penfigoide bolhoso, este medicamento deve ser descontinuado e deve ser considerado o encaminhamento a um dermatologista para diagnóstico e tratamento adequado (ver secção 4.8).

Insuficiência cardíaca

A experiência na classe III-IV da NYHA (*New York Heart Association*) é limitada. No ensaio SAVOR foi observado um pequeno aumento na taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca nos doentes tratados com saxagliptina em comparação com placebo, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal (ver secção 5.1). Uma análise adicional não evidenciou um efeito de diferenciação entre as classes da NYHA. Recomenda-se precaução se Onglyza for utilizado em doentes que têm fatores de risco conhecidos para hospitalização por insuficiência cardíaca, tais como uma história de

insuficiência cardíaca ou compromisso renal moderado a grave. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos de insuficiência cardíaca, e para notificarem imediatamente esses sintomas.

Artralgia

Em relatórios pós-comercialização tem sido notificada dor articular, que pode ser grave, para inibidores DPP4 (ver secção 4.8). Os doentes sentiram alívio dos sintomas após interrupção da medicação e alguns sentiram recorrência dos sintomas com a reintrodução do mesmo ou de outro inibidor DPP4. O aparecimento de sintomas após o início da terapêutica farmacológica pode ser rápido ou pode ocorrer após longos períodos de tratamento. Se um doente apresentar dor articular grave, a continuação da terapêutica farmacológica deve ser avaliada individualmente.

Doentes imunocomprometidos

Os doentes imunocomprometidos, tais como doentes que foram submetidos a transplante de órgãos ou doentes diagnosticados com a síndrome da imunodeficiência humana, não foram estudados no programa clínico de Onglyza. Por conseguinte, o perfil de eficácia e segurança da saxagliptina não foi estabelecido nestes doentes.

Utilização com indutores potentes do CYP3A4

A utilização de indutores do CYP3A4 como a carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína, e rifampicina pode reduzir o efeito glicémico redutor de Onglyza (ver secção 4.5).

Lactose

Os comprimidos contêm lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os dados clínicos a seguir descritos sugerem que é baixo o risco de interações clinicamente significativas com medicamentos coadministrados.

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

A administração concomitante de saxagliptina e indutores do CYP3A4/5, que não seja a rifampicina (tais como carbamazepina, dexametasona, fenobarbital e fenitoína) não foi estudada e pode resultar numa concentração plasmática reduzida da saxagliptina e numa concentração aumentada do seu metabolito principal. O controlo glicémico deverá ser cuidadosamente avaliado quando a saxagliptina é utilizada concomitantemente com um indutor potente do CYP3A4/5.

A administração concomitante de saxagliptina com o inibidor moderado do CYP3A4/5 diltiazem, aumentou a C_{max} e a AUC da saxagliptina cerca de 63% e 2,1 vezes, respetivamente, e os valores correspondentes para o metabolito ativo diminuíram cerca de 44% e 34%, respetivamente.

A administração concomitante de saxagliptina com o inibidor potente do CYP3A4/5 cetoconazol, aumentou a C_{max} e a AUC da saxagliptina cerca de 62% e 2,5 vezes, respetivamente, e os valores correspondentes para o metabolito ativo diminuíram cerca de 95% e 88%, respetivamente.

A administração concomitante de saxagliptina com o indutor potente do CYP3A4/5 rifampicina, reduziu a C_{max} e a AUC da saxagliptina cerca de 53% e 76%, respetivamente. A exposição ao metabolito ativo e a inibição da atividade plasmática da DPP4 num intervalo de dose não foram afetadas pela rifampicina (ver secção 4.4).

Em estudos *in vitro*, a saxagliptina e o seu principal metabolito não inibiram o CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ou 3A4, nem induziram o CYP1A2, 2B6, 2C9, ou 3A4. Em estudos realizados em indivíduos saudáveis, nem a farmacocinética da saxagliptina nem a do seu principal metabolito foram significativamente alteradas pela metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina,

sinvastatina, omeprazol, antiácidos ou famotidina. Adicionalmente, a saxagliptina não alterou significativamente a farmacocinética da metformina, glibenclamida, pioglitazona, digoxina, sinvastatina, dos componentes ativos de um contraceptivo oral combinado (etinilestradiol e norgestimato), do diltiazem ou cetoconazol.

Os efeitos do tabagismo, dieta, produtos à base de plantas e consumo de álcool na farmacocinética da saxagliptina não foram especificamente estudados.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foi estudada a utilização de saxagliptina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva em doses elevadas (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Onglyza não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação

Desconhece-se se a saxagliptina é excretada no leite materno humano. Estudos em animais revelaram que saxagliptina e/ou o metabolito são excretados no leite materno. O risco para os lactentes não pode ser excluído. Deve ser tomada uma decisão de suspender o aleitamento ou de descontinuar a terapêutica, tendo em consideração o benefício do aleitamento para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foi estudado o efeito da saxagliptina na fertilidade nos seres humanos. Foram observados efeitos na fertilidade em ratos machos e fêmeas com doses elevadas causando sinais evidentes de toxicidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Onglyza sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis.

Quando conduzir ou utilizar máquinas, deve tomar-se em consideração que foram notificadas tonturas em estudos com saxagliptina. Adicionalmente, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando Onglyza é utilizado em associação com outros medicamentos antidiabéticos conhecidos por causarem hipoglicemia (p.ex. insulina, sulfonilureia).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência em ensaios controlados com placebo notificadas em $\geq 5\%$ dos doentes tratados com Onglyza 5 mg e mais frequentemente do que em doentes tratados com placebo são infeção do trato respiratório superior (7,7%), infeção do trato urinário (6,8%) e cefaleia (6,5%).

Foram aleatorizados 4.148 doentes com diabetes tipo 2, incluindo 3.021 doentes tratados com Onglyza, em seis estudos clínicos de segurança e eficácia, controlados, em dupla ocultação, realizados para avaliar os efeitos de saxagliptina no controlo glicémico. Em ensaios clínicos, aleatorizados, controlados, em dupla ocultação (incluindo desenvolvimento e experiência pós-comercialização), mais de 17.000 doentes com diabetes tipo 2 foram tratados com Onglyza.

Numa análise combinada em cinco estudos de eficácia e segurança clínicas, aleatorizados, controlados com placebo, em dupla ocultação, de 1.681 doentes com diabetes tipo 2 incluindo 882 doentes tratados com Onglyza 5 mg, realizados para avaliar os efeitos da saxagliptina no controlo glicémico, a incidência global de acontecimentos adversos em doentes tratados com saxagliptina 5 mg foi semelhante à do placebo. A interrupção da terapêutica devido a acontecimentos adversos foi superior

nos doentes que receberam saxagliptina 5 mg em comparação com placebo (3,3% em comparação com 1,8%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas em $\geq 5\%$ dos doentes tratados com saxagliptina 5 mg e mais frequentemente do que em doentes tratados com placebo ou que foram notificadas em $\geq 2\%$ dos doentes tratados com saxagliptina 5 mg e $\geq 1\%$ mais frequentemente comparado com placebo a partir da análise combinada de cinco estudos de controlo glicémico, mais um estudo adicional controlado com substância ativa em combinação inicial com metformina são apresentadas na Tabela 1.

As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 Frequência de reações adversas, de ensaios clínicos e experiência pós-comercialização, por classes de sistemas de órgãos

Classes de sistemas de órgãos Reação Adversa	Frequência das reações adversas por regime terapêutico				
	Saxagliptina em monoterapia	Saxagliptina com metformina ¹	Saxagliptina com uma sulfonilureia (glibenclamida)	Saxagliptina com uma tiazolidinediona	Saxagliptina em associação combinada com metformina e uma sulfonilureia
Infeções e Infestações					
Infeção do trato respiratório superior	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes	
Infeção do trato urinário	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes	
Gastroenterite	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes	
Sinusite	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes	
Nasofaringite		Frequentes ²			
Doenças do sistema imunitário					
Reações de hipersensibilidade ^{††}	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes	
Reações anafiláticas incluindo choque anafilático ^{†‡}	Raros	Raros	Raros	Raros	
Doenças do metabolismo e da nutrição					
Hipoglicemia			Muito frequentes ³		
Dislipidemia			Pouco frequentes		
Hipertrigliceridemia			Pouco frequentes		

Classes de sistemas de órgãos	Frequência das reações adversas por regime terapêutico				
Reação Adversa					
Doenças do sistema nervoso					
Tonturas	Frequentes				Frequentes
Cefaleias	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes	
Doenças gastrointestinais					
Dor abdominal [†]	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes	
Diarreia ⁴	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes	
Dispepsia		Frequentes			
Flatulência					Frequentes
Gastrite		Frequentes			
Náuseas [†]	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes	
Vômitos	Frequentes	Frequentes	Frequentes	Frequentes	
Pancreatite [†]	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes	
Obstipação [†]	Desconhecida	Desconhecida	Desconhecida	Desconhecida	Desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos					
Erupção cutânea [†]	Frequentes	Frequentes	Frequentes		
Dermatite [†]	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes	
Prurido [†]	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes	
Urticária [†]	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes	
Angioedema ^{†‡}	Raros	Raros	Raros	Raros	
Penfigoide bolhoso [†]	Desconhecida	Desconhecida	Desconhecida	Desconhecida	Desconhecida
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos					
Artralgia*		Pouco frequentes			
Mialgia ⁵		Frequentes			
Doenças dos órgãos genitais e da mama					
Disfunção erétil		Pouco frequentes			
Perturbações gerais e alterações no local de administração					
Fadiga	Frequentes		Pouco frequentes		Frequentes
Edema periférico				Frequentes	

¹Inclui saxagliptina em associação com metformina e associação inicial com metformina.

