

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Онглиза, 2,5 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Онглиза, 5 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Онглиза, 2,5 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит 2,5 мг саксаглиптина (в виде саксаглиптина гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 99,0 мг (см. разделы 4.3, 4.4.).

Онглиза, 5 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит 5,0 мг саксаглиптина (в виде саксаглиптина гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 99,0 мг (см. разделы 4.3, 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Онглиза, 2,5 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой от бледно-желтого до светло-желтого цвета, с надписями «2.5» на одной стороне и «4214» на другой стороне, нанесенными синим красителем.

Онглиза, 5 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой розового цвета, с надписями «5» на одной стороне и «4215» на другой стороне, нанесенными синим красителем.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа (СД2) в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве:

- монотерапии;

- стартовой комбинированной терапии с метформином;
- комбинированной терапии с метформином, тиазолидиндионами, производными сульфонилмочевины, метформином и ингибиторами натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа, метформином и производными сульфонилмочевины, инсулином (в том числе в комбинации с метформином) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Онглиза составляет 5 мг 1 раз в сутки.

Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Онглиза составляет 5 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформином (в том числе в комбинации с производными сульфонилмочевины), тиазолидиндионами, производными сульфонилмочевины, метформином и ингибиторами натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа, инсулином (в том числе в комбинации с метформином).

Стартовая комбинированная терапия с метформином: рекомендуемая доза препарата Онглиза составляет 5 мг 1 раз в сутки, начальная доза метформина – 500 мг в сутки. В случае неадекватного ответа доза метформина может быть увеличена.

При применении препарата Онглиза в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины может потребоваться снижение дозы инсулина или производных сульфонилмочевины для снижения риска гипогликемии (см. раздел 4.4).

При пропуске приема препарата Онглиза пропущенную таблетку следует принять сразу, как только пациент об этом вспомнит, однако не следует принимать двойную дозу препарата в течение одних суток.

Безопасность и эффективность саксаглиптина в составе тройной терапии с метформином и тиазолидиндионом не установлены.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Коррекции дозы только на основании возраста не требуется (см. также раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек легкой степени или пациентам с нарушением функции почек средней степени с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) ≥ 45 мл/мин/1,73 м² коррекции дозы не требуется.

Пациентам с нарушением функции почек средней степени с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м², а также пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени дозу следует снизить до 2,5 мг один раз в сутки.

Препарат Онглиза противопоказан пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающимся в гемодиализе (см. разделы 4.3 и 4.4).

Поскольку дозу следует ограничить до 2,5 мг в зависимости от функции почек, оценку функции почек рекомендуется проводить до начала терапии и в соответствии со стандартной практикой – периодически впоследствии (см. разделы 5.2 и 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2). Саксаглиптин следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени средней степени, а пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени препарат противопоказан (см. раздел 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Онглиза у пациентов младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, не измельчая и не разламывая.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к саксаглиптину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Серьезная реакция гиперчувствительности в анамнезе, включающая анафилаксию, анафилактический шок и ангионевротический отек к любому ингибитору дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).
- Сахарный диабет 1 типа.
- Диабетический кетоацидоз.
- Терминальная стадия почечной недостаточности, требующая проведения гемодиализа.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени.
- Врожденная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучались).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Нарушение функции почек при $\text{pСКФ} < 45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, пожилые пациенты, совместное применение с производными сульфонилмочевины или инсулином, пациенты с панкреатитом в анамнезе (связь между приемом препарата и повышенным риском развития панкреатита не установлена).

Общие

Препарат Онглиза противопоказан пациентам с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

Препарат Онглиза не является заменой инсулина у пациентов, нуждающихся в инсулине.

Острый панкреатит

Применение ингибиторов ДПП-4 связано с риском развития острого панкреатита. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: продолжительная, интенсивная боль в области живота. При подозрении на развитие панкреатита применение препарата Онглиза следует прекратить; при подтверждении острого панкреатита применение препарата Онглиза возобновлять не следует. Следует соблюдать осторожность у пациентов с панкреатитом в анамнезе.

При пострегистрационном применении саксаглиптина были получены спонтанные сообщения о случаях острого панкреатита.

