

## **Склад**

*діюча речовина:* саксагліптин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить саксагліптину гідрохлорид у перерахуванні на саксагліптин 2,5 мг або 5 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, магнію стеарат та барвники для 2,5 мг: Опадрай II білий, Опадрай II жовтий, Опакод синій; барвники для 5 мг: Опадрай II білий, Опадрай II рожевий, Опакод синій.

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 2,5 мг: двоопуклі круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від блідо-жовтого до світло-жовтого кольору, з написом 2.5 з одного боку та написом 4214 з іншого, зроблені синім чорнилом;

таблетки по 5 мг: двоопуклі круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору, з написом 5 з одного боку та написом 4215 з іншого, зроблені синім чорнилом.

## **Фармакотерапевтична група**

Пероральні гіпоглікемізуючі препарати. Інгібітор дипептидилпептидази (інгібітор ДПП-4). Саксагліптин. Код АТХ А10В Н03.

## **Фармакодинаміка**

*Механізм дії та фармакодинамічні ефекти*

Саксагліптин – високопотужний ( $K_i$ : 1,3 нМ) селективний оборотний конкурентний інгібітор ДПП-4. У пацієнтів з цукровим діабетом II типу застосування саксагліптину призводить до інгібування ферментної активності ДПП-4 протягом 24-годинного періоду. Після перорального навантаження глюкозою таке інгібування ДПП-4 призводило до зростання у 2–3 рази рівнів циркулюючих активних гормонів-інкретинів, у тому числі глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) та глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (ГІП), до зниження концентрацій глюкагону та зростання глюкозозалежної реактивності

бета-клітин, що спричиняло підвищення концентрацій інсуліну та С-пептиду. Посилене вивільнення інсуліну бета-клітинами та зниження синтезу глюкагону альфа-клітинами підшлункової залози асоціювалося з нижчими концентраціями глюкози натще та зменшенням коливань рівнів глюкози після перорального навантаження глюкозою чи прийому їжі. Саксагліптин поліпшує контроль глікемії, зменшуючи концентрацію глюкози натще та глікемію після прийому їжі у пацієнтів з цукровим діабетом II типу.

### *Клінічна ефективність та безпека*

У рандомізованих контрольованих подвійних сліпих клінічних дослідженнях (включно із періодом розробки та досвідом післяреєстраційного застосування) понад 17 тис. пацієнтів із цукровим діабетом II типу отримували лікування саксагліптином.

### *Контроль глікемії*

У 6 подвійних сліпих контрольованих клінічних дослідженнях безпеки та ефективності, що проводились з метою оцінювання впливу саксагліптину на контроль глікемії, всього було рандомізовано 4148 пацієнтів з цукровим діабетом II типу, у тому числі 3021 пацієнт, який отримував лікування саксагліптином. Лікування саксагліптином 5 мг один раз на добу забезпечувало клінічно та статистично значуще покращення показників гемоглобіну A1c (HbA1c), глюкози плазми крові натще та після вживання їжі порівняно з плацебо на тлі монотерапії, у комбінації з метформіном (початкова або додаткова терапія), у комбінації з сульфонілсечовиною та у комбінації з тіазолідиндіоном (див. таблицю 1). Очевидних змін маси тіла, асоційованих з саксагліптином, також не спостерігалось. Зниження рівнів HbA1c відзначалось в усіх підгрупах, включаючи підгрупи за статтю, віком, расовою належністю та індексом маси тіла (ІМТ) на початковому рівні; вищий рівень HbA1c асоціювався з більшою скоригованою середньою зміною порівняно з початковим рівнем при застосуванні саксагліптину.

### *Саксагліптин як монотерапія*

Два подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження тривалістю 24 тижні були проведені з метою оцінювання ефективності та безпеки саксагліптину як монотерапії у пацієнтів з цукровим діабетом II типу. В обох дослідженнях прийом саксагліптину 1 раз на добу забезпечував статистично значуще покращення показника HbA1c (див. таблицю 1). Дані цих досліджень підтверджуються результатами двох наступних 24-тижневих регіональних (Азія) досліджень монотерапії, в яких саксагліптин 5 мг порівнювали з плацебо.

### *Саксагліптин як доповнення до терапії метформіном*

Плацебо-контрольоване дослідження саксагліптину як доповнення до метформіну тривалістю 24 тижні проводили з метою оцінювання ефективності та безпеки саксагліптину в комбінації з метформіном у пацієнтів з недостатнім контролем глікемії (HbA1c 7-10 %) на тлі лікування тільки метформіном.