²Somente na terapêutica de associação inicial.

³Não se observou uma diferença estatisticamente significativa em comparação com placebo. A incidência de hipoglicemia confirmada foi pouco frequente para Onglyza 5 mg (0,8%) e placebo (0,7%).

⁴A incidência de diarreia foi 4,1% (36/882) no grupo saxagliptina 5 mg e 6,1% (49/799) no grupo placebo.

⁵Como combinação inicial com metformina, mialgia é notificada como pouco frequente.

[†]Reações adversas foram identificadas na experiência pós-comercialização.

^{*}Ver seções 4.3 e 4.4.

*Notificada também durante a experiência pós-comercialização (ver secção 4.4).

Resultados do ensaio SAVOR

O ensaio SAVOR incluiu 8.240 doentes tratados com Onglyza 5 mg ou 2,5 mg uma vez por dia e 8.173 doentes com placebo. Neste ensaio, a incidência global de acontecimentos adversos em doentes tratados com Onglyza foi semelhante ao placebo (72,5% *versus* 72,2%, respetivamente).

A incidência de acontecimentos de pancreatite adjudicados foi de 0,3% em ambos os doentes tratados com Onglyza e tratados com placebo na população intenção-de-tratar.

A incidência de reações de hipersensibilidade foi de 1,1% em ambos os doentes tratados com Onglyza e tratados com placebo.

A incidência global de hipoglicemia notificada (registada diariamente nos diários dos doentes) foi de 17,1% em indivíduos tratados com Onglyza e 14,8% entre os indivíduos tratados com placebo. A percentagem de indivíduos com notificações de acontecimentos *major* de hipoglicemia em tratamento (definida como um acontecimento que requer assistência de outra pessoa) foi mais elevada no grupo da saxagliptina do que no grupo placebo (2,1% e 1,6%, respetivamente). O aumento do risco de hipoglicemia global e hipoglicemia *major* observado no grupo tratado com saxagliptina ocorreu principalmente em indivíduos tratados inicialmente com SU e não em indivíduos inicialmente tratados com insulina ou metformina em monoterapia. O aumento do risco de hipoglicemia global e hipoglicemia *major* foi principalmente observado em indivíduos com A1c < 7% no início do estudo.

Foi notificado diminuição do número de linfócitos em 0,5% de doentes tratados com Onglyza e 0,4% de doentes tratados com placebo.

A hospitalização por insuficiência cardíaca, ocorreu numa taxa superior no grupo tratado com saxagliptina (3,5%) comparado com o grupo placebo (2,8%), com significância estatística nominal a favorecer o placebo [Probabilidade de risco (HR) = 1,27; IC 95% 1,07; 1,51); p=0,007]. Ver também secção 5.1.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipoglicemia

As reações adversas de hipoglicemia tiveram por base todas as notificações de hipoglicemia; não foi exigida a medição simultânea da glucose.

Quando utilizado em terapêutica de associação combinada com metformina mais uma sulfonilureia, a incidência global de hipoglicemia notificada foi de 10,1% para Onglyza 5 mg e 6,3% para placebo.

Quando utilizado em associação à insulina (com ou sem metformina), a incidência global de hipoglicemia notificada foi de 18,4% para Onglyza 5 mg e 19,9% para placebo.

Exames complementares de diagnóstico

Ao longo dos estudos clínicos, a incidência de acontecimentos adversos laboratoriais foi semelhante em doentes tratados com saxagliptina 5 mg em comparação com os doentes tratados com placebo. Foi observada uma pequena descida na contagem absoluta de linfócitos. A partir de uma contagem média absoluta inicial de linfócitos de aproximadamente 2200 células/ μ l, foi observada uma descida média de aproximadamente 100 células/ μ l em relação ao placebo, na análise combinada controlada com placebo. As contagens médias absolutas de linfócitos mantiveram-se estáveis com uma administração diária num período de duração de até 102 semanas. As descidas na contagem de linfócitos não foram associadas a reações adversas clinicamente relevantes. Desconhece-se o significado clínico destas descidas na contagem de linfócitos em relação ao placebo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Onglyza não teve efeito clinicamente significativo no intervalo QTc ou na frequência cardíaca com doses orais diárias até 400 mg durante 2 semanas (80 vezes a dose recomendada). Em caso de sobredosagem, devem-se iniciar as medidas de suporte adequadas de acordo com o estado clínico do doente. A saxagliptina e o seu metabolito principal podem ser removidos por hemodiálise (23% da dose durante 4 horas).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes. Inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP4), código ATC: A10BH03

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

A saxagliptina é um inibidor da DPP4 altamente potente (K_i : 1,3 nM), seletivo, reversível e competitivo. Em doentes com diabetes tipo 2, a administração de saxagliptina conduziu à inibição da atividade da enzima DPP4 durante um período de 24 horas. Após uma sobrecarga oral de glucose, esta inibição da DPP4 resultou num aumento 2-3 vezes superior nos níveis circulantes de hormonas incretinas ativas, incluindo o peptídeo tipo 1 semelhante ao glucagom (GLP-1) e o polipeptídeo insulínico dependente da glucose (GIP), numa diminuição das concentrações de glucagom e num aumento da capacidade de resposta das células beta dependentes da glucose, resultando em concentrações superiores de insulina e C-peptídeo. O aumento de insulina das células beta pancreáticas e a diminuição de glucagom das células alfa-pancreáticas foram associados a baixas concentrações de glucose em jejum e a uma resposta de glucose reduzida após uma sobrecarga oral de glucose ou uma refeição. Saxagliptina melhora o controlo glicémico por redução das concentrações de glucose em jejum e pós-prandial em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2.

Eficácia e segurança clínicas

Em ensaios clínicos, aleatorizados, controlados, em dupla ocultação (incluindo desenvolvimento e experiência pós-comercialização), mais de 17.000 doentes com diabetes tipo 2 foram tratados com saxagliptina.

Controlo glicémico

Um total de 4.148 doentes com diabetes tipo 2, incluindo 3.021 doentes tratados com saxagliptina, foram aleatorizados em 6 estudos de segurança e eficácia, em dupla ocultação, controlados, realizados para avaliar os efeitos de saxagliptina no controlo glicémico. O tratamento com saxagliptina 5 mg uma vez por dia resultou em melhorias clinicamente relevantes e estatisticamente significativas na hemoglobina A1c (HbA1c), na glucose plasmática em jejum (GPJ) e glucose pós-prandial (GPP) em comparação com placebo em monoterapia, em associação com metformina (terapêutica inicial ou de associação), em associação com sulfonilureia, e em associação com uma tiazolidinediona (ver Tabela 2). Não se registou alteração aparente no peso corporal associado à saxagliptina. Foram observadas reduções da HbA1c dentro dos subgrupos incluindo sexo, idade, raça, e o índice de massa corporal inicial (BMI) e um valor basal superior de HbA1c foi associado a uma maior variação média do valor basal com saxagliptina.

Saxagliptina em monoterapia

Foram realizados dois estudos controlados com placebo, em dupla ocultação, com uma duração de 24 semanas, para avaliar a eficácia e segurança da monoterapia com saxagliptina em doentes com diabetes tipo 2. Em ambos os estudos, o tratamento uma vez por dia com saxagliptina proporcionou

melhorias significativas na HbA1c (ver Tabela 2). Os resultados destes estudos foram confirmados com dois estudos regionais (Asiáticos) subsequentes em monoterapia de 24 semanas comparando saxagliptina 5 mg com placebo.

Saxagliptina em associação à terapêutica com metformina

Foi realizado um estudo de associação com a metformina, controlado com placebo, com uma duração de 24 semanas, para avaliar a eficácia e segurança de saxagliptina em associação com metformina em doentes com inadequado controlo glicémico (HbA1c 7-10%) com metformina isoladamente.

Saxagliptina (n=186) proporcionou melhorias significativas na HbA1c, GPJ e GPP em comparação com placebo (n=175). As melhorias na HbA1c, GPP e GPJ após tratamento com saxagliptina 5 mg mais metformina mantiveram-se até à 102 Semana. A alteração da HbA1c para saxagliptina 5 mg mais metformina (n=31) em comparação ao placebo mais metformina (n=15) foi de -0,8% à 102 Semana.

