

Внимательно прочитайте эту Инструкцию перед тем как начать прием этого лекарства.

- *Сохраните Инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ОНГЛИЗА® (ONGLYZA®)

Регистрационный номер: ЛСР-008697/10

Торговое название: ОНГЛИЗА® (ONGLYZA®)

Международное непатентованное название: саксаглиптин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

СОСТАВ

Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой содержит.

активные 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**, 1 М раствор хлористоводородной кислоты*** – необходимое количество, 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 оксид железа желтый (E172) 0,75 %] (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 оксид железа красный (E172) 0,75 %] (для дозировки 5,0 мг), 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 (E132) 16 %, 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 пленочной 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 инсулинотропного 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 при приеме в дозах 2,5 мг, 5 мг и 10 мг 1 раз в сутки изучены в шести двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях с участием 4148 пациентов с СД2. Прием препарата сопровождался статистически значимым улучшением показателей гликозилированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы плазмы крови натощак (ГПН) и постпрандиальной глюкозы (ППГ) плазмы крови по сравнению с контролем.

Саксаглиптин назначался в виде монотерапии или комбинированной терапии. Комбинированная терапия саксаглиптином назначалась дополнительно пациентам, некомпенсированным при проведении монотерапии метформином, глибенкламидом, тиазолидиндионами или инсулином, или в качестве стартовой комбинации с метформином пациентам, некомпенсированным на диете и физических упражнениях. 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.

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 гликозилированного 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 почечной недостаточностью, 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. 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. 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.

Средняя продолжительность конечного периода полувыведения ($t_{1/2}$) саксаглиптина и его основного метаболита составила 2,5 ч и 3,1 ч соответственно, а средняя величина $t_{1/2}$ ингибирования ДПП-4 плазмы - 27 ч. Ингибирование активности ДПП-4 в плазме в течение, по крайней мере, 24 ч после приема саксаглиптина обусловлено его высоким сродством к ДПП-4 и длительным связыванием с ним. Заметной кумуляции саксаглиптина и его основного метаболита при длительном приеме препарата 1 раз в день не наблюдалось. Не было выявлено зависимости клиренса саксаглиптина и его основного метаболита от дозы препарата и длительности терапии при приеме саксаглиптина один раз в день в дозах от 2,5 мг до 400 мг на протяжении 14 дней.

Всасывание

После приема внутрь всасывается не менее 75% принятой дозы саксаглиптина. Прием пищи не оказывал существенного влияния 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 являются клинически значимыми.

Распределение

Связывание саксаглиптина и его основного метаболита с белками сыворотки крови незначительно, поэтому можно предположить, что распределение саксаглиптина при изменениях белкового состава сыворотки крови, отмечающихся при печеночной или почечной недостаточности, не будет подвержено значительным изменениям.

Метаболизм

Саксаглиптин метаболизируется главным образом при участии изоферментов цитохрома P450 3A4/5 (CYP3A4/5) с образованием активного основного метаболита, ингибирующее действие которого в отношении ДПП-4 выражено в 2 раза слабее, чем у саксаглиптина.

Выведение

Саксаглиптин выводится с мочой и с желчью. После однократного приема дозы 50 мг меченого 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 составил около 230 мл/мин, среднее значение клубочковой фильтрации – примерно 120 мл/мин. Для основного метаболита почечный клиренс был сопоставим со средними значениями клубочковой фильтрации.

Около 22% общей радиоактивности было обнаружено в фекалиях.

Фармакокинетика в особых клинических ситуациях

Нарушение функции почек

У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности величина AUC саксаглиптина и его основного метаболита были соответственно в 1,2 и 1,7 раза выше, чем аналогичные показатели у лиц с нормальной функцией почек. Данное увеличение значений AUC не является клинически значимыми, поэтому коррекции дозы не требуется.

У пациентов с почечной недостаточностью умеренной и тяжелой степени, а также у пациентов на гемодиализе величины AUC саксаглиптина и его основного метаболита были соответственно в 2,1 и 4,5 раз выше, чем аналогичные показатели у лиц с нормальной функцией почек. Для пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек, а также для пациентов на гемодиализе доза саксаглиптина должна составлять 2,5 мг 1 раз в сутки (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Нарушение функции печени

У пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции печени не было выявлено клинически значимых изменений параметров фармакокинетики саксаглиптина, поэтому коррекции дозы для таких пациентов не требуется.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов 65-80 лет не было выявлено клинически значимых различий параметров фармакокинетики саксаглиптина по сравнению с пациентами более молодого возраста (18-40 лет), поэтому коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется. Однако следует

учитывать, что у этой категории пациентов более вероятно снижение функции почек (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

ПОКАЗАНИЯ

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

- монотерапии;
- стартовой комбинированной терапии с метформином;
- добавления к монотерапии метформином, тиазолидиндионами, производными сульфонилмочевины, инсулином (в том числе в комбинации с метформином) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии;
- добавления к комбинации метформина и производных сульфонилмочевины при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата;
- Серьезные реакции повышенной чувствительности (анафилаксия или ангионевротический отек) к ингибиторам ДПП-4;
- Сахарный диабет 1 типа (применение не изучено);
- Диабетический кетоацидоз;
- Врожденные непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Беременность, лактация;
- Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены).