Саксагліптин (n=186) забезпечував статистично значуще покращення показників Hb1Ac, глюкози натще та після вживання їжі порівняно з плацебо (n=175). Покращення показників HbA1c, глюкози після вживання їжі та натще після лікування саксагліптином 5 мг та метформіном зберігалось протягом 102 тижнів дослідження. Зміна HbA1c у пацієнтів, які приймали саксагліптин 5 мг у комбінації з метформіном (n=31), порівняно з тими, хто отримував плацебо та метформін (n=15), становила -0,8 % на 102-му тижні.

### *Саксагліптин як доповнення до метформіну порівняно з сульфонілсечовиною як доповненням до метформіну*

Дослідження тривалістю 52 тижні проводили з метою оцінювання ефективності та безпеки саксагліптину 5 мг у комбінації з метформіном (428 пацієнтів) порівняно з сульфонілсечовиною (гліпізид 5 мг з поступовим збільшенням дози до 20 мг за потреби, середня доза становила 15 мг) у комбінації з метформіном (430 пацієнтів) з участю 858 пацієнтів з недостатнім контролем глікемії (HbA1c 6,5 %-10 %) на тлі лікування тільки метформіном. Середня доза метформіну в кожній з груп лікування становила приблизно 1900 мг. Через 52 тижні у групах саксагліптину та гліпізиду спостерігалось близьке за значенням зниження порівняно з початковим значенням показника HbA1c за результатами проведеного згідно з протоколом аналізу (-0,7 % проти -0,8 % відповідно, середнє початкове значення HbA1c 7,5 % в обох групах). Аналіз у популяції пацієнтів, яким призначалося досліджуване лікування, дав такі ж результати. Зниження глюкози плазми натще (ГПН) було дещо меншим у групі саксагліптину, і спостерігалось більше випадків припинення терапії (3,5 % проти 1,2 %) через відсутність ефективності на основі критеріїв ГПН протягом перших 24 тижнів дослідження. Також при застосуванні саксагліптину виявлено статистично значуще меншу частку пацієнтів з гіпоглікемією: 3 % (19 явищ у 13 пацієнтів) проти 36,3 % (750 явищ у 156 пацієнтів) у групі гліпізиду.

У пацієнтів, які отримували лікування саксагліптином, відзначалося значне зниження від початкового рівня маси тіла порівняно зі збільшенням маси тіла у пацієнтів, які приймали гліпізид (-1,1 кг проти +1,1 кг).

### *Саксагліптин як доповнення до метформіну порівняно з ситагліптином як доповненням до метформіну*

Дослідження тривалістю 18 тижнів проводили з метою оцінювання ефективності та безпеки саксагліптину в дозі 5 мг в комбінації з метформіном (403 пацієнти) порівняно з ситагліптином 100 мг у комбінації з метформіном (398 пацієнтів) з участю 801 пацієнта з недостатнім контролем глікемії на тлі лікування тільки метформіном. Після 18 тижнів досліджуваного лікування саксагліптин не поступався за ефективністю ситагліптину стосовно середнього зниження від початкового рівня HbA1c як для популяції згідно з протоколом, так і для повної аналізованої вибірки. Зниження від початкового рівня HbA1c відповідно для саксагліптину та ситагліптину за результатами первинного аналізу згідно з протоколом становило -0,5 % (середнє та медіанне значення) та -0,6 % (середнє та медіанне значення). Згідно з даними для повної вибірки підтверджувального аналізу середнє зниження показника становило -0,4 % та -0,6 % відповідно для саксагліптину та ситагліптину з медіанним зниженням -0,5 % для обох груп.

### *Саксагліптин у комбінації з метформіном як початкова терапія*

Дослідження тривалістю 24 тижні проводили з метою оцінювання ефективності та безпеки саксагліптину 5 мг у комбінації з метформіном як початкової комбінованої терапії у пацієнтів з недостатнім контролем глікемії (HbA1c 8-12 %), які раніше не отримували ніякого лікування. Початкова терапія з використанням комбінації саксагліптину 5 мг та метформіну (n=306) забезпечила значуще покращення показників HbA1c, глюкози натще та глюкози після їди порівняно із застосуванням лише саксагліптину (n=317) або метформіну (n=313) як початкової терапії. Зменшення показника HbA1c від початкового рівня до 24 тижня спостерігалось в усіх оцінюваних підгрупах, визначених за початковими показниками HbA1c; більш виражене зниження відзначалось у пацієнтів, які на початковому рівні мали показник HbA1c  $\geq 10$  % (див. таблицю 1). Покращення показників HbA1c, глюкози після вживання їжі та натще після початкового лікування саксагліптином у дозі 5 мг та метформіном зберігалось до 76 тижня. Зміна HbA1c у пацієнтів, які приймали саксагліптин по 5 мг у комбінації з метформіном (n=177), порівняно з тими, хто отримував метформін і плацебо (n=147), становила -0,5 % на 76-му тижні.