Saxagliptina em associação à terapêutica com metformina em comparação com SU em associação à terapêutica com metformina

Foi realizado um estudo de 52 semanas, para avaliar a eficácia e segurança de saxagliptina 5 mg em associação com metformina (428 doentes) em comparação com sulfonilureia (glipizida 5 mg com dose ajustada até 20 mg conforme necessário; dose média de 15 mg) em associação com metformina (430 doentes) em 858 doentes com inadequado controlo glicémico (HbA1c 6,5-10%) com metformina em monoterapia. A dose média de metformina foi de aproximadamente 1.900 mg em cada grupo de tratamento. Após 52 semanas, os grupos de saxagliptina e glipizida tiveram reduções médias semelhantes na HbA1c em relação aos valores iniciais na análise por protocolo (-0,7% vs. -0,8%, respetivamente, valor inicial médio da HbA1c de 7,5% para ambos os grupos). A análise em intenção de tratar mostrou resultados consistentes. A redução na GPJ foi ligeiramente inferior no grupo da saxagliptina e verificaram-se mais descontinuações (3,5% vs. 1,2%) devido à falta de eficácia com base nos critérios de GPJ durante as primeiras 24 semanas do estudo. A saxagliptina também permitiu uma proporção significativamente inferior de doentes com hipoglicemia, 3% (19 acontecimentos em 13 indivíduos) vs. 36,3% (750 acontecimentos em 156 doentes) para a glipizida. Os doentes tratados com saxagliptina apresentaram uma diminuição do peso corporal em relação ao valor inicial em comparação com um aumento do peso em doentes que receberam glipizida (-1,1 vs. +1,1 kg).

Saxagliptina em associação à terapêutica com metformina em comparação com sitagliptina em associação à terapêutica com metformina

Foi realizado um estudo de 18 semanas, para avaliar a eficácia e segurança de saxagliptina 5 mg em associação com metformina (403 doentes) em comparação com sitagliptina 100 mg em associação com metformina (398 doentes) em 801 doentes com inadequado controlo glicémico com metformina em monoterapia. Após 18 semanas, a saxagliptina foi não inferior em relação à sitagliptina na redução média na HbA1c em relação aos valores iniciais na análise por protocolo e no total da população analisada. As reduções na HbA1c em relação ao valor inicial para a saxagliptina e sitagliptina na análise primária por protocolo foram, respetivamente, de -0,5% (média e mediana) e -0,6% (média e mediana). Na análise confirmatória do total da população estudada, as reduções médias foram, respetivamente, de -0,4% e -0,6% para saxagliptina e sitagliptina, com reduções medianas de -0,5% para ambos os grupos.

Saxagliptina em associação com metformina como terapêutica inicial

Foi realizado um estudo de 24 semanas, para avaliar a eficácia e segurança de saxagliptina 5 mg em associação com metformina como terapêutica inicial de associação em doentes sem tratamento prévio com inadequado controlo glicémico (HbA1c 8-12%). A terapêutica inicial de associação de saxagliptina 5 mg mais metformina (n=306) proporcionou melhorias significativas na HbA1c, GPJ e GPP em comparação quer com saxagliptina (n=317) quer com metformina isoladamente (n=313) como terapêutica inicial. Foram observadas reduções na HbA1c em relação aos valores iniciais até à 24ª Semana em todos os sub-grupos avaliados definidos pelos valores iniciais de HbA1c, com maiores reduções observadas em doentes com um valor inicial de HbA1c \geq 10% (ver Tabela 2). As melhorias na HbA1c, GPP e GPJ após terapêutica inicial com saxagliptina 5 mg mais metformina mantiveram-se até à 76ª Semana. A alteração de HbA1c para saxagliptina 5 mg mais metformina (n=177) em comparação com metformina mais placebo (n=147) foi de -0,5% na 76ª Semana.

Terapêutica de associação de saxagliptina com glibenclamida

Foi realizado um estudo com associação, controlado com placebo, com uma duração de 24 semanas para avaliar a eficácia e segurança de saxagliptina em associação com glibenclamida em doentes com inadequado controlo glicémico, na altura do recrutamento (HbA1c 7,5-10%) com uma dose submáxima de glibenclamida isoladamente. Saxagliptina em associação com uma dose intermédia de uma sulfonilureia (glibenclamida 7,5 mg) fixa, foi comparada com a titulação até uma dose mais elevada de glibenclamida (aproximadamente 92% de doentes no grupo de placebo mais glibenclamida tiveram ajuste para doses mais elevadas até uma dose diária total final de 15 mg). Saxagliptina (n=250) proporcionou melhorias significativas na HbA1c, GPJ e GPP em comparação com a titulação até uma dose mais elevada de glibenclamida (n=264). As melhorias na HbA1c e GPP após tratamento com saxagliptina 5 mg mantiveram-se até à 76ª Semana. A alteração de HbA1c para saxagliptina 5 mg (n=56) em comparação com glibenclamida, ajustada para doses mais elevadas, mais placebo (n=27) foi de -0,7% na 76ª Semana.

Terapêutica combinada de associação de saxagliptina com insulina (com ou sem metformina)

Um total de 455 doentes com diabetes tipo 2 participaram num estudo de 24 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo para avaliar a eficácia e a segurança da saxagliptina em combinação com uma dose estável de insulina (média inicial: 54,2 Unidades) em doentes com inadequado controlo glicémico (HbA1c $\geq 7,5\%$ e $\leq 11\%$), com insulina isoladamente (n=141) ou com insulina combinada com uma dose estável de metformina (n=314). Após a 24 semana, a saxagliptina 5 mg associada à insulina, com ou sem metformina, proporcionou melhorias significativas na HbA1c e na GPP em comparação com placebo associado à insulina, com ou sem metformina. Reduções similares da HbA1c *versus* placebo foram atingidas em doentes a utilizar saxagliptina 5 mg em associação à insulina independentemente da utilização da metformina (-0,4% para os dois sub-grupos). A melhoria na HbA1c, no grupo saxagliptina em associação à insulina, manteve-se desde o início até à semana 52, em comparação com o grupo placebo associado à insulina, com ou sem metformina. A alteração na HbA1c para o grupo da saxagliptina (n=244) em comparação com placebo (n=124) foi de -0,4% na semana 52.

Terapêutica de associação de saxagliptina com tiazolidinediona

Foi realizado um estudo controlado com placebo, com uma duração de 24 semanas, para avaliar a eficácia e segurança de saxagliptina em associação com uma tiazolidinediona (TZD) em doentes com inadequado controlo glicémico (HbA1c 7-10,5%) com TZD isoladamente. Saxagliptina (n=183) proporcionou melhorias significativas na HbA1c, GPJ e GPP em comparação com placebo (n=180). As melhorias na HbA1c, GPP e GPJ após tratamento com saxagliptina 5 mg mantiveram-se até à 76ª Semana. A alteração de HbA1c para saxagliptina 5 mg (n=82) em comparação com TZD mais placebo (n=53) foi de -0,9% na 76ª Semana.

Terapêutica combinada de associação de saxagliptina com metformina e sulfonilureia

Um total de 257 doentes com diabetes tipo 2 participaram num estudo de 24 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo para avaliar a eficácia e a segurança de saxagliptina (5 mg uma vez por dia) em combinação com metformina mais uma sulfonilureia (SU) em doentes com inadequado controlo glicémico (HbA1c $\geq 7\%$ e $\leq 10\%$). A saxagliptina (n=127) proporcionou melhorias significativas na HbA1c e na GPP em comparação com placebo (n=128). A alteração na HbA1c para a saxagliptina em comparação com placebo foi de -0,7% na Semana 24.

Terapêutica de associação de saxagliptina a dapagliflozina mais metformina

Um estudo aleatorizado de 24 semanas, em dupla ocultação, controlado com placebo realizado em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 comparou saxagliptina 5 mg com placebo em terapêutica de associação em indivíduos com HbA1c 7-10,5% tratados com dapagliflozina (inibidor SGLT2) e metformina. Doentes que completaram o período inicial de 24 semanas de estudo foram elegíveis para entrar numa extensão (52 semanas) controlada do estudo a longo prazo de 28 semanas.

Os indivíduos tratados com saxagliptina adicionada a dapagliflozina e metformina (n=153) atingiram reduções superiores da HbA1c estatisticamente significativas (valor-p < 0,0001) *versus* o grupo com placebo adicionado a dapagliflozina mais metformina (n=162) às 24 semanas (ver Tabela 2). O efeito sobre a HbA1c observado na semana 24 manteve-se até à semana 52. O perfil de segurança de

saxagliptina adicionada a dapagliflozina mais metformina no período de tratamento a longo prazo foi consistente com o observado no período de tratamento de 24 semanas neste estudo e no ensaio em que a saxagliptina e dapagliflozina foram concomitantemente adicionadas à terapêutica de doentes tratados com metformina (descrição abaixo).

Proporção de doentes que atingiram HbA1c < 7%

A proporção de doentes que atingiu HbA1c < 7% na semana 24 foi mais elevada no grupo de saxagliptina 5 mg mais dapagliflozina mais metformina 35,3% (IC 95% [28,2; 42,2]) comparativamente ao grupo de placebo mais dapagliflozina mais metformina 23,1% (IC 95% [16,9; 29,3]). O efeito observado na HbA1c na Semana 24 manteve-se até à Semana 52.