Нарушение функции почек

У пациентов с $\text{pСКФ} < 45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ рекомендуемая доза препарата составляет 2,5 мг один раз в сутки. Саксаглиптин противопоказан пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающимся в гемодиализе. Оценку функции почек рекомендуется проводить до начала терапии препаратом Онглиза и в соответствии со стандартной практикой – периодически впоследствии (см. разделы 4.2 и 5.2).

Нарушение функции печени

Саксаглиптин следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести, а пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени препарат противопоказан (см. раздел 4.2).

Применение в комбинации с препаратами, которые могут вызвать гипогликемию

Известно, что производные сульфонилмочевины и инсулин могут вызвать гипогликемию. Поэтому для снижения риска развития гипогликемии при применении в комбинации с препаратом Онглиза может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины или инсулина.

Реакции гиперчувствительности

Препарат Онглиза нельзя применять у пациентов, у которых была отмечена серьезная реакция гиперчувствительности к ингибитору ДПП-4 (см. раздел 4.3).

При пострегистрационном применении саксаглиптина, в том числе в спонтанных сообщениях и клинических исследованиях, отмечались следующие нежелательные реакции: серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию, анафилактический шок и ангионевротический отек. При подозрении на развитие серьезной реакции гиперчувствительности к саксаглиптину следует прекратить применение препарата Онглиза, оценить другие возможные причины развития явления и назначить альтернативную терапию сахарного диабета (см. раздел 4.8).

Нарушения со стороны кожи

В доклинических токсикологических исследованиях сообщалось о язвенных и некротических поражениях кожи на конечностях обезьян. В клинических исследованиях не отмечено повышения частоты возникновения поражений кожи. Для класса ингибиторов ДПП-4 описаны пострегистрационные случаи развития сыпи. Сыпь также отмечена как нежелательная реакция препарата Онглиза (см. раздел 4.8). В связи с чем в рамках стандартного ведения пациентов с диабетом рекомендуется проводить наблюдение на предмет возможных нарушений со стороны кожи, таких как волдыри, язвы или сыпь.

Буллезный пемфигоид

При пострегистрационном применении ингибиторов ДПП-4, в том числе саксаглиптина, были отмечены случаи буллезного пемфигоида, требовавшего госпитализации. В описанных случаях пациенты обычно отвечали на местную или системную иммуносупрессивную терапию и прекращение приема ингибитора ДПП-4. При развитии волдырей или изъязвлений на фоне терапии препаратом Онглиза и подозрении на буллезный пемфигоид следует прекратить прием препарата Онглиза и обратиться к дерматологу для установления диагноза и назначения соответствующего лечения (см. раздел 4.8).

Сердечная недостаточность

Опыт применения препарата у пациентов с сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по классификации NYHA ограничен. В исследовании SAVOR было отмечено небольшое увеличение частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности в группе саксаглиптина по сравнению с группой плацебо, хотя причинно-следственная связь не была установлена (см. раздел 5.1). Дополнительный анализ не выявил различий в эффекте у пациентов с сердечной недостаточностью в зависимости от функционального класса по классификации NYHA. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Онглиза у пациентов с факторами риска госпитализации по поводу

сердечной недостаточности, такими как ~~сердечная недостаточность в анамнезе или~~ нарушение функции почек средней и тяжелой степени. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах сердечной недостаточности и необходимости немедленно сообщать о таких симптомах.

Артралгия

При пострегистрационном применении ингибиторов ДПП-4 отмечены случаи боли в суставах, в том числе сильной (см. раздел 4.8). У пациентов наблюдалось облегчение симптомов после прекращения приема препарата, а у отдельных пациентов отмечался рецидив симптомов при возобновлении применения того же или другого ингибитора ДПП-4. Возникновение симптомов после начала применения препарата может быть быстрым или отмечаться на фоне длительной терапии. При развитии сильной боли в суставах следует оценить целесообразность продолжения применения препарата в каждом отдельном случае.

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Пациенты с ослабленным иммунитетом, например, пациенты, перенесшие трансплантацию органа, или пациенты, у которых диагностирован синдром иммунодефицита человека, не участвовали в клинических исследованиях препарата Онглиза. Таким образом, профиль эффективности и безопасности саксаглиптина у этих пациентов не установлен.

Применение с мощными индукторами изофермента CYP3A4

Применение индукторов изофермента CYP3A4, таких как карбамазепин, дексаметазон, фенobarбитал, фенитоин и рифампицин, может снизить гипогликемическое действие препарата Онглиза (см. раздел 4.5).

