

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
**ОНГЛИЗА®**

**Регистрационный номер:** ЛСР-008697/10

**Торговое наименование:** ОНГЛИЗА®

**Международное непатентованное наименование:** саксаглиптин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой

**Состав**

*Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит:*

действующие вещества: саксаглиптина 2,5 мг или 5,0 мг в виде саксаглиптина гидрохлорида;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 99,0 мг\*, целлюлоза микрокристаллическая 90,0 мг, кроскармеллоза натрия 10,0 мг, магния стеарат 1,0 мг\*\*, Опадрай II белый (% вес/вес) 26,0 мг [спирт поливиниловый 40 %, титана диоксид 25 %, макрогол/ ПЭГ 3350 20,2 %, тальк 14,8 %], Опадрай II желтый (% вес/вес) 7,0 мг [спирт поливиниловый 40 %, титана диоксид 24,25 %, макрогол/ ПЭГ 3350 20,2 %, тальк 14,8 %, краситель железа оксид желтый 0,75 % (E172)] (для дозировки 2,5 мг), Опадрай II розовый (% вес/вес) 7,0 мг [спирт поливиниловый 40 %, титана диоксид 24,25 %, макрогол/ ПЭГ 3350 20,2 %, тальк 14,8 %, краситель железа оксид красный 0,75 % (E172)] (для дозировки 5,0 мг), 1 М раствор хлористоводородной кислоты\*\*\* – необходимое количество, чернила Опакод синий\*\*\*\* – необходимое количество.

\* Количество лактозы может варьировать в зависимости от используемого количества магния стеарата.

\*\* Количество магния стеарата может варьировать в пределах 0,5 – 2 мг. Оптимальное количество 1 мг.

\*\*\* В случае необходимости для доведения pH может использоваться 1 М натрия гидроксид.

\*\*\*\* Состав чернил Опакод синий (% вес/вес): шеллак 45 % в спирте этиловом 55,4 %, FD&C Blue #2 / индиго карминовый алюминиевый пигмент 16 % (E132), спирт н-бутиловый 15 %, пропиленгликоль 10,5 %, спирт изопропиловый 3 %, 28 % аммония гидроксид 0,1 %. Очень небольшие количества шеллака и FD&C Blue #2 / индиго карминового алюминиевого пигмента остаются на таблетках при нанесении маркировки. Растворители, входящие в состав чернил, удаляются в процессе производства.

## **Описание**

*Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 2,5 мг:* 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.

*Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 5 мг:* круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой розового цвета, с надписями «5» на одной стороне и «4215» на другой стороне, нанесенными синим красителем.

**Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство - дипептидилпептидазы-4 ингибитор

**Код АТХ:** А10ВН03

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакодинамика**

#### Механизм действия

Саксаглиптин – мощный селективный обратимый конкурентный ингибитор дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (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

натошак (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 глипизида к метформину продемонстрировало сравнимое снижение HbA1c, однако было ассоциировано с достоверно меньшим числом эпизодов гипогликемии – 3% случаев по сравнению с 36,3% при добавлении глипизида, 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 глипизида). 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 глипизида 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.

## **Фармакокинетика**

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

### *Всасывание*

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.

### *Метаболизм*

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.

### *Выведение*

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  $^{14}\text{C}$ -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*

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.

#### ***Фармакокинетика в особых популяциях***

##### *Нарушение функции почек*

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)  $\geq 45$  до  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), средней степени (приблизительная рСКФ  $\geq 30$  до  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или тяжелой степени (приблизительная рСКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), 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.

#### *Нарушение функции печени*

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.

#### *Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$ лет)*

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.

### **Показания к применению**

Сахарный диабет 2 типа 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.

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к саксаглиптину и другим компонентам препарата.
- Серьезная реакция гиперчувствительности в анамнезе, включающая анафилаксию, анафилактический шок и ангионевротический отек к любому ингибитору 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).

**С осторожностью:** нарушение функции почек при рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; 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).

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

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

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.

### **Способ применения и дозы**

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

**Монотерапия:** рекомендуемая доза препарата Онглиза<sup>®</sup> составляет 5 мг 1 раз в сутки.

**Комбинированная терапия:** рекомендуемая доза препарата Онглиза<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 «Особые указания»).

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.

### **Применение в особых группах пациентов**

#### ***Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)***

Коррекции дозы только на основании возраста не требуется (см. также раздел «Фармакокинетика»).

#### ***Нарушение функции почек***

Пациентам с нарушением функции почек легкой степени или пациентам с нарушением функции почек средней степени с рСКФ  $\geq 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> коррекции дозы не требуется.

Пациентам с нарушением функции почек средней степени с рСКФ  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 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 «Противопоказания» и «Особые указания»).

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 «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

#### ***Нарушение функции печени***

Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). 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 «Особые указания»).