Tabela 2 Principais resultados de eficácia de Onglyza 5 mg diários em ensaios em monoterapia, controlados com placebo, e ensaios com terapêutica de associação

	Valor inicial médio da HbA1c (%)	Varição média ² do valor inicial da HbA1c (%) na semana 24	Varição média corrigida para o placebo da HbA1c (%) na semana 24 (IC 95%)
ENSAIOS EM MONOTERAPIA			
• Estudo CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9; -0,4) ³
• Estudo CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (manhã)	-0,4 (-0,7; -0,1) ⁴
(n=70)	7,9	-0,6 (noite)	-0,4 (-0,6; -0,1) ⁵
ENSAIOS COM ASSOCIAÇÕES			
• Estudo CV1811014: associação com metformina (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0; -0,6) ³
• Estudo CV181040: associação com SU ¹ (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9; -0,6) ³
• Estudo D1680L00006: associação com metformina mais uma SU (n=257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9; -0,5) ³
• Estudo CV181013: associação com TZD (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8; -0,4) ³
• Estudo CV181039: associação inicial com metformina ⁶			
População global (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7; -0,4) ⁷
Estratos com valor inicial de HbA1c ≥ 10% (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9; -0,3) ⁸
• Estudo CV181168: associação sequencial a dapagliflozina + metformina (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5; -0,2) ⁹
• Estudo CV181057: associação à insulina (+/- metformina)			
População global (n=300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6; -0,2) ³

n= Doentes aleatorizados (análise primária de eficácia-intenção de tratar) com os dados disponíveis.

¹ O grupo placebo teve ajuste para doses mais elevadas de glibenclamida de 7,5 mg até 15 mg como dose diária total.

² Varição média ajustada do valor inicial ajustada para o valor inicial (ANCOVA).

³ p<0,0001 comparativamente com placebo.

⁴ p=0,0059 comparativamente com placebo.

⁵ p=0,0157 comparado com placebo.

⁶ A metformina teve ajuste para doses mais elevadas de 500 até 2000 mg por dia conforme tolerado.

⁷ Varição média do valor inicial da HbA1c é a diferença entre os grupos de saxagliptina+metformina e metformina em monoterapia (p<0,0001)

⁸ Varição média do valor inicial da HbA1c é a diferença entre os grupos de saxagliptina+metformina e metformina em monoterapia.

⁹ Varição média do valor inicial da HbA1c é a diferença entre os grupos de saxagliptina+dapagliflozina+metformina e dapagliflozina+metformina (p< 0,0001).

Saxagliptina e dapagliflozina adicionadas à terapêutica de metformina

Um total de 534 doentes adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 e inadequado controlo glicémico com metformina em monoterapia (HbA1c 8%-12%), participaram neste ensaio de 24 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com substância ativa, para comparar a associação de saxagliptina e dapagliflozina adicionadas concomitantemente à metformina, *versus* saxagliptina ou dapagliflozina adicionadas à metformina. Os doentes foram aleatorizados para um de três grupos de tratamento em dupla ocultação para receber saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg adicionadas à metformina, saxagliptina 5 mg e placebo adicionados à metformina, ou dapagliflozina 10 mg e placebo adicionados à metformina.

O grupo de saxagliptina e dapagliflozina atingiu reduções significativamente superiores na HbA1c *versus* o grupo de saxagliptina ou o grupo de dapagliflozina às 24 semanas (ver Tabela 3).

Tabela 3 HbA1c na semana 24 num estudo controlado com substância ativa comparando a associação de saxagliptina e dapagliflozina adicionadas simultaneamente à metformina com saxagliptina ou dapagliflozina adicionadas à metformina

Parâmetro de eficácia	Saxagliptina 5 mg + dapagliflozina 10 mg + metformina N=179 ^{Error! Reference source not found.}	Saxagliptina 5 mg + metformina N=176 ^{Error! Reference source not found.}	Dapagliflozina 10 mg + metformina N=179 ^{Error! Reference source not found.}
HbA1c (%) na semana 24 ^{Error! Reference source not found.}			
Valor inicial (média)	8,93	9,03	8,87
Varição desde o início (média ajustada ³) (Intervalo de confiança [IC] 95%)	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Diferença de saxagliptina + metformina (média ajustada ³) (IC 95%)	-0,59 ^{Error! Reference source not found.} (-0,81; -0,37)	-	-
Diferença de dapagliflozina + metformina (média ajustada ³) (IC 95%)	-0,27 ^{Error! Reference source not found.} (-0,48; -0,05)	-	-

¹ LRM = Análise longitudinal de medidas repetidas (utilizando valores anteriores ao resgate).

² Doentes aleatorizados e tratados, com avaliação de eficácia no início e pelo menos 1 avaliação pós-início.

³ Média dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial.

⁴ valor-p <0,0001.

⁵ valor-p=0,0166.

Proporção de doentes que atingiram HbA1c < 7%

No grupo da associação de saxagliptina e dapagliflozina, 41,4% (IC 95% [34,5; 48,2]) dos doentes atingiram níveis de HbA1c inferiores a 7% comparativamente com 18,3% (IC 95% [13,0; 23,5]) no grupo de doentes de saxagliptina e 22,2% (IC 95% [16,1; 28,3]) no grupo de doentes de dapagliflozina.

Doentes com compromisso renal

Foi realizado um estudo controlado com placebo, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, com a duração de 12 semanas para avaliar o efeito do tratamento com saxagliptina 2,5 mg uma vez por dia comparada com placebo em 170 doentes (85 doentes em saxagliptina e 85 em placebo) com diabetes tipo 2 (HbA1c 7-11%) e compromisso renal (moderado [n=90]; grave [n=41]; ou DRT [n=39]). Neste estudo, 98,2% dos doentes receberam outro tratamento anti-hiperglicemiante (75,3% com insulina e 31,2% com anti-hiperglicemiantes orais; alguns receberam ambos). Saxagliptina diminuiu significativamente a HbA1c comparada com placebo; a variação da HbA1c para a

saxagliptina foi -0,9% na semana 12 (variação da HbA1c de -0,4% para placebo). A melhoria na HbA1c após tratamento com a saxagliptina 2,5 mg manteve-se até à semana 52, contudo o número de doentes que completaram as 52 semanas sem modificação no tratamento anti-hiperglicemiante foi baixo (26 doentes no grupo saxagliptina *versus* 34 doentes no grupo placebo). A incidência de acontecimentos hipoglicémicos confirmados foi mais elevada no grupo da saxagliptina (9,4%) comparativamente ao grupo placebo (4,7%) embora o número de indivíduos com um episódio de hipoglicemia não diferisse entre os grupos de tratamento. Igualmente não foram encontrados efeitos adversos na função renal determinados pela taxa de filtração glomerular estimada ou CICr na semana 12 e na semana 52.

Estudo da Avaliação dos Resultados Vasculares de Saxagliptina Registados em Doentes com Diabetes Mellitus-Trombólise no Enfarte do Miocárdio (SAVOR).

O SAVOR foi um ensaio de resultados cardiovasculares (CV) em 16.492 doentes com HbA1c \geq 6,5% e < 12% (12.959 com doença CV estabelecida; apenas 3.533 com múltiplos fatores de risco), que foram aleatorizados para saxagliptina (n=8.280) ou placebo (n=8.212) em adição aos padrões de cuidados regionais para a HbA1c e fatores de risco CV. A população do estudo incluiu os que tinham \geq 65 anos (n=8.561) e \geq 75 anos (n=2.330), com função renal normal ou compromisso renal ligeiro (n=13.916) bem como compromisso renal moderado (n=2.240) ou grave (n=336).

O objetivo primário de segurança (não-inferioridade) e eficácia (superioridade) foi um objetivo composto consistindo no tempo até à primeira ocorrência de qualquer dos seguintes acontecimentos adversos CV *major* (MACE): morte CV, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral isquémico não fatal.

Após um seguimento médio de 2 anos, o ensaio atingiu o seu principal objetivo de segurança demonstrando que a saxagliptina não aumenta o risco cardiovascular em doentes com diabetes tipo 2 comparativamente ao placebo quando adicionado à terapêutica de base presente.

Não foi observado nenhum benefício para MACE ou mortalidade por todas as causas.

Tabela 4 Objetivos Clínicos Primários e Secundários por Grupo de Tratamento no Estudo SAVOR*

Objetivo	Saxagliptina (N=8.280)		Placebo (N=8.212)		Probabilidade de risco (HR) (IC 95%) [†]
	Indivíduos com acontecimentos n (%)	Taxa de acontecimentos por 100 doentes-ano	Indivíduos com acontecimentos n (%)	Taxa de acontecimentos por 100 doentes-ano	
Objetivo primário composto: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89; 1,12) ^{‡,§, #}
Objetivo secundário composto: MACE mais	1.059 (12,8)	6,72	1.034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94; 1,11) [†]
Mortalidade por todas as causas	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96; 1,27) [†]

* População intenção-de-tratar

† Probabilidade de risco (HR) ajustada para a categoria função renal no início do estudo e categoria de risco de doença cardiovascular (CVD) no início do estudo.

‡ valor-p <0,001 para não-inferioridade (baseado em HR <1,3) comparado com placebo.

§ valor-p =0,99 para superioridade (baseado em HR <1,0) comparado com placebo.

Acontecimentos acumulados consistentemente ao longo do tempo, e as taxas de acontecimentos para Onglyza e placebo não divergiram notavelmente ao longo do tempo.

† Não foi testada a significância.