Лактоза

Препарат Онглиза содержит лактозы моногидрат. Пациенты с врожденной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Анализ данных клинических исследований позволяет предполагать, что риск клинически значимых взаимодействий саксаглиптина с другими лекарственными средствами при их совместном применении невелик.

Метаболизм саксаглиптина преимущественно опосредован системой изоферментов цитохрома P450 3A4/5 (CYP3A4/5). В исследованиях *in vitro* было показано, что саксаглиптин и его основной метаболит не ингибируют изоферменты CYP1A2, 2A6, 2B6,

2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 и не индуцируют изоферменты CYP1A2, 2B6, 2C9 и 3A4.

Поэтому не ожидается влияния саксаглиптина на метаболический клиренс препаратов, в метаболизме которых участвуют указанные изоферменты, при их совместном применении. Саксаглиптин является субстратом P-gp, но не является значимым ингибитором или индуктором P-gp.

В исследованиях с участием здоровых добровольцев фармакокинетические показатели саксаглиптина и его основного метаболита значимо не изменялись под влиянием метформина, глибенкламида, пиоглитазона, дигоксина, симвастатина, дилтиазема, омепразола, комбинации алюминия гидроксида, магния гидроксида и симетикона, а также фамотидина.

Рифампицин существенно снижает экспозицию саксаглиптина без изменения AUC его активного метаболита. Рифампицин не влияет на ингибирование ДПП-4 в плазме крови в течение 24-часового интервала терапии.

Кетоконазол значительно повышает экспозицию саксаглиптина. Подобное значимое увеличение концентрации саксаглиптина в плазме крови ожидается при применении других мощных ингибиторов изоферментов CYP3A4/5 (например, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и телитромицин). При совместном применении с мощным ингибитором изоферментов CYP3A4/5 доза саксаглиптина должна составлять 2,5 мг.

Саксаглиптин значимо не изменяет фармакокинетические показатели метформина, глибенкламида, пиоглитазона, дигоксина, симвастатина, дилтиазема, кетоконазола или перорального комбинированного (эстроген+гестаген) контрацептивного средства.

Совместное применение саксаглиптина и индукторов изоферментов CYP3A4/5 (таких как карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал и фенитоин), за исключением рифампицина, не изучалось и может привести к уменьшению концентрации саксаглиптина в плазме и увеличению концентрации его основного метаболита. При совместном применении саксаглиптина с мощным индуктором изоферментов CYP3A4/5 следует осуществлять тщательный гликемический контроль.

Влияние курения, диетического питания, приема растительных препаратов и употребления алкоголя на фармакокинетику саксаглиптина не изучалось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В связи с тем, что применение саксаглиптина в период беременности не изучалось, не следует применять препарат в период беременности.

Лактация

Неизвестно, проникает ли саксаглиптин в грудное молоко. В связи с тем, что не исключена возможность проникновения саксаглиптина в грудное молоко, следует прекратить грудное вскармливание на период лечения саксаглиптином или отменить терапию, учитывая соотношение риска для ребенка и пользы для матери.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований по изучению влияния саксаглиптина на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось.

Следует учитывать, что саксаглиптин может вызывать головокружение.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, отмеченными в плацебо-контролируемых исследованиях у $\geq 5\%$ пациентов, получавших препарат Онглиза 5 мг, и с большей частотой, чем у пациентов в группе плацебо, были инфекции верхних дыхательных путей (7,7%), инфекции мочевыводящих путей (6,8%) и головная боль (6,5%).

В шести двойных слепых контролируемых клинических исследованиях безопасности и эффективности, проведенных для оценки влияния саксаглиптина на контроль гликемии, были рандомизированы 4148 пациентов с СД2, включая 3021 пациента, получавших препарат Онглиза. В рандомизированных контролируемых двойных слепых клинических исследованиях (включая фазу разработки и пострегистрационное применение) терапию препаратом Онглиза получили более 17000 пациентов с СД2.

В объединенном анализе данных 1681 пациента с СД2, в том числе 882 пациентов, принимавших препарат Онглиза 5 мг, которые были рандомизированы в пяти двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях безопасности и эффективности для оценки влияния саксаглиптина на контроль гликемии, общая частота развития нежелательных явлений у пациентов, получавших саксаглиптин 5 мг, была схожей с частотой в группе плацебо. Прекращение терапии из-за нежелательных явлений отмечали чаще у пациентов, получавших саксаглиптин 5 мг, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (3,3% по сравнению с 1,8%).

Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 1 приведены нежелательные реакции, отмеченные у $\geq 5\%$ пациентов, получавших саксаглиптин 5 мг, и с большей частотой, чем в группе плацебо, или

отмеченные у $\geq 2\%$ пациентов, получавших саксаглиптин 5 мг, и на $\geq 1\%$ чаще по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (данные объединенного анализа пяти исследований контроля гликемии, а также данные исследования стартовой комбинации с метформином с активным контролем).

Нежелательные реакции представлены по системно-органным классам и с указанием абсолютной частоты. Частота возникновения нежелательных реакций представлена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Таблица 1. Частота нежелательных реакций, отмеченных в клинических исследованиях и при пострегистрационном наблюдении, по системно-органным классам

Системно-органый класс	Частота нежелательных реакций в зависимости от схемы лечения				
	Нежелательная реакция				
	Монолечение саксаглиптином	Саксаглиптин и метформин ¹	Саксаглиптин и производное сульфонилмочевины (глибенкламид)	Саксаглиптин и тиазолидин	Саксаглиптин в дополнение к метформину и производному сульфонилмочевины
Нарушения со стороны иммунной системы					
Реакции гиперчувствительности ^{6,7}	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Нечасто	
Анафилактические реакции, включая анафилактический шок ^{6,7}	Редко	Редко	Редко	Редко	

Нарушения со стороны обмена веществ и питания					
Гипогликемия			Очень часто ³		
Дислипидемия			Нечасто		
Гипертриглицеридемия			Нечасто		
Нарушения со стороны нервной системы					
Головокружение	Часто				Часто
Головная боль	Часто	Часто	Часто	Часто	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					
Инфекция верхних дыхательных путей	Часто	Часто	Часто	Часто	
Синусит	Часто	Часто	Часто	Часто	
Назофарингит		Часто ²			
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта					
Гастроэнтерит	Часто	Часто	Часто	Часто	
Боль в животе ⁶	Часто	Часто	Часто	Часто	
Диарея ⁴	Часто	Часто	Часто	Часто	

Диспепсия		Часто			
Метеоризм					Часто
Гастрит		Часто			
Тошнота ⁶	Часто	Часто	Часто	Часто	
Рвота	Часто	Часто	Часто	Часто	
Панкреатит ⁶	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Нечасто	
Запор ⁶	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					
Сыпь ⁶	Часто	Часто	Часто		
Дерматит ⁶	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Нечасто	
Зуд ⁶	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Нечасто	
Крапивница ⁶	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Нечасто	
Ангионевротиче ский отек ^{6,7}	Редко	Редко	Редко	Редко	
Буллезный пемфигоид ⁶	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Частота неизвестна
Нарушения со стороны скелетно- мышечной и соединительной ткани					
Артралгия ⁸		Нечасто			
Миалгия ⁵		Часто			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					

Инфекция мочевыводящих путей	Часто	Часто	Часто	Часто	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы					
Эректильная дисфункция		Нечасто			
Общие расстройства и нарушения в месте введения					
Утомляемость	Часто		Нечасто		Часто
Периферический отек				Часто	

¹ Включает применение саксаглиптина в дополнение к метформину и стартовую комбинацию с метформином.

² Только при стартовой комбинированной терапии.

³ Статистически значимой разницы по сравнению с плацебо не отмечено. Случаи подтвержденной гипогликемии нечасто отмечались в группах препарата Онглиза 5 мг (0,8%) и плацебо (0,7%).

⁴ Частота развития диареи составила 4,1% (36/882) в группе саксаглиптина 5 мг и 6,1% (49/799) в группе плацебо.

⁵ При стартовой комбинации с метформином миалгия отмечалась нечасто.

⁶ Нежелательные реакции отмечены при пострегистрационном наблюдении.

⁷ См. разделы 4.3 и 4.4.

⁸ Также отмечено при пострегистрационном наблюдении (см. раздел 4.4).

Результаты исследования SAVOR

В исследовании SAVOR 8240 пациентов получали препарат Онглиза 5 мг или 2,5 мг один раз в сутки, а 8173 пациента получали плацебо. Общая частота нежелательных явлений в

этом исследовании в группе пациентов, получавших препарат Онглиза, была сходной с частотой в группе плацебо (72,5% против 72,2% соответственно).