#### ***Пациенты детского возраста***

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

## **Побочное действие**

### Обзор 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%).

### Табличный перечень 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-органный класс	Частота нежелательных реакций в зависимости от схемы лечения				
	Нежелательная реакция				
	Монотерапия саксаглиптином	Саксаглиптин и метформин <sup>1</sup>	Саксаглиптин и производное сульфонилмочевины (глибенкламид)	Саксаглиптин и тиазолидиндион	Саксаглиптин в дополнение к метформину и производному сульфонилмочевины
<b>Инфекции и инвазии</b>					
Инфекция верхних дыхательных путей	Часто	Часто	Часто	Часто	
Инфекция мочевыводящих путей	Часто	Часто	Часто	Часто	
Гастроэнтерит	Часто	Часто	Часто	Часто	
Синусит	Часто	Часто	Часто	Часто	
Назофарингит		Часто <sup>2</sup>			
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>					
Реакции гиперчувствительности <sup>6,7</sup>	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Нечасто	
Анафилактические реакции, включая	Редко	Редко	Редко	Редко	

анафилактически й шок <sup>6,7</sup>					
<b>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</b>					
Гипогликемия			Очень часто <sup>3</sup>		
Дислипидемия			Нечасто		
Гипертриглицер идемия			Нечасто		
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>					
Головокружение	Часто				Часто
Головная боль	Часто	Часто	Часто	Часто	
<b>Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта</b>					
Боль в животе <sup>6</sup>	Часто	Часто	Часто	Часто	
Диарея <sup>4</sup>	Часто	Часто	Часто	Часто	
Диспепсия		Часто			
Метеоризм					Часто
Гастрит		Часто			
Тошнота <sup>6</sup>	Часто	Часто	Часто	Часто	
Рвота	Часто	Часто	Часто	Часто	
Панкреатит <sup>6</sup>	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Нечасто	
Запор <sup>6</sup>	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Частота неизвестна
<b>Нарушения со стороны кожи и</b>					

<b>ПОДКОЖНЫХ ТКАНЕЙ</b>					
Сыпь <sup>6</sup>	Часто	Часто	Часто		
Дерматит <sup>6</sup>	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Нечасто	
Зуд <sup>6</sup>	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Нечасто	
Крапивница <sup>6</sup>	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Нечасто	
Ангионевротический отек <sup>6,7</sup>	Редко	Редко	Редко	Редко	
Буллезный пемфигоид <sup>6</sup>	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Частота неизвестна
<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</b>					
Артралгия <sup>8</sup>		Нечасто			
Миалгия <sup>5</sup>		Часто			
<b>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</b>					
Эректильная дисфункция		Нечасто			
<b>Общие расстройства и нарушения в месте введения</b>					
Утомляемость	Часто		Нечасто		Часто
Периферический отек				Часто	

<sup>1</sup> Включает применение саксаглиптина в дополнение к метформину и стартовую комбинацию с метформином.

<sup>2</sup> Только при стартовой комбинированной терапии.

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

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

<sup>5</sup> При стартовой комбинации с метформином миалгия отмечалась нечасто.

<sup>6</sup> Нежелательные реакции отмечены при пострегистрационном наблюдении.

<sup>7</sup> См. разделы «Противопоказания» и «Особые указания».

<sup>8</sup> Также отмечено при пострегистрационном наблюдении (см. раздел «Особые указания»).

### **Результаты исследования SAVOR**

В исследовании SAVOR 8240 пациентов получали препарат Онглиза<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> и плацебо в популяции в соответствии с назначенным лечением.

Частота реакций гиперчувствительности составила 1,1% как у пациентов, получавших препарат Онглиза<sup>®</sup>, так и у пациентов, получавших плацебо.

Общая частота случаев гипогликемии (отмеченных в дневниках пациентов) составила 17,1% у пациентов, получавших препарат Онглиза<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, 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 «Фармакодинамика».

### 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.

#### **Передозировка**

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

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).

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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.

## **Особые указания**

### ***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 рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> 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 «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

### ***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 «Способ применения и дозы»).

### ***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 «Противопоказания»).

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 «Побочное действие»).

### ***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 «Побочное действие»). 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 «Побочное действие»).

### ***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 «Фармакодинамика»). 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 «Побочное действие»). 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, фенобарбитал, фенитоин и рифампицин, может снизить гипогликемическое действие препарата Онглиза® (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### ***Лактоза***

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

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

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

Следует учитывать, что саксаглиптин может вызывать головокружение.

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 2,5 мг и 5 мг.

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.

#### **Условия хранения**

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

3 года. Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Владелец/держатель регистрационного удостоверения**

АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания

1 Френсис Крик Авеню, Кембридж Биомедикал Кампус, Кембридж, Великобритания CB2 0AA

*AstraZeneca UK Limited, United Kingdom*

*1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, United Kingdom CB2 0AA*

#### **Производитель**

##### ***Производство готовой лекарственной формы***

АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП, США

4601 Хайуэй 62 Ист, Маунт Вернон, Индиана, 47620, США

*AstraZeneca Pharmaceuticals LP, USA*

*4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana, 47620, USA*

##### ***Фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка), выпускающий контроль качества***

АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания

Силк Роуд Бизнес Парк, Макклсфилд, SK10 2NA, Великобритания

*AstraZeneca UK Limited, United Kingdom*

*Silk Road Business Park, Macclesfield, SK10 2NA, United Kingdom*

#### **Организация, принимающая претензии потребителей:**

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

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

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

Онглиза – товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека.

©AstraZeneca 2016-2020