Um dos componentes do objetivo secundário composto, a hospitalização por insuficiência cardíaca, ocorreu numa taxa superior no grupo saxagliptina (3,5%) comparado com o grupo placebo (2,8%), com significado estatístico nominal favorecendo o placebo [HR = 1,27; (IC 95% 1,07; 1,51); p =

0,007]. Não foi possível identificar definitivamente os fatores clinicamente relevantes preditivos do aumento do risco relativo com o tratamento de saxagliptina. Indivíduos em risco elevado para hospitalização por insuficiência cardíaca, independentemente do tratamento atribuído, podem ser identificados pelos fatores de risco conhecidos para a insuficiência cardíaca como sejam a história inicial de insuficiência cardíaca ou compromisso da função renal. No entanto, indivíduos a fazer saxagliptina com uma história de insuficiência cardíaca ou compromisso da função renal no início do estudo não apresentaram um risco aumentado em relação ao placebo para os objetivos compostos primários ou secundários ou mortalidade por todas as causas.

Outro objetivo secundário, mortalidade por todas as causas, ocorreu a uma taxa de 5,1% no grupo saxagliptina e 4,6% no grupo placebo (ver Tabela 4). As mortes CVs foram distribuídas pelos grupos de tratamento. Houve um desequilíbrio numérico na morte não-CV, com mais acontecimentos na saxagliptina (1,8%) do que no placebo (1,4%) [HR = 1,27; (IC 95% 1,00; 1,62); p = 0,051].

Numa análise exploratória, a A1c foi mais baixa com saxagliptina em comparação com placebo.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Onglyza em todos os sub-grupos da população pediátrica na diabetes *mellitus* tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

População idosa

No estudo SAVOR em subgrupos com mais de 65 e mais de 75 anos de idade, a eficácia e a segurança foram consistentes com a população global do estudo.

O GENERATION foi um estudo de 52 semanas de controlo glicémico em 720 doentes idosos, a idade média foi de 72,6 anos; 433 indivíduos (60,1%) tinham < 75 anos de idade e 287 indivíduos (39,9%) tinham ≥ 75 anos de idade. O objetivo primário foi a proporção de doentes que atingiam HbA1c < 7% sem hipoglicemia confirmada ou grave. Aparentemente não houve diferença na percentagem de respostas: 37,9% (saxagliptina) e 38,2% (glimepirida) atingiram o objetivo primário. Uma proporção inferior de doentes no grupo saxagliptina (44,7%) comparado com o grupo glimepirida (54,7%) atingiu uma HbA1c alvo de 7,0%. Uma proporção inferior de doentes no grupo saxagliptina (1,1%) comparado com o grupo glimepirida (15,3%), experimentou um acontecimento hipoglicémico confirmado ou grave.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da saxagliptina e do seu metabolito principal foi semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com diabetes tipo 2.

Absorção

A saxagliptina foi rapidamente absorvida após administração oral em jejum, com as concentrações plasmáticas máximas de saxagliptina e do seu metabolito principal (C_{max}) atingidas entre 2 e 4 horas (t_{max}), respetivamente. Os valores da C_{max} e AUC da saxagliptina e do seu metabolito principal aumentou proporcionalmente com o incremento da dose de saxagliptina e esta proporcionalidade de dose foi observada em doses até 400 mg. Após a administração oral de uma dose única de 5 mg de saxagliptina em indivíduos saudáveis, os valores médios da AUC plasmática da saxagliptina e do seu metabolito principal foram de 78 ng·h/ml e de 214 ng·h/ml, respetivamente. Os valores de C_{max} plasmática correspondentes foram de 24 ng/ml e de 47 ng/ml, respetivamente. Os coeficientes de variação entre indivíduos para a C_{max} e AUC da saxagliptina foram inferiores a 12%.

A inibição da atividade plasmática da DPP4 pela saxagliptina durante pelo menos 24 horas após administração oral de saxagliptina deve-se à elevada potência, elevada afinidade e prolongada ligação ao local ativo.

Interação com os alimentos

Os alimentos tiveram efeitos relativamente modestos na farmacocinética da saxagliptina em indivíduos saudáveis. A administração com alimentos (uma refeição rica em gorduras) não resultou em qualquer alteração na C_{max} da saxagliptina e resultou num aumento de 27% na AUC em comparação com o estado de jejum. O tempo da saxagliptina para atingir a C_{max} (t_{max}) aumentou em aproximadamente 0,5 horas com alimentos em comparação com o estado de jejum. Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

Distribuição

A ligação *in vitro* da saxagliptina e do seu metabolito principal às proteínas no soro humano é desprezável. Assim, não é esperado que as alterações nos níveis sanguíneos de proteínas em vários estadios de doença (p.ex. compromisso renal ou hepático) modifiquem a distribuição da saxagliptina.

Biotransformação

O metabolismo da saxagliptina é mediado primariamente pelo citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). O metabolito principal da saxagliptina é também um inibidor da DPP4, seletivo, reversível e competitivo, com metade da potência da saxagliptina.

Eliminação

Os valores médios da semivida plasmática terminal ($t_{1/2}$) da saxagliptina e do seu metabolito principal são de 2,5 horas e 3,1 horas, respetivamente, e o valor $t_{1/2}$ médio da inibição plasmática da DPP4 foi de 26,9 horas. A saxagliptina é eliminada tanto pela via renal como hepática. Após a administração oral de uma dose única de 50 mg de saxagliptina- ^{14}C , 24%, 36%, e 75% da dose foi excretada na urina na forma de saxagliptina, do seu metabolito principal, e de radioatividade total, respetivamente. A média da depuração renal da saxagliptina (~230 ml/min) foi maior do que a média estimada da taxa de filtração glomerular (~120 ml/min), sugerindo alguma excreção renal ativa. Para o metabolito principal, os valores de depuração renal foram comparáveis à taxa de filtração glomerular estimada. Um total de 22% da radioatividade administrada foi recuperada nas fezes, representando a fração da dose de saxagliptina excretada na bÍlis e/ou medicamento não absorvido pelo trato gastrointestinal.

Linearidade

A C_{max} e AUC da saxagliptina e do seu metabolito principal aumentaram proporcionalmente com a dose de saxagliptina. Não se observou acumulação apreciável quer da saxagliptina quer do seu metabolito principal com tomas únicas diárias repetidas em qualquer das doses. Não se observou dose- e tempo-dependência na depuração da saxagliptina e do seu metabolito principal ao longo de 14 dias de tomas únicas diárias com saxagliptina em doses compreendidas entre 2,5 mg e 400 mg.

Populações especiais

Compromisso renal

Foi realizado um estudo aberto, com dose única, para avaliar a farmacocinética de uma dose oral de 10 mg de saxagliptina em indivíduos com vários graus de compromisso renal crónico, em comparação com indivíduos com função renal normal. O estudo incluiu doentes com compromisso renal classificado com base na depuração da creatinina como ligeiro (TFG ≥ 45 a < 90 ml/min aproximadamente), moderado (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min aproximadamente), ou grave (TFG < 30 ml/min aproximadamente), bem como doentes com DRT submetidos a hemodiálise.

O grau de compromisso renal não afetou a C_{max} da saxagliptina ou do seu metabolito principal. Em indivíduos com compromisso renal ligeiro, a média dos valores AUC para a saxagliptina e o seu metabolito principal foi 1,2 e 1,7 vezes mais elevados, respetivamente, que a média dos valores AUC em indivíduos com função renal normal. Dado que aumentos desta magnitude não são clinicamente relevantes, não são recomendados ajustes da dose em doentes com compromisso renal ligeiro. Em indivíduos com compromisso renal moderado a grave ou em indivíduos com DRT submetidos a hemodiálise, os valores AUC da saxagliptina e do seu metabolito principal foram 2,1 e 4,5 vezes mais elevados, respetivamente, que os valores AUC em indivíduos com a função renal normal.

Compromisso hepático

Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Classe A da escala Child-Pugh), moderado (Classe B da escala Child-Pugh) ou grave (Classe C da escala Child-Pugh) as exposições à saxagliptina foram

1,1; 1,4 e 1,8 vezes mais elevadas, respetivamente, e as exposições à BMS-510849 foram 22%, 7% e 33% menos elevadas, respetivamente, do que as observadas em indivíduos saudáveis.

Idosos (≥ 65 anos)

Os doentes idosos (65-80 anos) apresentaram uma AUC de saxagliptina superior em 60% comparativamente com doentes mais novos (18-40 anos). Este facto não é considerado clinicamente significativo, pelo que, não se recomenda qualquer ajuste posológico de Onglyza apenas com base na idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em macacos cynomolgus a saxagliptina produziu lesões reversíveis na pele (descamação, ulceração e necrose) nas extremidades (cauda, dedos, escroto e/ou nariz) com doses ≥ 3 mg/kg/dia. O nível sem efeito (NOEL) para as lesões é 1 e 2 vezes a exposição humana para a saxagliptina e o principal metabolito, respetivamente, na dose humana recomendada de 5 mg/dia (DHR).

A relevância clínica das lesões da pele é desconhecida, no entanto, não foram observados equivalentes clínicos das lesões da pele em macacos nos ensaios clínicos com saxagliptina em humanos.

Em todas as espécies estudadas em exposições a partir de 7 vezes a DHR foram observados efeitos relacionados com a imunidade, hiperplasia linfóide mínima não-progressiva no baço, nódulos linfáticos e medula óssea sem sequelas adversas.

A saxagliptina produziu toxicidade gastrointestinal em cães, incluindo fezes sanguinolentas/mucoides e enteropatia em doses mais elevadas com um NOEL 4 e 2 vezes a exposição humana para a saxagliptina e o seu principal metabolito, respetivamente, na DHR.