Частота панкреатита, подтвержденного в соответствии с протоколом исследования, составила 0,3% в группах препарата Онглиза и плацебо в популяции в соответствии с назначенным лечением.

Частота реакций гиперчувствительности составила 1,1% как у пациентов, получавших препарат Онглиза, так и у пациентов, получавших плацебо.

Общая частота случаев гипогликемии (отмеченных в дневниках пациентов) составила 17,1% у пациентов, получавших препарат Онглиза, и 14,8% у пациентов, получавших плацебо. Доля пациентов, у которых на фоне лечения отмечены случаи тяжелой гипогликемии (гипогликемии, потребовавшей помощи третьих лиц), была больше в группе саксаглиптина по сравнению с группой плацебо (2,1% и 1,6% соответственно). Повышенный риск гипогликемии в целом и тяжелой гипогликемии в группе саксаглиптина, главным образом, отмечен у пациентов, исходно получавших производные сульфонилмочевины, но не у пациентов, исходно получавших монотерапию инсулином или метформином. Повышенный риск гипогликемии в целом и тяжелой гипогликемии, главным образом, отмечен у пациентов с исходным значением $A1C < 7\%$.

Снижение числа лимфоцитов отмечено у 0,5% пациентов, получавших препарат Онглиза, и у 0,4% пациентов, получавших плацебо.

Госпитализация по поводу сердечной недостаточности отмечалась более часто в группе саксаглиптина (3,5%) по сравнению с группой плацебо (2,8%) с номинальной статистической значимостью в пользу плацебо (ОР 1,27; 95% ДИ 1,07, 1,51; $P=0,007$). См. также раздел 5.1.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипогликемия

Сведения о гипогликемии как нежелательной реакции были собраны на основе всех сообщений о гипогликемии; не требовалось сопутствующее измерение концентрации глюкозы.

При применении саксаглиптина в дополнение к комбинированной терапии метформином и производным сульфонилмочевины общая частота развития гипогликемии составила 10,1% в группе препарата Онглиза 5 мг и 6,3% в группе плацебо.

При применении саксаглиптина в дополнение к инсулину (с метформином или без него) общая частота развития гипогликемии составила 18,4% в группе препарата Онглиза 5 мг и 19,9% в группе плацебо.

Лабораторные и инструментальные исследования

В клинических исследованиях частота нежелательных явлений в виде изменений лабораторных показателей была схожей у пациентов, получавших саксаглиптин 5 мг, и у пациентов, получавших плацебо. Наблюдалось небольшое снижение абсолютного числа лимфоцитов. При анализе объединенных данных плацебо-контролируемых исследований отмечено среднее снижение примерно на 100 клеток/мкл абсолютного числа лимфоцитов от исходного среднего числа 2200 клеток/мкл при применении саксаглиптина 5 мг по сравнению с плацебо. Среднее абсолютное число лимфоцитов оставалось стабильным при ежедневном применении препарата продолжительностью до 102 недель. Снижение числа лимфоцитов не сопровождалось клинически значимыми нежелательными реакциями. Клиническое значение снижения числа лимфоцитов по сравнению с группой плацебо неизвестно.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (495) 698 45 38, +7 (499) 578 02 30

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомов интоксикации не описано при длительном приеме препарата в дозах, до 80 раз превышающих рекомендованные.

Лечение

В случае передозировки следует применять симптоматическую терапию. Саксаглиптин и его основной метаболит выводятся из организма при помощи гемодиализа (скорость выведения: 23% дозы за 4 ч).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – дипептидилпептидазы-4 ингибитор

Код АТХ: А10ВН03

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Саксаглиптин – мощный селективный обратимый конкурентный ингибитор дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). У пациентов с СД2 прием саксаглиптина приводит к подавлению активности фермента ДПП-4 в течение 24 ч. После приема глюкозы внутрь ингибирование ДПП-4 приводит к 2-3 кратному увеличению концентрации глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП), уменьшению концентрации глюкагона и усилению глюкозозависимой ответной реакции бета-клеток, что приводит к повышению концентрации инсулина и С-пептида. Высвобождение инсулина бета-клетками поджелудочной железы и снижение высвобождения глюкагона из панкреатических альфа-клеток приводит к снижению гликемии натощак и постпрандиальной гликемии.