С осторожностью: почечная недостаточность умеренной и тяжелой степени; 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).

ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ

В связи с тем, что применение саксаглиптина в период беременности не изучено, не следует назначать 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 саксаглиптина составляет 5 мг 1 раз в сутки.

Комбинированная терапия: рекомендуемая доза саксаглиптина составляет 5 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформином, тиазолидиндионами, производными сульфонилмочевины, инсулином (в том числе в комбинации с метформином); при добавлении к комбинации метформина и производных сульфонилмочевины рекомендуемая доза саксаглиптина составляет 5 мг 1 раз в сутки.

При стартовой комбинированной терапии с метформином рекомендуемая доза саксаглиптина составляет 5 мг 1 раз в сутки, начальная доза метформина – 500 мг в сутки. В случае неадекватного ответа доза метформина может быть увеличена.

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.

Применение у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (КК >50 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

Для пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (КК ≤ 50 мл/мин), а также для пациентов на гемодиализе рекомендуемая доза препарата Онглиза® составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. Препарат следует принимать по окончании сеанса гемодиализа.

Применение саксаглиптина у пациентов на перитонеальном диализе не изучено.

Перед началом терапии саксаглиптином и в процессе лечения рекомендуется проводить оценку функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

При нарушении функции печени легкой, умеренной и тяжелой степени коррекции дозы не требуется.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется. Однако при выборе дозы следует учитывать, что у этой категории пациентов более вероятно снижение функции почек.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у пациентов младше 18 лет не изучалась.

Одновременное применение с мощными ингибиторами СYP3A4/5

При одновременном применении с мощными ингибиторами СYP3A4/5, такими как кетоконазол, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и телитромицин, рекомендуемая доза препарата Онглиза® составляет 2,5 мг 1 раз в сутки.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты препарата Онглиза® в исследованиях контроля гликемии

В таблице приведены побочные эффекты, выявленные у пациентов с СД2 при приеме препарата Онглиза® в дозе 5 мг в ходе клинических исследований. Общая частота нежелательных явлений при приеме препарата Онглиза® 5 мг в режиме монотерапии и в режиме добавления к терапии метформином, тиазолидиндионом или глибенкламидом была сопоставима с таковой в группе плацебо.

Шкала частоты побочных реакций: 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 ($< 1/10000$).

Таблица 1. Побочные эффекты по данным объединенного анализа пяти плацебоконтролируемых клинических исследований препарата Онглиза®

Инфекции и инвазии	
Инфекции верхних дыхательных путей	Часто
Инфекции мочевыводящих путей	Часто
Гастроэнтерит	Часто
Синусит	Часто
Со стороны желудочно-кишечного тракта	
Рвота	Часто
Со стороны нервной системы	
Головная боль	Часто

Частота реакций гиперчувствительности, отмеченных к 24 неделе терапии, составила 1,5% у пациентов, получавших препарат Онглиза® 5 мг, и 0,4% у пациентов, получавших плацебо. Реакции гиперчувствительности, возникшие у пациентов, принимавших препарат Онглиза®, не требовали госпитализации и были расценены лечащими врачами как не представлявшие угрозу жизни.

Побочные эффекты препарата Онглиза® при комбинированной терапии в исследованиях контроля гликемии

В исследовании по комбинированному применению саксаглиптина и глибенкламида частота подтвержденных эпизодов гипогликемии составила 0,8% в группе саксаглиптина 5 мг и 0,7% в группе плацебо. Частота подтвержденных эпизодов гипогликемии у пациентов, получавших препарат Онглиза® 5 мг в ходе двух исследований саксаглиптина в режиме монотерапии, исследовании по комбинированной терапии саксаглиптином и метформином, а также в исследовании по комбинированному применению саксаглиптина и тиазолидиндионов, была сопоставима с таковой на фоне плацебо.

В исследовании по применению комбинации саксаглиптина и инсулина общая частота развития гипогликемии составила 18,4% в группе саксаглиптина 5 мг и 19,9% в группе плацебо, при этом частота подтвержденных эпизодов гипогликемии, сопровождаемых симптомами, составила 5,3% и 3,3%, соответственно.