A saxagliptina não foi genotóxica num conjunto convencional de estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*. Não se observou potencial carcinogénico em ensaios de carcinogenicidade ao longo de dois anos em ratinhos e ratos.

Foram observados efeitos na fertilidade em ratos machos e fêmeas com doses elevadas causando sinais evidentes de toxicidade. A saxagliptina não foi teratogénica em quaisquer doses avaliadas em ratos e coelhos. Em doses elevadas em ratos, a saxagliptina causou ossificação reduzida (um atraso no desenvolvimento) da pélvis fetal e redução do peso dos fetos (na presença de toxicidade materna) com um NOEL 303 e 30 vezes a exposição humana para a saxagliptina e o principal metabolito, respetivamente, na DHR. Nos coelhos, os efeitos da saxagliptina limitaram-se a alterações esqueléticas menores somente observadas em doses materno-tóxicas (NOEL 158 e 224 vezes a exposição humana para a saxagliptina e o principal metabolito, respetivamente, na DHR). Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, a saxagliptina causou redução do peso das crias em doses materno-tóxicas, com um NOEL 488 e 45 vezes a exposição humana para a saxagliptina e o principal metabolito, respetivamente, na DHR. O efeito no peso da ninhada foi observado até ao dia 92 e 120 pós-natal em fêmeas e machos, respetivamente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Celulose, microcristalina (E460i)
Croscarmelose sódica (E468)
Estearato de magnésio

Revestimento

Onglyza 2,5 mg comprimidos revestidos por película

Álcool polivinílico
Macrogol 3350
Dióxido de titânio (E171)
Talco (E553b)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Onglyza 5 mg comprimidos revestidos por película

Álcool polivinílico
Macrogol 3350
Dióxido de titânio (E171)
Talco (E553b)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Tinta de impressão

Shellac
Laca de alumínio de indigotina (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister Alu/Alu.

Onglyza 2,5 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens de 14, 28 e 98 comprimidos revestidos por película em blisters calendário não destacáveis.

Embalagens de 30x1 e 90x1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis em dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Onglyza 5 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens de 14, 28, 56 e 98 comprimidos revestidos por película em blisters não destacáveis.

Embalagens de 14, 28, 56 e 98 comprimidos revestidos por película em blisters calendário não destacáveis.

Embalagens de 30x1 e 90x1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis em dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Onglyza 2,5 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/09/545/011 14 comprimidos revestidos por película (blister calendário)
EU/1/09/545/012 28 comprimidos revestidos por película (blister calendário)
EU/1/09/545/013 98 comprimidos revestidos por película (blister calendário)
EU/1/09/545/014 30x1 (dose unitária) comprimidos revestidos por película
EU/1/09/545/015 90x1 (dose unitária) comprimidos revestidos por película

Onglyza 5 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/09/545/001 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/545/002 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/545/003 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/545/004 98 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/545/005 14 comprimidos revestidos por película (blister calendário)
EU/1/09/545/006 28 comprimidos revestidos por película (blister calendário)
EU/1/09/545/007 56 comprimidos revestidos por película (blister calendário)
EU/1/09/545/008 98 comprimidos revestidos por película (blister calendário)
EU/1/09/545/009 30x1 (dose unitária) comprimidos revestidos por película
EU/1/09/545/010 90x1 (dose unitária) comprimidos revestidos por película

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 01 outubro 2009

Data da última renovação: 18 julho 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela liberação do lote

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Reino Unido

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Onglyza 2,5 mg comprimidos revestidos por película
saxagliptina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 2,5 mg de saxagliptina (cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30x1 comprimidos revestidos por película
90x1 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/545/011 14 comprimidos revestidos por película (blister calendário)
EU/1/09/545/012 28 comprimidos revestidos por película (blister calendário)
EU/1/09/545/013 98 comprimidos revestidos por película (blister calendário)
EU/1/09/545/014 30x1 (dose unitária) comprimidos revestidos por película
EU/1/09/545/015 90x1 (dose unitária) comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

onglyza 2,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS (DESTACÁVEIS/ NÃO DESTACÁVEIS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onglyza 2,5 mg comprimidos
saxagliptina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS CALENDÁRIO (NÃO DESTACÁVEIS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onglyza 2,5 mg comprimidos
saxagliptina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Segunda Terça Quarta Quinta Sexta Sábado Domingo

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Onglyza 5 mg comprimidos revestidos por película
saxagliptina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de saxagliptina (cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30x1 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
90x1 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/545/001 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/545/002 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/545/003 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/545/004 98 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/545/005 14 comprimidos revestidos por película (blister calendário)
EU/1/09/545/006 28 comprimidos revestidos por película (blister calendário)
EU/1/09/545/007 56 comprimidos revestidos por película (blister calendário)
EU/1/09/545/008 98 comprimidos revestidos por película (blister calendário)
EU/1/09/545/009 30x1 (dose unitária) comprimidos revestidos por película
EU/1/09/545/010 90x1 (dose unitária) comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

onglyza 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS (DESTACÁVEIS/NÃO DESTACÁVEIS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onglyza 5 mg comprimidos
saxagliptina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS CALENDÁRIO (NÃO DESTACÁVEIS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onglyza 5 mg comprimidos
saxagliptina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Segunda Terça Quarta Quinta Sexta Sábado Domingo

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Onglyza 2,5 mg comprimidos revestidos por película Saxagliptina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Onglyza e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Onglyza
3. Como tomar Onglyza
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Onglyza
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Onglyza e para que é utilizado

Onglyza contém a substância ativa saxagliptina, que pertence a um grupo de medicamentos denominados “antidiabéticos orais”. Estes medicamentos atuam ajudando a controlar o nível de açúcar no seu sangue.

Onglyza é utilizado em doentes adultos com idade igual e superior a 18 anos com “diabetes tipo 2”, quando não se consegue controlar adequadamente a doença com um medicamento antidiabético oral, dieta e exercício. Onglyza é utilizado isoladamente ou em associação com insulina ou outros antidiabéticos.

É importante que continue a seguir as recomendações do seu médico ou enfermeiro sobre a dieta e o exercício.

2. O que precisa de saber antes de tomar Onglyza

Não tome Onglyza

- se tem alergia à saxagliptina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se já teve uma reação alérgica grave a quaisquer medicamentos semelhantes que toma para controlar o seu açúcar no sangue. Ver secção 4.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Onglyza:

- se está a tomar insulina, Onglyza não deve ser utilizado em substituição da insulina;
- se tem diabetes tipo 1 (o seu organismo não produz insulina) ou cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes caracterizada por elevados níveis de açúcar no sangue, rápida perda de peso, náuseas ou vômitos). Onglyza não deve ser utilizado para tratar estas situações;
- tem ou teve uma doença do pâncreas;

- se está a tomar insulina ou um medicamento antidiabético conhecido por “sulfonilureia”, o seu médico poderá querer reduzir a sua dose de insulina ou de sulfonilureia quando tomar uma delas juntamente com Onglyza, para evitar níveis baixos de açúcar no sangue;
- se tem uma doença que diminui as suas defesas contra as infeções, como a doença SIDA ou toma medicamentos após um transplante de órgão;
- se sofre de insuficiência cardíaca ou tem outros fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca tais como problemas nos seus rins. O seu médico irá informá-lo dos sinais e sintomas da insuficiência cardíaca. Deve contactar imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se sentir qualquer um destes sintomas. Os sintomas podem incluir, mas não estão limitados a, intensificação da falta de ar, rápido aumento de peso e inchaço dos pés (edema dos pés);
- se tem a função renal reduzida, o seu médico irá decidir se precisa tomar uma dose mais baixa de Onglyza. Se está a fazer hemodiálise então Onglyza não é recomendado para si;
- se tem problemas de fígado moderados ou graves. Se tem problemas graves de fígado, então Onglyza não é recomendado para si.

As lesões diabéticas da pele são uma complicação comum da diabetes. Foi observada erupção cutânea com Onglyza (ver secção 4) e com certos medicamentos antidiabéticos da mesma classe que Onglyza. É aconselhável seguir as recomendações do seu médico ou enfermeiro sobre os cuidados a ter com a pele e os pés. Contacte o seu médico se tiver bolhas na pele, pois pode ser um sinal de uma condição chamada penfigoide bolhoso. O seu médico pode pedir-lhe que pare de tomar Onglyza.

Crianças e adolescentes

Onglyza não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos. Desconhece-se se este medicamento é seguro e eficaz quando utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Onglyza

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, deve informar o seu médico se estiver a utilizar medicamentos que contenham alguma das seguintes substâncias ativas:

- Carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína. Estas podem ser utilizadas para controlar ataques epiléticos (convulsões) ou dor crónica.
- Dexametasona – um medicamento esteroide. Pode ser utilizado para tratar inflamações em diferentes partes do corpo e órgãos.
- Rifampicina. É um antibiótico utilizado para tratar infeções tais como tuberculose.
- Cetoconazol. Pode ser utilizado para tratar infeções por fungos.
- Diltiazem. É um medicamento utilizado para baixar a pressão arterial.

Gravidez e amamentação

Fale com o seu médico antes de tomar Onglyza se está grávida ou planeia engravidar. Não deve utilizar Onglyza se estiver grávida.