### *Саксагліптин як доповнення до терапії глібенкламідом*

Плацебо-контрольоване дослідження тривалістю 24 тижні проводили з метою оцінювання ефективності та безпеки саксагліптину в комбінації з глібенкламідом у пацієнтів з недостатнім контролем глікемії (HbA1c 7,5-10 %) на момент відбору на тлі лікування тільки глібенкламідом у субмаксимальних дозах. Саксагліптин у комбінації з сульфонілсечовиною у фіксованій проміжній дозі (глібенкламід 7,5 мг) порівнювали з титруванням до вищої дози глібенкламіду (приблизно у 92 % пацієнтів у групі плацебо та глібенкламіду здійснювали титрування до остаточної

загальної добової дози 15 мг). Саксагліптин (n=250) забезпечував значуще покращення показників Hb1Ac, глюкози натще та після вживання їжі порівняно з титруванням глібенкламїду до вищої дози (n=264). Покращення показників HbA1c та глюкози після вживання їжі після лікування саксагліптином 5 мг зберігалось до 76 тижня. Зміна з боку HbA1c у пацієнтів, які приймали саксагліптин 5 мг (n=56), порівняно з тими, хто отримував глібенкламїд із титруванням дози до вищої та плацебо (n=27), становила -0,7 % на 76-му тижні.

#### *Саксагліптин як доповнення до комбінованої інсулінотерапії (з метформіном або без)*

У 24-тижневому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з метою оцінювання ефективності та безпеки саксагліптину в комбінації з інсуліном у стабільній дозі (в середньому на початковому рівні - 54,2 одиниці) загалом взяли участь 455 пацієнтів з цукровим діабетом II типу з недостатнім контролем глікемії (HbA1c  $\geq 7,5$  % і  $\leq 11$ %) на тлі тільки інсуліну (n=141) або інсуліну в комбінації зі стабільною дозою метформіну (n=314). Саксагліптин по 5 мг як доповнення до інсуліну з метформіном (або без) забезпечував статистично значуще покращення показників HbA1c та глюкози після прийому їжі через 24 тижні застосування порівняно з додаванням плацебо до інсуліну з метформіном або без. Близьке за значенням зменшення показника HbA1c порівняно з плацебо було досягнуте у пацієнтів, які приймали саксагліптин у дозі 5 мг як доповнення до інсуліну незалежно від застосування метформіну (-0,4 % для обох підгруп). Покращення від початкового рівня показника HbA1c зберігалось у групі додавання саксагліптину до інсуліну порівняно з групою додавання плацебо до інсуліну з метформіном або без до 52 тижня. Зміна з боку HbA1c для групи саксагліптину (n=244) порівняно з плацебо (n=124) становила -0,4 % на 52-му тижні.

#### *Саксагліптин як доповнення до терапії тiazолідиндіоном*

Плацебо-контрольоване дослідження тривалістю 24 тижні проводили з метою оцінювання ефективності та безпеки саксагліптину у комбінації з тiazолідиндіоном (ТЗД) у пацієнтів з недостатнім контролем глікемії (HbA1c 7-10,5 %) на тлі лікування тільки ТЗД. Саксагліптин (n=183) забезпечував значуще покращення показників Hb1Ac, глюкози натще та після прийому їжі порівняно з плацебо (n=180). Покращення показників HbA1c та глюкози натще і після прийому їжі після лікування саксагліптином 5 мг зберігалось до 76 тижня. Зміна з боку HbA1c у пацієнтів, які приймали саксагліптин 5 мг (n=82), порівняно з тими, хто отримував ТЗД і плацебо (n=53), становила -0,9 % на 76-му тижні.

#### *Саксагліптин як доповнення до комбінованої терапії метформіном і сульфонілсечовиною*

Усього 257 пацієнтів з цукровим діабетом II типу взяли участь у 24-тижневому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з метою оцінювання ефективності та безпеки саксагліптину (5 мг один раз на добу) у комбінації з метформіном та сульфонілсечовиною (СС) у пацієнтів з недостатнім контролем глікемії ( $HbA1c \geq 7\%$  та  $\leq 10\%$ ). Саксагліптин ( $n=127$ ) забезпечував значуще покращення показників  $HbA1c$  та глюкози після вживання їжі порівняно з плацебо ( $n=128$ ). Зміна з боку  $HbA1c$  для групи саксагліптину порівняно з плацебо становила  $-0,7\%$  на 24-му тижні.

### *Саксагліптин як доповнення до комбінованої терапії дапагліфлозином та метформіном*

У 24-тижневому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному за участю пацієнтів із цукровим діабетом II типу, порівнювали саксагліптин у дозі 5 мг із плацебо як доповнення до терапії в осіб із  $HbA1c$  7–10,5 %, які отримували терапію дапагліфлозином (інгібітор SGLT2) та метформіном. Пацієнти, які завершили початковий 24-тижневий період, мали право увійти до 28-тижневого контрольованого тривалого дослідження продовження терапії (52 тижні).