В исследовании по применению саксаглиптина в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины общая частота развития гипогликемии составила 10,1% у пациентов, получавших препарат Онглиза® 5 мг, и 6,3% у пациентов, получавших плацебо, частота подтвержденных случаев гипогликемии составила 1,6% и 0%, соответственно.

В исследовании по применению саксаглиптина совместно с тиазолидиндионами частота периферических отеков была выше в группе саксаглиптина 5 мг по сравнению с группой плацебо (8,1% и 4,3%, соответственно). Периферические отеки были слабо или умеренно выраженными и не приводили к прекращению лечения. Частота периферических отеков у пациентов, принимавших препарат Онглиза® в дозе 5 мг в ходе клинических исследований монотерапии саксаглиптином и комбинированной терапии с метформином или глибенкламидом, была сопоставима с таковой на фоне плацебо (1,7% и 2,4%, соответственно).

При стартовой комбинированной терапии саксаглиптином в дозе 5 мг и метформином часто отмечались случаи назофарингита и головной боли. Частота назофарингита была выше на фоне комбинированной терапии (6,9%) по сравнению с монотерапией саксаглиптином 10 мг (4,2%) и метформином (4,0%). Головная боль отмечалась чаще в группе пациентов на комбинированной терапии метформином и саксаглиптином 5 мг (7,5%) по сравнению с группами монотерапии саксаглиптином 10 мг (6,3%) и метформином (5,2%).

Побочные эффекты препарата Онглиза® в исследовании SAVOR

В исследовании SAVOR 8240 пациентов получали препарат Онглиза® в дозе 2,5 мг или 5 мг один раз в сутки, а 8173 пациента получали плацебо. Средняя длительность терапии препаратом Онглиза® независимо от перерывов в лечении составила 1,8 лет. У 3698 пациентов (45%) длительность терапии препаратом Онглиза® составила 2-3 года.

Общая частота нежелательных явлений в этом исследовании в группе пациентов, принимавших препарат Онглиза® (72,5%), была сопоставима с частотой нежелательных явлений в группе плацебо (72,2%). Частота отмены терапии из-за нежелательных явлений была сопоставима у пациентов, принимавших препарат Онглиза® (4,9%) и плацебо (5%).

В исследовании SAVOR оценивалось влияние препарата Онглиза® на частоту сердечно-сосудистых осложнений. Было показано, что добавление препарата Онглиза® к терапии не увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений (таких как сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт) у пациентов с СД2 по сравнению с плацебо (ОР 1,00; 95% ДИ 0,89, 1,12; $P < 0,001$ для гипотезы сопоставимости саксаглиптина и плацебо).

Частота панкреатита, подтвержденного в соответствии с протоколом исследования, составила 0,3% в группах саксаглиптина и плацебо в популяции всех рандомизированных пациентов.

Частота реакций гиперчувствительности составила 1,1% в группах препарата Онглиза® и плацебо.

Гипогликемия

Общая частота случаев гипогликемии (отмеченных в дневниках пациентов) в исследовании SAVOR составила 17,1% в группе препарата Онглиза® и 14,8% в группе плацебо.

Доля пациентов, у которых на фоне терапии возникла тяжелая гипогликемия (гипогликемия, потребовавшая помощи третьих лиц), была выше в группе саксаглиптина по сравнению с группой плацебо (2,1% и 1,6%, соответственно).

Повышенный риск гипогликемии в целом, а также тяжелой гипогликемии в группе саксаглиптина, главным образом, отмечен у пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины, но не у пациентов, получавших инсулин или метформин в качестве базовой терапии.

Повышенный риск гипогликемии в целом, а также тяжелой гипогликемии, главным образом, отмечен у пациентов с исходным значением HbA1c $< 7\%$.

Постмаркетинговое применение

В ходе постмаркетингового применения саксаглиптина зарегистрированы следующие побочные эффекты: острый панкреатит и реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек, сыпь и крапивницу. Достоверно оценить частоту развития данных явлений невозможно, поскольку сообщения получены спонтанно, от популяции неустановленного размера (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Лабораторные исследования

В клинических исследованиях частота изменений лабораторных показателей при приеме саксаглиптина в дозе 5 мг и плацебо была сопоставимой. Отмечалось небольшое снижение числа лимфоцитов, при этом среднее абсолютное число лимфоцитов оставалось стабильным и в пределах нормальных значений при ежедневном приеме саксаглиптина продолжительностью до 102 недель. Уменьшение количества лимфоцитов не сопровождалось клинически значимыми нежелательными реакциями. Клиническое значение уменьшения числа лимфоцитов на фоне терапии саксаглиптином не известно.