Fale com o seu médico se pretende amamentar enquanto toma este medicamento. Desconhece-se se Onglyza passa para o leite materno humano. Não deve tomar este medicamento se está a amamentar ou planeia amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se sentir tonturas enquanto está a tomar Onglyza não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas. Existe o risco de hipoglicemia enquanto toma este medicamento em associação com medicamentos conhecidos por causarem hipoglicemia como a insulina e as sulfonilureias e a hipoglicemia pode afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas ou trabalhar sem uma base de apoio firme.

Onglyza contém lactose

Os comprimidos contêm lactose (açúcar do leite). Se foi informado pelo seu médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Onglyza

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada de Onglyza é 5 mg uma vez por dia.

Se tiver a função renal reduzida, o seu médico poderá receitar-lhe uma dose mais baixa. Isto é, um comprimido de 2,5 mg uma vez por dia.

O seu médico poderá receitar Onglyza isoladamente ou em associação com insulina ou outros medicamentos antidiabéticos. Se aplicável lembre-se de tomar estes outros medicamentos conforme indicado pelo seu médico para obter os melhores resultados para a sua saúde.

Como tomar Onglyza

Os comprimidos não podem ser divididos ou fracionados. Engula o comprimido inteiro com um pouco de água. Pode tomar o comprimido com ou sem alimentos. O comprimido pode ser tomado a qualquer hora do dia, no entanto, tente tomar o comprimido à mesma hora todos os dias. Isto ajudá-lo-á a lembrar-se de o tomar.

Se tomar mais Onglyza do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que deveria, contacte um médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Onglyza

- Se se esquecer de tomar uma dose de Onglyza, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se estiver quase na hora de tomar a dose seguinte tome apenas essa.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar. Nunca tome duas doses no mesmo dia.

Se parar de tomar Onglyza

Continue a tomar Onglyza até que o seu médico lhe diga para parar. Isto é para ajudar a controlar o seu açúcar no sangue.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns sintomas necessitam de cuidados médicos imediatos:

Deve parar de tomar Onglyza e consultar o seu médico imediatamente se experimentar os seguintes sintomas de açúcar baixo no sangue: tremores, suores, ansiedade, visão turva, lábios dormentes, palidez, alteração de humor, desorientação ou confusão (hipoglicemia); visto muito frequentemente (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas).

Sintomas de uma reação alérgica grave (visto raramente, pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas) pode incluir:

- Erupção na pele
- Aparecimento de manchas vermelhas na sua pele (urticária)
- Inchaço da cara, lábios, língua, e garganta que pode causar dificuldade a respirar ou a engolir.

Se tiver estes sintomas, pare de tomar Onglyza e fale imediatamente com o seu médico ou enfermeiro. O seu médico poderá receitar um medicamento para tratar a sua reação alérgica e um medicamento diferente para a sua diabetes.

Deve parar de tomar Onglyza e contactar um médico imediatamente se experimentar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

- dor grave e persistente no abdómen (zona do estômago) que pode irradiar para as suas costas, bem como náuseas e vômitos, dado que pode ser um sinal de pâncreas inflamado (pancreatite).

Deve contactar o seu médico se experimentar o seguinte efeito adverso:

- dor grave nas articulações.

Alguns doentes tiveram os seguintes efeitos indesejáveis enquanto tomavam Onglyza e metformina:

- Frequentes (podem afetar entre 1 a 10 utilizadores em cada 100): infeção do trato respiratório superior ou pulmões, infeção do trato urinário, inflamação do estômago ou intestino geralmente causada por uma infeção (gastroenterite), infeção dos seios nasais com uma sensação de dor e obstrução atrás das maçãs do rosto e olhos (sinusite), inflamação do nariz ou garganta (nasofaringite) (sinais desta situação podem incluir uma constipação ou garganta inflamada), dor de cabeça, dor muscular (mialgia), vômitos, inflamação do estômago (gastrite), dor de estômago e indigestão (dispepsia).
- Pouco frequentes (podem afetar entre 1 a 10 utilizadores em cada 1.000): dor nas articulações (artralgia) e dificuldades em ter ou manter uma ereção (disfunção erétil).

Alguns doentes tiveram os seguintes efeitos indesejáveis enquanto tomavam Onglyza e uma sulfonilureia:

- Muito frequentes: açúcar baixo no sangue (hipoglicemia).
- Frequentes: infeção do trato respiratório superior ou pulmões, infeção do trato urinário, inflamação do estômago ou intestino, geralmente causada por uma infeção (gastroenterite), infeção dos seios nasais com uma sensação de dor e obstrução atrás das maçãs do rosto e olhos (sinusite), dor de cabeça, dor de estômago e vômitos.
- Pouco frequentes: cansaço, níveis anormais de lípidos (ácidos gordos) (dislipidemia, hipertrigliceridemia).

Alguns doentes tiveram os seguintes efeitos indesejáveis enquanto tomavam Onglyza e uma tiazolidinediona:

- Frequentes: infeção do trato respiratório superior ou pulmões, infeção do trato urinário, inflamação do estômago ou intestino, geralmente causada por uma infeção (gastroenterite), infeção dos seios nasais com uma sensação de dor e obstrução atrás das maçãs do rosto e olhos (sinusite), dor de cabeça, vômitos, dor de estômago e inchaço das mãos, tornozelos ou pés (edema periférico).

Alguns doentes tiveram os seguintes efeitos indesejáveis enquanto tomavam Onglyza e metformina e uma sulfonilureia:

- Frequentes: tonturas, cansaço, dor de estômago e flatulência.

Alguns doentes tiveram o seguinte efeito indesejável adicional enquanto tomavam Onglyza:

- Frequentes: tonturas, diarreia e dor de estômago.

Alguns doentes tiveram os seguintes efeitos indesejáveis enquanto tomavam Onglyza isoladamente ou em associação:

- Desconhecidos (a frequência não pode ser determinada a partir dos dados disponíveis):
obstipação, formação de bolhas na pele (penfigoide bolhoso)

Alguns doentes tiveram uma pequena redução no número de um tipo de glóbulos brancos (linfócitos) detetada numa análise ao sangue quando tomaram Onglyza isoladamente ou em associação.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Onglyza

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais visíveis de deterioração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Onglyza

- A substância ativa é saxagliptina. Cada comprimido revestido por película contém 2,5 mg de saxagliptina (como cloridrato).
- Os outros componentes são:
 - Núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada; celulose, microcristalina (E460i); croscarmelose sódica (E468); estearato de magnésio.
 - Revestimento: álcool polivinílico; macrogol 3350; dióxido de titânio (E171); talco (E553b) e óxido de ferro amarelo (E172).
 - Tinta de impressão: shellac; laca de alumínio de indigotina (E132).

Qual o aspeto de Onglyza e conteúdo da embalagem

- Os comprimidos revestidos por película de 2,5 mg são de cor amarelo pálido a amarelo brilhante, biconvexos, redondos. Têm “2.5” impresso numa face e “4214” impresso na outra face, em tinta azul.
- Os comprimidos estão disponíveis em embalagens de blister de alumínio.
- Os comprimidos de 2,5 mg estão disponíveis em embalagens de 14, 28 ou 98 comprimidos revestidos por película em blisters calendário não destacáveis e 30x1 ou 90x1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis unidose.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

Portugal

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

Onglyza 5 mg comprimidos revestidos por película

Saxagliptina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Onglyza e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Onglyza
3. Como tomar Onglyza
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Onglyza
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Onglyza e para que é utilizado

Onglyza contém a substância ativa saxagliptina, que pertence a um grupo de medicamentos denominados “antidiabéticos orais”. Estes medicamentos atuam ajudando a controlar o nível de açúcar no seu sangue.

Onglyza é utilizado em doentes adultos com idade igual e superior a 18 anos com “diabetes tipo 2”, quando não se consegue controlar adequadamente a doença com um medicamento antidiabético oral, dieta e exercício. Onglyza é utilizado isoladamente ou em associação com insulina ou outros antidiabéticos.

É importante que continue a seguir as recomendações do seu médico ou enfermeiro sobre a dieta e o exercício.

2. O que precisa de saber antes de tomar Onglyza

Não tome Onglyza

- se tem alergia à saxagliptina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se já teve uma reação alérgica grave a quaisquer medicamentos semelhantes que toma para controlar o seu açúcar no sangue. Ver secção 4.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Onglyza:

- se está a tomar insulina, Onglyza não deve ser utilizado em substituição da insulina;
- se tem diabetes tipo 1 (o seu organismo não produz insulina) ou cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes caracterizada por elevados níveis de açúcar no sangue, rápida perda de peso, náuseas ou vômitos). Onglyza não deve ser utilizado para tratar estas situações;
- tem ou teve uma doença do pâncreas;
- se está a tomar insulina ou um medicamento antidiabético conhecido por “sulfonilureia”, o seu médico poderá querer reduzir a sua dose de insulina ou de sulfonilureia quando tomar uma delas juntamente com Onglyza, para evitar níveis baixos de açúcar no sangue;

- se tem uma doença que diminui as suas defesas contra as infeções, como a doença SIDA ou toma medicamentos após um transplante de órgão;
- se sofre de insuficiência cardíaca ou tem outros fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca tais como problemas nos seus rins. O seu médico irá informá-lo dos sinais e sintomas da insuficiência cardíaca. Deve contactar imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se sentir qualquer um destes sintomas. Os sintomas podem incluir, mas não estão limitados a, intensificação da falta de ar, rápido aumento de peso e inchaço dos pés (edema dos pés);
- se tem a função renal reduzida, o seu médico irá decidir se precisa tomar uma dose mais baixa de Onglyza. Se está a fazer hemodiálise então Onglyza não é recomendado para si;
- se tem problemas de fígado moderados ou graves. Se tem problemas graves de fígado, então Onglyza não é recomendado para si.