Особи, які отримували терапію саксагліптином як доповнення до дапагліфлозину та метформіну ( $n = 153$ ), досягли статистично значуще ( $p < 0,0001$ ) більших знижень  $HbA1c$  порівняно із групою прийому плацебо як доповнення до дапагліфлозину та метформіну ( $n = 162$ ) на 24-му тижні (див. таблицю 1). Вплив на показник  $HbA1c$ , що спостерігався на 24-му тижні, було підтримано на 52-му тижні. Профіль безпеки саксагліптину як доповнення до дапагліфлозину та метформіну протягом тривалого періоду лікування відповідав профілю, що спостерігався у цьому дослідженні впродовж 24-тижневого періоду лікування, а також у випробуванні, в якому саксагліптин і дапагліфлозин призначали одночасно як додаткову терапію пацієнтам, що отримували метформін (описано нижче).

### *Частка пацієнтів, які досягають $HbA1c < 7\%$*

Частка пацієнтів, які досягли  $HbA1c < 7\%$  на 24-му тижні, була вищою у групі саксагліптину в дозі 5 мг + дапагліфлозин + метформін – 35,3 % (95 % ДІ [28,2; 42,4]) порівняно із групою плацебо + дапагліфлозин + метформін – 23,1 % (95 % ДІ [16,9; 29,3]). Ефект  $HbA1c$ , що спостерігався на 24-му тижні, підтримувався на 52-му тижні.

Таблиця 1. Ключові результати лікування препаратом Онгліза у дозі 5 мг на добу у плацебо-контрольованих дослідженнях монотерапії та дослідженнях препарату як доповнення до комбінованої терапії

	Середнє значення на початковому рівні HbA1c (%)	Середня зміна <sup>2</sup> від початкового рівня HbA1c (%) на 24-му тижні	Середня зміна HbA1c (%) з поправкою на плацебо на 24-му тижні (95 % ДІ)
ДОСЛІДЖЕННЯ МОНОТЕРАПІЇ			
Дослідження CV181011 (n=103) 8,0 -0,5 -0,6 (-0,9, -0,4) <sup>3</sup>			
Дослідження CV181038 (n=69) 7,9 -0,7 (вранці) -0,4 (-0,7, -0,1) <sup>4</sup>	7,9	-0,6 (ввечері)	-0,4 (-0,6, - 0,1) <sup>5</sup>
(n=70)			
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРЕПАРАТУ ЯК ДОПОВНЕННЯ/КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ			

Дослідження CV181014: доповнення до метформіну (n=186)			
Дослідження CV181040: доповнення до СС1 (n=250)			
Дослідження D1680L00006: доповнення до комбінації метформін + СС (n=257)			-0,8 (-1,0, - 0,6)3
	8,1	-0,7	-0,7 (-0,9, - 0,6)3
Дослідження CV181013: доповнення до ТЗД (n=183)	8,5	-0,6	-0,7(-0,9,- 0,5) 3
	8,4	-0,7	
Дослідження CV181039: початкова комбінація з метформіномб	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8, -0,4)3
	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, - 0,4)7
Загальна популяція (n=306)	10,8	-3,3	
	7,9	-0,5	-0,6 (-0,9, - 0,3)8
Вихідний рівень HbA1c ≥10 % (n=107)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,5, - 0,2)9
			-0,4 (-0,6, - 0,2)3
Дослідження CV181168: подальше			



n - кількість рандомізованих пацієнтів (первинний аналіз ефективності у популяції всіх пацієнтів, яким призначали досліджуване лікування), для яких наявні дані.

1 - У групі плацебо проводили титрування загальної добової дози глібенкламіду від 7,5 мг до 15 мг.

2 - Середня зміна від початкового рівня з поправкою на значення на вихідному рівні (ANCOVA).

3 -  $p < 0,0001$  порівняно з плацебо.

4 -  $p = 0,0059$  порівняно з плацебо.

5 -  $p = 0,0157$  порівняно з плацебо.

6 - Титрування метформіну від 500 до 2000 мг на добу за умови переносимості.

7 - Середня зміна HbA1c - це різниця між групами комбінації саксагліптин + метформін та тільки метформін ( $p < 0,0001$ ).

8 - Середня зміна HbA1c - це різниця між групами комбінації саксагліптин + метформін та тільки метформін.

9 - Середня зміна HbA1c - це різниця між групами комбінації саксагліптин + дапагліфлозин + метформін та дапагліфлозин + метформін ( $p < 0,0001$ ).