Клиническая эффективность и безопасность

В двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических исследованиях терапию саксаглиптином получали более 17000 пациентов с СД2.

Гликемический контроль

Эффективность и безопасность применения саксаглиптина в дозах 2,5 мг, 5 мг и 10 мг 1 раз в сутки изучены в шести двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с участием 4148 пациентов с СД2. Прием препарата сопровождался статистически значимым улучшением показателей гликированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы плазмы крови натощак (ГПН) и постпрандиальной глюкозы (ППГ) плазмы крови по сравнению с контролем.

Саксаглиптин изучали в виде монотерапии и в комбинации с метформином, глибенкламидом, тиазолидиндионами, ингибитором натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа или инсулином. При приеме саксаглиптина в дозе 5 мг снижение HbA1c было отмечено через 4 недели и ГПН – через 2 недели.

В группе пациентов, получавших саксаглиптин в комбинации с метформином, глибенкламидом или тиазолидиндионами, снижение HbA1c также отмечалось через 4 недели и ГПН – через 2 недели.

В исследовании комбинированной терапии саксаглиптином и инсулином (в том числе, в комбинации с метформином) с участием 455 пациентов с СД2 продемонстрировано значимое снижение HbA1c и ППГ по сравнению с плацебо.

В исследовании терапии саксаглиптином в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины с участием 257 пациентов с СД2 продемонстрировано значимое снижение HbA1c и ППГ по сравнению с плацебо в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины.

В исследовании с участием 315 пациентов с СД2 добавление саксаглиптина к комбинированной терапии дапаглифлозином (ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа) и метформином обеспечивало статистически значимо большее снижение HbA1c по сравнению с добавлением плацебо к дапаглифлозину и метформину. В другом исследовании с участием 534 пациентов с СД2 продемонстрировано значительно большее снижение HbA1c при применении саксаглиптина и дапаглифлозина в дополнение к метформину по сравнению с саксаглиптином и плацебо или дапаглифлозином и плацебо в дополнение к метформину.

Влияние саксаглиптина на липидный профиль сходно с таковым плацебо. На фоне терапии саксаглиптином не отмечено увеличения массы тела.

В прямом сравнительном исследовании с участием 858 пациентов с СД2 добавление препарата Онглиза 5 мг к метформину по сравнению с добавлением глипизиды к метформину продемонстрировало сравнимое снижение HbA1c, однако было ассоциировано с достоверно меньшим числом эпизодов гипогликемии – 3% случаев по сравнению с 36,3% при добавлении глипизиды, а также отсутствие увеличения массы тела у пациентов, получающих терапию саксаглиптином (-1,1 кг от исходного уровня в группе саксаглиптина, +1,1 кг в группе глипизиды). К 104 неделе терапии, по меньшей мере, один эпизод гипогликемии возник у 3,5% пациентов в группе саксаглиптина и метформина, и у 38,4% в группе глипизиды и метформина; изменение массы тела от исходного уровня составило -1,5 кг и +1,3 кг, соответственно.

Сердечно-сосудистые исходы

В исследовании SAVOR (Оценка сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сахарным диабетом, принимающих саксаглиптин) были изучены сердечно-сосудистые исходы у 16492 пациентов с СД2 (12959 пациентов с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), 3533 пациента с множественными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений) и значениями $6,5\% \leq \text{HbA1c} < 12\%$. Пациенты были рандомизированы в две группы для терапии саксаглиптином (8280 пациентов) или плацебо

(8212 пациентов) в дополнение к стандартной для каждого региона терапии, направленной на контроль гликированного гемоглобина и факторов сердечно-сосудистого риска.

Было показано, что саксаглиптин не увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений (таких как смерть от ССЗ, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт) по сравнению с плацебо при добавлении к стандартной базовой терапии (относительный риск [ОР] 1,00; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,89, 1,12).

Также было показано, что добавление саксаглиптина к базовой терапии не увеличивает риск комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть от ССЗ, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт, госпитализацию по поводу хронической сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии или реваскуляризации коронарных артерий, по сравнению с плацебо (ОР 1,02; 95% ДИ 0,94, 1,11). Общая смертность была сопоставимой в группах саксаглиптина и плацебо (ОР 1,11; 95% ДИ 0,96, 1,27).