В исследовании SAVOR снижение количества лимфоцитов в группе препарата Онглиза® отмечено у 0,5% пациентов, в группе плацебо – у 0,4% пациентов.

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 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. В исследованиях с участием здоровых добровольцев фармакокинетические показатели саксаглиптина и его основного метаболита значимо не изменялись под влиянием

метформина, глибенкламида, пиоглитазона, дигоксина, симвастатина, дилтиазема, кетоконазола, омепразола, комбинации алюминия гидроксида, магния гидроксида и симетикона, а также фамотидина. Саксаглиптин значительно не изменяет фармакокинетические показатели метформина, глибенкламида, пиоглитазона, дигоксина, симвастатина, дилтиазема, кетоконазола или перорального комбинированного (эстроген+гестаген) контрацептивного средства.

Влияние индукторов изоферментов CYP3A4/5 на фармакокинетику саксаглиптина не изучено. Однако, совместное применение саксаглиптина и индукторов изоферментов CYP3A4/5, таких как карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал, фенитоин и рифампицин, могут приводить к уменьшению концентрации саксаглиптина в плазме и увеличению концентрации его основного метаболита.

Изучения влияния курения, диетического питания, приема растительных препаратов и употребления алкоголя на терапию саксаглиптином не проводилось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение препарата Онглиза® в составе тройной терапии с метформином и тиазолидиндионами не изучалось.

Пациенты с нарушением функции почек

Рекомендуется коррекция дозы для пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести, а также для пациентов на гемодиализе. Перед началом терапии и периодически в процессе лечения препаратом рекомендуется проводить оценку функции почек.

Применение в комбинации с препаратами, которые могут вызвать гипогликемию

Производные сульфонилмочевины и инсулин могут вызвать гипогликемию, поэтому для уменьшения риска гипогликемии при одновременном применении с препаратом Онглиза® может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины или инсулина.

Реакции гиперчувствительности

В ходе постмаркетингового применения саксаглиптина отмечены серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и ангионевротический отек. При развитии серьезной реакции гиперчувствительности следует прекратить применение препарата, оценить другие возможные причины развития явления и назначить альтернативную терапию сахарного диабета (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»).

Панкреатит

В рамках постмаркетингового применения препарата получены спонтанные сообщения о случаях острого панкреатита. Пациенты, принимающие препарат Онглиза®, должны быть

проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: продолжительная, интенсивная боль в области живота. При подозрении на развитие панкреатита следует прекратить прием препарата Онглиза® (см. разделы «С осторожностью» и «Побочное действие»).

Частота панкреатита в исследовании SAVOR, подтвержденного в соответствии с протоколом исследования, составила 0,3% в группах саксаглиптина и плацебо в популяции всех рандомизированных пациентов.

Пациенты пожилого возраста

Из 16492 пациентов, рандомизированных в исследовании SAVOR, 8561 пациент (51,9%) был в возрасте 65 лет и старше, и 2330 пациентов (14,1%) были в возрасте 75 лет и старше. Из них 4290 пациентов в возрасте 65 лет и старше и 1169 пациентов в возрасте 75 лет и старше получали саксаглиптин.

По данным клинических исследований, показатели эффективности и безопасности у пациентов в возрасте 65 лет и старше, 75 лет и старше не отличались от аналогичных показателей у пациентов более молодого возраста. Саксаглиптин и его основной метаболит частично выводятся почками, поэтому необходимо учитывать, что у пациентов пожилого возраста более вероятно снижение функции почек.

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

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К ВОЖДЕНИЮ АВТОТРАНСПОРТА И УПРАВЛЕНИЮ 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°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания
2 Кингдом Стрит, Лондон W2 6BD, Великобритания
AstraZeneca UK Limited, United Kingdom
2 Kingdom Street, London W2 6BD, United Kingdom

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США
4601 Хайуэй 62 Ист, Маунт Вернон, Индиана, 47620, США
Bristol-Myers Squibb Company, USA
4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana, 47620, USA

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США
4601 Хайуэй 62 Ист, Маунт Вернон, Индиана, 47620, США
Bristol-Myers Squibb Company, USA
4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana, 47620, USA
Бристол-Майерс Сквибб С.р.л., Италия
Лок. Фонтана дел Черазо, 03012 Ананьи (ФР), Италия
Bristol-Myers Squibb S.r.l., Italy
Loc. Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Italy

Дополнительная информация предоставляется по требованию:

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

125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1

тел. +7 (495) 799 56 99

факс: +7 (495) 799 56 98