### *Саксагліптин та дапагліфлозин як доповнення до терапії метформіном*

У 24-тижневому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні з використанням активного препарату порівняння загалом взяли участь 534 дорослі пацієнти із цукровим діабетом II типу та невідповідним контролем глікемії, які отримували лікування лише метформіном (HbA1c 8-12 %), для порівняння комбінації саксагліптину та дапагліфлозину, доданих одночасно до метформіну, з саксагліптином або дапагліфлозином на додаток до метформіну. Пацієнти були рандомізовані до однієї з трьох подвійних сліпих груп терапії, які отримували 5 мг саксагліптину і 10 мг дапагліфлозину, додані до метформіну, 5 мг саксагліптину і плацебо, додані до метформіну, або 10 мг дапагліфлозину і плацебо, додані до метформіну.

Група саксагліптину і дапагліфлозину досягала значно більших знижень показників HbA1c порівняно із групою саксагліптину або дапагліфлозину через

24 тижні (див. таблицю 2).

Таблиця 2. Значення HbA1c на 24-му тижні у контрольованому дослідженні з використанням активного препарату порівняння: комбінацію саксагліптину та дапагліфлозину, доданих одночасно до метформіну, порівнювали з поєднанням саксагліптину або дапагліфлозину на додачу до метформіну

Показник ефективності	Саксагліптин 5 мг + дапагліфлозин 10 мг + метформін n = 1792	Саксагліптин 5 мг + метформін n = 1762	Дапагліфлозин 10 мг + метформін n = 1792
HbA1c (%) на 24-му тижні <sup>1</sup>			
Початковий рівень (середнє)	8,93	9,03	8,87
Зміна від початкового рівня (скориговане середнє <sup>3</sup> ) (95 % ДІ)	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Відмінності від комбінації саксагліптин + метформін (скориговане середнє <sup>3</sup> ) (95 % ДІ)	-0,594 (-0,81; -0,37)	-	-

Відмінності від комбінації саксагліптин + метформін (скориговане середнє <sup>3</sup> ) (95 % ДІ)	-0,275 (-0,48; -0,05)	-	-
---	--------------------------	---	---

1 - ППВ - поздовжні повторні вимірювання (використовуючи значення перед резервною терапією).

2 - Рандомізовані та проліковані пацієнти з початковим рівнем та принаймні 1 вимірюванням ефективності після вихідного рівня.

3 - Середнє, розраховане двоетапним методом, скориговане за початковим значенням.

4 -  $p < 0,0001$ .

5 -  $p = 0,0166$ .

*Частка пацієнтів, які досягають HbA1c < 7 %*

Зниження рівня HbA1c менш ніж на 7 % було досягнуто у групі комбінації саксагліптину і дапагліфлозину 41,4 % (95 % ДІ [34,5; 48,2]) порівняно з 18,3 % (95 % ДІ [13,0; 23,5]) у групі саксагліптину та 22,2 % (95 % ДІ [16,1; 28,3]) - дапагліфлозину.

*Пацієнти з порушенням функції нирок*

У 12-тижневому багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні проводили оцінювання ефекту лікування саксагліптином 2,5 мг один раз на добу порівняно з плацебо у 170 пацієнтів (85 пацієнтів у групі лікування саксагліптином і 85 пацієнтів у групі плацебо) з цукровим діабетом II типу (HbA1c 7,0-11 %) та порушенням функції нирок (помірним [n=90], тяжким [n=41] або ТСНН (термінальна стадія ниркової недостатності) [n=39]). У цьому дослідженні 98,2 % пацієнтів отримували інше антигіперглікемічне лікування (75,3 % - інсулін і 31,2 % - пероральні

антигіперглікемічні засоби; деякі пацієнти отримували і те, і інше). Саксагліптин забезпечував значуще зниження рівня HbA1c порівняно з плацебо; зміна HbA1c для саксагліптину становила -0,9 % на тижні 12 (зміна HbA1c -0,4 % для плацебо). Частота підтверджених явищ гіпоглікемії була дещо вищою у групі саксагліптину (9,4 %) порівняно з групою плацебо (4,7 %), хоча кількість пацієнтів з будь-якими гіпоглікемічними явищами не відрізнялася в обох групах лікування. Небажаного впливу на функцію нирок, що визначався за розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації або CrCL на тижні 12 та тижні 52, не спостерігалось.

Дослідження SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus — Thrombolysis in Myocardial Infarction)

У дослідженні SAVOR вивчали серцево-судинні (СС) наслідки у 16 492 пацієнтів із HbA1c  $\geq$  6,5 % та  $<$  12 % (12 959 - зі встановленим СС-захворюванням (СС3); 3533 - лише з кількома факторами ризику), які були рандомізовані до груп саксагліптину (n = 8280) або плацебо (n = 8212) на доповнення до регіональних стандартів догляду для HbA1c та СС-чинників ризику. Досліджувані популяції включали осіб віком  $\geq$  65 років (n = 8561) і  $\geq$  75 років (n = 2330) з нормальним або легким (n = 13,916) та середнім (n = 2240), або тяжким (n = 336) порушенням функції нирок.