В исследовании было отмечено увеличение частоты госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности в группе саксаглиптина (3,5%, 289 пациентов) по сравнению с группой плацебо (2,8%, 228 пациентов) с номинальной статистической значимостью (то есть без выполнения поправки для множественных конечных точек) (ОР 1,27; 95% ДИ 1,07, 1,51; $P=0,007$). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью или нарушением функции почек, получавших саксаглиптин, не было отмечено более высокой частоты первичной конечной точки, вторичной конечной точки и общей смертности по сравнению с группой плацебо.

В группе саксаглиптина динамика значения HbA1c была достоверно более выраженной, а процент пациентов, достигших целевого значения HbA1c, был выше, чем в группе плацебо. При этом интенсификация гипогликемической терапии или добавление инсулина в группе саксаглиптина потребовались значительно меньшему количеству пациентов, чем в группе плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

У пациентов с СД2 и у здоровых добровольцев отмечены сходные параметры фармакокинетики саксаглиптина и его основного метаболита.

Абсорбция

Саксаглиптин быстро абсорбируется после приема внутрь натощак с достижением максимальной концентрации саксаглиптина и основного метаболита в плазме (C_{max}) в течение 2 ч и 4 ч соответственно. При увеличении дозы саксаглиптина было отмечено пропорциональное увеличение C_{max} и величины площади под кривой «концентрация-

время» (AUC) саксаглиптина и его основного метаболита, пропорциональность дозе наблюдалась вплоть до дозы 400 мг. После однократного приема саксаглиптина внутрь в дозе 5 мг здоровыми добровольцами средние значения AUC саксаглиптина и его основного метаболита составили 78 нг×ч/мл и 214 нг×ч/мл, а значения C_{max} в плазме – 24 нг/мл и 47 нг/мл соответственно. Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} и AUC саксаглиптина были менее 12%.

Ингибирование активности ДПП-4 в плазме в течение, по крайней мере, 24 ч после приема саксаглиптина обусловлено его высокой активностью, высоким сродством к ДПП-4 и длительным связыванием с ним.

Взаимодействие с пищей

Прием пищи оказывал относительно умеренное влияние на фармакокинетику саксаглиптина у здоровых добровольцев. Прием пищи с высоким содержанием жиров не оказывал влияния на C_{max} саксаглиптина, тогда как AUC увеличивалась на 27% по сравнению с приемом натощак. Время достижения C_{max} (T_{max}) для саксаглиптина увеличивалось приблизительно на 0,5 ч при приеме препарата вместе с пищей по сравнению с приемом натощак. Однако эти изменения не считаются клинически значимыми.

Распределение

Связывание саксаглиптина и его основного метаболита с белками сыворотки крови *in vitro* незначительно, поэтому не ожидается, что изменения белкового состава крови, отмечающиеся при различных заболеваниях (например, при нарушениях функции почек или печени), будут влиять на распределение саксаглиптина.

Биотрансформация

Саксаглиптин метаболизируется главным образом при участии изоферментов цитохрома P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Основным метаболит саксаглиптина также является селективным, обратимым, конкурентным ингибитором ДПП-4, который в два раза слабее саксаглиптина.

Элиминация

Средний конечный период полувыведения (t_{1/2}) саксаглиптина и его основного метаболита составил 2,5 ч и 3,1 ч соответственно, а средняя величина t_{1/2} ингибирования ДПП-4 плазмы – 26,9 ч. Саксаглиптин выводится с мочой и с желчью. После однократного приема дозы 50 мг меченного ¹⁴C-саксаглиптина 24% дозы выводились почками в виде неизмененного саксаглиптина и 36% – в виде основного метаболита саксаглиптина. Общая радиоактивность, обнаруженная в моче, соответствовала 75% принятой дозы препарата. Средний почечный клиренс саксаглиптина (примерно 230 мл/мин) был выше средней расчетной скорости клубочковой фильтрации (примерно 120 мл/мин), что свидетельствует

о некоторой активной почечной экскреции. Для основного метаболита почечный клиренс был сопоставим со скоростью клубочковой фильтрации. Около 22% общей радиоактивности было обнаружено в фекалиях, что представляет собой часть дозы саксаглиптина, которая выводится с желчью, и/или часть неабсорбированного из желудочно-кишечного тракта препарата.