As lesões diabéticas da pele são uma complicação comum da diabetes. Foi observada erupção cutânea com Onglyza (ver secção 4) e com certos medicamentos antidiabéticos da mesma classe que Onglyza. É aconselhável seguir as recomendações do seu médico ou enfermeiro sobre os cuidados a ter com a pele e os pés. Contacte o seu médico se tiver bolhas na pele, pois pode ser um sinal de uma condição chamada penfigoide bolhoso. O seu médico pode pedir-lhe que pare de tomar Onglyza.

Crianças e adolescentes

Onglyza não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos. Desconhece-se se este medicamento é seguro e eficaz quando utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Onglyza

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, deve informar o seu médico se estiver a utilizar medicamentos que contenham alguma das seguintes substâncias ativas:

- Carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína. Estas podem ser utilizadas para controlar ataques epiléticos (convulsões) ou dor crónica.
- Dexametasona – um medicamento esteroide. Pode ser utilizado para tratar inflamações em diferentes partes do corpo e órgãos.
- Rifampicina. É um antibiótico utilizado para tratar infeções tais como tuberculose.
- Cetoconazol. Pode ser utilizado para tratar infeções por fungos.
- Diltiazem. É um medicamento utilizado para baixar a pressão arterial.

Gravidez e amamentação

Fale com o seu médico antes de tomar Onglyza se está grávida ou planeia engravidar. Não deve utilizar Onglyza se estiver grávida.

Fale com o seu médico se pretende amamentar enquanto toma este medicamento. Desconhece-se se Onglyza passa para o leite materno humano. Não deve tomar este medicamento se está a amamentar ou planeia amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se sentir tonturas enquanto está a tomar Onglyza não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas. Existe o risco de hipoglicemia enquanto toma este medicamento em associação com medicamentos conhecidos por causarem hipoglicemia como a insulina e as sulfonilureias e a hipoglicemia pode afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas ou trabalhar sem uma base de apoio firme.

Onglyza contém lactose

Os comprimidos contêm lactose (açúcar do leite). Se foi informado pelo seu médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Onglyza

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada de Onglyza é um comprimido de 5 mg uma vez por dia.

Se tiver a função renal reduzida, o seu médico poderá receitar-lhe uma dose mais baixa. Isto é, um comprimido de 2,5 mg uma vez por dia. Para esta dose, está disponível um comprimido de dosagem diferente.

O seu médico poderá receitar Onglyza isoladamente ou em associação com insulina ou outros medicamentos antidiabéticos. Se aplicável lembre-se de tomar estes outros medicamentos conforme indicado pelo seu médico para obter os melhores resultados para a sua saúde.

Como tomar Onglyza

Os comprimidos não podem ser divididos ou fracionados. Engula o comprimido inteiro com um pouco de água. Pode tomar o comprimido com ou sem alimentos. O comprimido pode ser tomado a qualquer hora do dia, no entanto, tente tomar o comprimido à mesma hora todos os dias. Isto ajudá-lo-á a lembrar-se de o tomar.

Se tomar mais Onglyza do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que deveria, contacte um médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Onglyza

- Se se esquecer de tomar uma dose de Onglyza, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se estiver quase na hora de tomar a dose seguinte tome apenas essa.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar. Nunca tome duas doses no mesmo dia.

Se parar de tomar Onglyza

Continue a tomar Onglyza até que o seu médico lhe diga para parar. Isto é para ajudar a controlar o seu açúcar no sangue.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns sintomas necessitam de cuidados médicos imediatos:

Deve parar de tomar Onglyza e consultar o seu médico imediatamente se experimentar os seguintes sintomas de açúcar baixo no sangue: tremores, suores, ansiedade, visão turva, lábios dormentes, palidez, alteração de humor, desorientação ou confusão (hipoglicemia); visto muito frequentemente (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas).

Sintomas de uma reação alérgica grave (visto raramente, pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas) pode incluir:

- Erupção na pele
- Aparecimento de manchas vermelhas na sua pele (urticária)
- Inchaço da cara, lábios, língua, e garganta que pode causar dificuldade a respirar ou a engolir.

Se tiver estes sintomas, pare de tomar Onglyza e fale imediatamente com o seu médico ou enfermeiro. O seu médico poderá receitar um medicamento para tratar a sua reação alérgica e um medicamento diferente para a sua diabetes.

Deve parar de tomar Onglyza e contactar um médico imediatamente se experimentar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

- dor grave e persistente no abdómen (zona do estômago) que pode irradiar para as suas costas, bem como náuseas e vômitos, dado que pode ser um sinal de pâncreas inflamado (pancreatite).

Deve contactar o seu médico se experimentar o seguinte efeito adverso:

- dor grave nas articulações.

Alguns doentes tiveram os seguintes efeitos indesejáveis enquanto tomavam Onglyza e metformina:

- Frequentes (podem afetar entre 1 a 10 utilizadores em cada 100): infeção do trato respiratório superior ou pulmões, infeção do trato urinário, inflamação do estômago ou intestino geralmente causada por uma infeção (gastroenterite), infeção dos seios nasais com uma sensação de dor e obstrução atrás das maçãs do rosto e olhos (sinusite), inflamação do nariz ou garganta (nasofaringite) (sinais desta situação podem incluir uma constipação ou garganta inflamada), dor de cabeça, dor muscular (mialgia), vômitos, inflamação do estômago (gastrite), dor de estômago e indigestão (dispepsia).
- Pouco frequentes (podem afetar entre 1 a 10 utilizadores em cada 1.000): dor nas articulações (artralgia) e dificuldades em ter ou manter uma ereção (disfunção erétil).

Alguns doentes tiveram os seguintes efeitos indesejáveis enquanto tomavam Onglyza e uma sulfonilureia:

- Muito frequentes: açúcar baixo no sangue (hipoglicemia).
- Frequentes: infeção do trato respiratório superior ou pulmões, infeção do trato urinário, inflamação do estômago ou intestino, geralmente causada por uma infeção (gastroenterite), infeção dos seios nasais com uma sensação de dor e obstrução atrás das maçãs do rosto e olhos (sinusite), dor de cabeça, dor de estômago e vômitos.
- Pouco frequentes: cansaço, níveis anormais de lípidos (ácidos gordos) (dislipidemia, hipertrigliceridemia).

Alguns doentes tiveram os seguintes efeitos indesejáveis enquanto tomavam Onglyza e uma tiazolidinediona:

- Frequentes: infeção do trato respiratório superior ou pulmões, infeção do trato urinário, inflamação do estômago ou intestino, geralmente causada por uma infeção (gastroenterite), infeção dos seios nasais com uma sensação de dor e obstrução atrás das maçãs do rosto e olhos (sinusite), dor de cabeça, vômitos, dor de estômago e inchaço das mãos, tornozelos ou pés (edema periférico).

Alguns doentes tiveram os seguintes efeitos indesejáveis enquanto tomavam Onglyza e metformina e uma sulfonilureia:

- Frequentes: tonturas, cansaço, dor de estômago e flatulência.

Alguns doentes tiveram o seguinte efeito indesejável adicional enquanto tomavam Onglyza:

- Frequentes: tonturas, diarreia e dor de estômago.

Alguns doentes tiveram os seguintes efeitos indesejáveis enquanto tomavam Onglyza isoladamente ou em associação:

Desconhecidos (a frequência não pode ser determinada a partir dos dados disponíveis): obstipação, formação de bolhas na pele (penfigoide bolhoso)

Alguns doentes tiveram uma pequena redução no número de um tipo de glóbulos brancos (linfócitos) detetada numa análise ao sangue quando tomaram Onglyza isoladamente ou em associação.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Onglyza

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais visíveis de deterioração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Onglyza

- A substância ativa é saxagliptina. Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de saxagliptina (como cloridrato).
- Os outros componentes são:
 - Núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada; celulose, microcristalina (E460i); croscarmelose sódica (E468); estearato de magnésio.
 - Revestimento: álcool polivinílico; macrogol 3350; dióxido de titânio (E171); talco (E553b) e óxido de ferro vermelho (E172).
 - Tinta de impressão: shellac; laca de alumínio de indigotina (E132).

Qual o aspeto de Onglyza e conteúdo da embalagem

- Os comprimidos revestidos por película de 5 mg são cor-de-rosa, biconvexos, redondos. Têm “5” impresso numa face e “4215” impresso na outra face, em tinta azul.
- Os comprimidos estão disponíveis em embalagens de blister de alumínio.
- Os comprimidos de 5 mg estão disponíveis em embalagens de 14, 28, 56 ou 98 comprimidos revestidos por película em blisters não destacáveis, 14, 28, 56 ou 98 comprimidos revestidos por película em blisters calendário não destacáveis e 30x1 ou 90x1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis unidose.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.