Первинною кінцевою точкою безпеки (не менш безпечним) та ефективності (перевага) була комбінована кінцева точка, що складалася до часу першого виникнення будь-якої з таких серйозних небажаних СС-подій (MACE): смерть через СС3, нефатальний інфаркт міокарда або нефатальний ішемічний інсульт.

Після середнього періоду подальшого спостереження, що тривав 2 роки, випробування досягло своєї первинної кінцевої точки безпеки. Це свідчить про те, що саксагліптин не підвищує серцево-судинного ризику в пацієнтів із цукровим діабетом II типу порівняно з плацебо при додаванні до поточної стандартної терапії.

Для MACE або смертності з усіх причин немає переваги. Первинна комбінована кінцева точка MACE спостерігалася з частотою 7,4 % у групі саксагліптину та 7,4 % у групі плацебо (CP = 1,00; 95 % ДІ [0,89; 1,12]). Вторинна комбінована кінцева точка MACE плюс спостерігалася з частотою 12,8 % у групі саксагліптину і 12,6 % у групі плацебо (CP = 1,02; 95 % ДІ [0,94; 1,11]).

Один компонент вторинної комбінованої кінцевої точки, госпіталізація з приводу серцевої недостатності, спостерігався більшою мірою при застосуванні саксагліптину (3,5 %) порівняно із групою плацебо (2,8 %) з номінальною статистичною значимістю на користь плацебо (CP = 1,27; 95 % ДІ [1,07; 1,51]; p

= 0,007). Клінічно значимі фактори, які передбачають збільшення відносного ризику терапії саксагліптином, не можуть бути остаточно визначені. Суб'єкти з підвищеним ризиком госпіталізації з приводу серцевої недостатності, незалежно від призначення лікування, можуть бути ідентифіковані за відомими факторами ризику серцевої недостатності, як-то початковий анамнез захворювання або порушенням функції нирок. Проте суб'єкти групи саксагліптину з анамнезом серцевої недостатності або порушення функції нирок на початковому етапі не мали підвищеного ризику порівняно з плацебо щодо первинних або вторинних комбінованих кінцевих точок або смертності з усіх причин.

Ще одна вторинна кінцева точка, смертність з усіх причин, спостерігалася з частотою 5,1 % у групі саксагліптину і 4,6 % - плацебо (СР = 1,11; 95 % ДІ [0,96; 1,27]). Смертність з СС-причин була порівняною у групах лікування. Дисбаланс у кількості летальних наслідків не з серцево-судинних причин спостерігався з більшою кількістю подій при застосуванні саксагліптину (1,8 %), ніж плацебо (1,4 %) (СР = 1,27; 95 % ДІ [1,00; 1,62];  $p = 0,051$ ).

A1C був нижчим для саксагліптину порівняно із плацебо в пошуковому аналізі.

## Діти

Європейське агентство лікарських засобів зняло зобов'язання щодо надання результатів досліджень препарату Онгліза в одній чи декількох підгрупах дітей для лікування цукрового діабету II типу (див. розділ «Особливості застосування», де наведена інформація про застосування дітям).

## *Особи літнього віку*

У випробуванні SAVOR у групах пацієнтів віком від 65 років та від 75 років ефективність і безпека відповідали загальній досліджуваній популяції.

GENERATION – 52-тижневе дослідження контролю глікемії у 720 пацієнтів літнього віку, середній вік яких становив 72,6 року: 433 особи (60,1 %) мали вік < 75 років, а 287 осіб (39,9 %) були віком  $\geq$  75 років. Первинну кінцеву точку становила частка хворих, які досягли показника HbA1c < 7 % без підтвердженої або тяжкої гіпоглікемії. Виявлено відсутність різниці у відсотках пацієнтів, які відповіли на терапію: 37,9 % (саксагліптин) та 38,2 % (глімепірид) досягли первинної кінцевої точки. Менша частка хворих при застосуванні саксагліптину (44,7 %) порівняно із групою глімепіриду (54,7 %) досягла HbA1c 7,0 %. Менша частка пацієнтів у групі саксагліптину (1,1 %) порівняно з такою глімепіриду (15,3 %) зазнала підтвердженого або тяжкого гіпоглікемічного явища.

## **Фармакокінетика**

Фармакокінетика саксагліптину та його основного метаболіту була подібною у здорових добровольців та у пацієнтів з цукровим діабетом II типу.