Линейность/нелинейность

Стах и AUC саксаглиптина и его основного метаболита увеличивались пропорционально дозе саксаглиптина. При повторном применении препарата один раз в сутки в любой дозировке не наблюдалось заметной кумуляции саксаглиптина или его основного метаболита. Не было выявлено зависимости клиренса саксаглиптина и его основного метаболита от дозы и времени при применении саксаглиптина один раз в сутки в дозах от 2,5 мг до 400 мг на протяжении 14 дней.

Почечная недостаточность

Открытое исследование саксаглиптина в однократной пероральной дозе 10 мг было проведено для изучения его фармакокинетики у пациентов с различной степенью тяжести хронического нарушения функции почек в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек. В исследование были включены пациенты с нарушениями функции почек, которые на основании клиренса креатинина были классифицированы как нарушения легкой степени (приблизительная расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 45 до < 90 мл/мин/1,73 м²), средней степени (приблизительная рСКФ ≥ 30 до < 45 мл/мин/1,73 м²) или тяжелой степени (приблизительная рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), а также пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на гемодиализе.

Степень нарушения функции почек не влияла на Стах саксаглиптина или его основного метаболита. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени средние значения AUC саксаглиптина и его основного метаболита были соответственно в 1,2 и 1,7 раза выше, чем средние значения AUC у пациентов с нормальной функцией почек. Поскольку такое повышение значения не является клинически значимым, коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой степени не требуется. У пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени, а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, значения AUC саксаглиптина и его основного метаболита были соответственно в 2,1 и 4,5 раза выше, чем значения AUC у пациентов с нормальной функцией почек.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по Чайлд-Пью), средней (класс В по Чайлд-Пью) и тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью) экспозиция саксаглиптина

была соответственно в 1,1, 1,4 и 1,8 раза выше, а экспозиция основного метаболита была соответственно на 22%, 7% и 33% ниже, чем у здоровых добровольцев.

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов (65-80 лет) значение AUC саксаглиптина было примерно на 60% выше, чем у пациентов молодого возраста (18-40 лет). Это не считается клинически значимым, поэтому коррекции дозы препарата Онглиза только на основании возраста не требуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Онглиза, 2,5 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Опадрай II белый:

Спирт поливиниловый

Титана диоксид

Макрогол/ ПЭГ 3350

Тальк

Опадрай II желтый:

Спирт поливиниловый

Титана диоксид

Макрогол/ ПЭГ 3350

Тальк

Краситель железа оксид желтый (E172)

1 М раствор хлористоводородной кислоты

Чернила Опакод синий:

Шеллак 45 % в спирте этиловом

FD&C Blue #2 / индиго карминовый алюминиевый пигмент (E132)

Спирт н-бутиловый

Пропиленгликоль
Спирт изопропиловый
28 % аммония гидроксид.

Онглиза, 5 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Лактозы моногидрат
Целлюлоза микрокристаллическая
Кроскармеллоза натрия
Магния стеарат

Опадрай II белый:
Спирт поливиниловый
Титана диоксид
Макрогол/ ПЭГ 3350
Тальк

Опадрай II розовый:
Спирт поливиниловый
Титана диоксид
Макрогол/ ПЭГ 3350
Тальк
Краситель железа оксид красный (E172)

1 М раствор хлористоводородной кислоты

Чернила Опакод синий:
Шеллак 45 % в спирте этиловом
FD&C Blue #2 / индиго карминовый алюминиевый пигмент (E132)
Спирт н-бутиловый
Пропиленгликоль
Спирт изопропиловый
28 % аммония гидроксид.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере из алюминиевой фольги; по 3 блистера с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия. На блистер нанесена перфорация, разделяющая его на 10 прямоугольных зон по числу таблеток.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Великобритания

АстраЗенека ЮК Лимитед, 1 Френсис Крик Авеню, Кембридж Биомедикал Кампус, Кембридж, Великобритания CB2 0AA / AstraZeneca UK Limited, 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, United Kingdom CB2 0AA

Тел.: +44 (0) 20 3749 5000

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и ООО АстраЗенека Фармасыютикалз

123100, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

Тел.: +7 (495) 799 56 99

Факс: +7 (495) 799 56 98

Эл. почта: Safety.Russia@astrazeneca.com,

ProductQuality.ru@astrazeneca.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Онглиза доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.eurasiancommission.org>.