### *Всмоктування*

Саксагліптин швидко всмоктується після перорального прийому у стані натще з максимальними плазмовими концентраціями ( $C_{max}$ ) саксагліптину та його основного метаболіту, що досягалися протягом 2 та 4 годин ( $T_{max}$ ) відповідно. Значення  $C_{max}$  та AUC саксагліптину та його основного метаболіту зростали пропорційно підвищенню дози саксагліптину; така пропорційність дозі спостерігалася в діапазоні до 400 мг. Після одноразового перорального прийому саксагліптину в дозі 5 мг здоровими добровольцями середні значення AUC плазми для саксагліптину та його основного метаболіту становили 78 нг·год/мл та 214 нг·год/мл відповідно. Відповідні значення плазмової  $C_{max}$  дорівнювали 24 нг/мл та 47 нг/мл відповідно. Коефіцієнти варіації для  $C_{max}$  та AUC саксагліптину в одного пацієнта були нижче 12 %.

Інгібування активності ДПП-4 плазми крові під впливом саксагліптину протягом щонайменше 24 годин після перорального прийому саксагліптину пояснюється високою потужністю, високою афінністю та активним зв'язуванням з активними ділянками.

### *Взаємодія з їжею*

Їжа чинить відносно незначний вплив на фармакокінетику саксагліптину у здорових добровольців. Прийом разом з їжею (з високим вмістом жиру) не спричиняв змін  $C_{max}$  і призводив до зростання AUC на 27 % порівняно зі станом натще. Час, протягом якого досягається  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ), збільшувався приблизно на 0,5 години після прийому разом з їжею порівняно зі станом натще. Ці зміни оцінюються як клінічно незначущі.

### *Розподіл*

Зв'язування саксагліптину та його основного метаболіту з білками *in vitro* в сироватці крові людини незначне. Таким чином, мало ймовірно, що зміни рівнів білка в крові внаслідок різних патологічних станів (наприклад порушення функції печінки або нирок) впливатимуть на розподіл саксагліптину.

### *Біотрансформація*

Біотрансформація саксагліптину відбувається переважно з участю цитохрому P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Основний метаболіт саксагліптину також є селективним оборотним конкурентним інгібітором ДПП-4, потужність якого становить половину потужності саксагліптину.

## *Виведення*

Середній період напіввиведення з плазми крові ( $t_{1/2}$ ) саксагліптину та його основного метаболіту становить 2,5 години і 3,1 години відповідно, а середнє значення  $t_{1/2}$  для інгібування ДПП-4 плазми крові дорівнювало 26,9 години. Саксагліптин виводиться за допомогою як ниркового, так і печінкового метаболічних шляхів. Після одноразового перорального прийому дози 50 мг 14C-саксагліптину 24 %, 36 % та 75 % дози виводиться з сечею у вигляді саксагліптину, його основного метаболіту та загального радіоактивного матеріалу відповідно. Середній нирковий кліренс саксагліптину (~230 мл/хв) був вищим від середньої оцінюваної гломерулярної фільтрації (~120 мл/хв), що певною мірою свідчить про активне виведення нирками. Значення ниркового кліренсу для основного метаболіту були порівнянними із розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації. Усього 22 % прийнятого радіоактивного матеріалу було виявлено у калі, що відповідає фракції дози саксагліптину, що виводиться у жовч та/або у вигляді неабсорбованого лікарського засобу зі шлунково-кишкового тракту.

## *Лінійність*

Стах та AUC саксагліптину і його основного метаболіту зростали пропорційно до дози саксагліптину. Суттєвого накопичення саксагліптину або його основного метаболіту на тлі багаторазового прийому один раз на добу для жодного з рівнів дозування не спостерігалось. Залежність кліренсу саксагліптину та його основного метаболіту від дози та часу протягом 14-денного прийому саксагліптину один раз на добу в діапазоні дозування від 2,5 мг до 400 мг не спостерігалась.

## Особливі категорії пацієнтів

### *Порушення функції нирок*

Відкрите дослідження з одноразовим прийомом досліджуваного препарату проводили з метою оцінювання фармакокінетики саксагліптину після перорального прийому в дозі 10 мг у пацієнтів з різним ступенем хронічної ниркової недостатності порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. У дослідженні брали участь пацієнти з порушенням функції нирок, що класифікували залежно від кліренсу креатиніну як легке (ШКФ приблизно становить  $\geq 45$  -  $< 90$  мл/хв), помірне (ШКФ приблизно становить  $\geq 30$  -  $< 45$  мл/хв) або тяжке (ШКФ приблизно становить  $< 30$  мл/хв), а також пацієнти з ТСНН на гемодіалізі.

Ступінь порушення функції нирок не впливав на Смах саксагліптину та його основного метаболіту. У пацієнтів з легким порушенням функції нирок середні значення AUC саксагліптину та його основного метаболіту були в 1,2 та 1,7 раза вищими відповідно, ніж середні значення AUC у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Оскільки зростання цієї величини не має клінічного значення, корекція дози для пацієнтів з легким порушенням функції нирок не рекомендується. У пацієнтів з помірним або тяжким порушенням функції нирок або у пацієнтів з ТСНН на гемодіалізі значення AUC саксагліптину та його основного метаболіту були вищими у 2,1 та 4,5 раза відповідно, ніж значення AUC у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

### *Порушення функції печінки*

У пацієнтів з легким (клас А за Чайлдом - П'ю), помірним (клас В за Чайлдом - П'ю) або тяжким (клас С за Чайлдом - П'ю) порушенням функції печінки експозиція саксагліптину була в 1,1; 1,4 та 1,8 раза вищою відповідно, а експозиція BMS-510849 - на 22 %, 7 % та 33 % нижчою відповідно, ніж у здорових добровольців.

### *Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)*

У пацієнтів літнього віку (65-80 років) спостерігалася приблизно на 60 % більша AUC саксагліптину, ніж у молодих пацієнтів (18-40 років). Ця різниця оцінюється як клінічно незначуща, тому корекція дози препарату Онгліза на підставі тільки віку пацієнта не рекомендується.

## **Показання**

Препарат Онгліза показаний дорослим пацієнтам, хворим на цукровий діабет II типу, як доповнення до дієти та фізичних вправ для покращення контролю глікемії:

- як монотерапія, коли метформін недоцільний через протипоказання або непереносимість;
- у комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування цукрового діабету, включно з інсуліном, якщо вони не забезпечують достатнього контролю глікемії (доступні дані про різні комбінації наведено у розділах «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

## **Протипоказання**



Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин або серйозні реакції гіперчутливості в анамнезі, в тому числі анафілактична реакція, анафілактичний шок та ангіоневротичний набряк до будь-якого інгібітору дипептидилпептидази 4 (ДПП-4) (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

Наведені нижче клінічні дані свідчать, що ризик клінічно значущих взаємодій з лікарськими засобами, які застосовують одночасно, є низьким.

Метаболізм саксагліптину відбувається переважно з участю цитохрому P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

У дослідженнях *in vitro* саксагліптин та його основний метаболіт не спричиняли ні інгібування CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 або 3A4, ні індукції CYP1A2, 2B6, 2C9 або 3A4. У дослідженнях за участю здорових добровольців не спостерігалось значущих змін фармакокінетики саксагліптину та його основного метаболіту під впливом метформіну, глібенкламід, піоглітазону, дигоксину, симвастатину, омепразолу, антацидів або фамотидину. Крім того, саксагліптин значуще не впливав на фармакокінетику метформіну, глібенкламід, піоглітазону, дигоксину, симвастатину, діючих речовин комбінованих пероральних контрацептивів (етинілестрадіолу та норгестимату), дилтіазему або кетоконазолу.

У разі одночасного застосування саксагліптину з помірним інгібітором CYP3A4/5 дилтіаземом C<sub>max</sub> та AUC саксагліптину зростали відповідно на 63 % і у 2,1 раз, а відповідні показники для активного метаболіту знижувалися на 44 % та 34 %.

У разі одночасного застосування саксагліптину з потужним інгібітором CYP3A4/5 кетоконазолом C<sub>max</sub> та AUC саксагліптину зростали на 62 % та у 2,5 раз відповідно, а відповідні показники для активного метаболіту знижувалися на 95 % та 88 %.

У разі одночасного застосування саксагліптину з потужним індуктором CYP3A4/5 рифампіцином C<sub>max</sub> та AUC саксагліптину знижувалися на 53 % та 76 % відповідно. Експозиція активного метаболіту та інгібування активності ДПП-4 плазми крові у межах інтервалу дозування не зазнавали змін під впливом рифампіцину (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування саксагліптину та індукторів CYP3A4/5, крім рифампіцину (таких як карбамазепін, дексаметазон, фенобарбітал та фенітоїн), не вивчалось і може призводити до зниження плазмової концентрації

саксагліптину та зростання концентрації його основного метаболіту. У разі одночасного застосування саксагліптину та потужних індукторів СYP3A4 необхідний ретельний контроль глікемії.

Вплив куріння, дієти, продуктів рослинної сировини та вживання алкоголю на фармакокінетику саксагліптину спеціально не вивчали.

## **Особливості застосування**

### Загальні

Препарат Онгліза не слід застосовувати пацієнтам з цукровим діабетом I типу або для лікування діабетичного кетоацидозу.

Онгліза не замінює інсулін у пацієнтів, які потребують лікування інсуліном.

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

### Гострий панкреатит

Застосування інгібіторів ДПП-4 пов'язане з ризиком розвитку гострого панкреатиту.

У процесі післяреєстраційного спостереження саксагліптину траплялися спонтанні повідомлення про небажані реакції у вигляді гострого панкреатиту. Пацієнтів слід інформувати про характерний симптом гострого панкреатиту: безперервний сильний біль у животі. У разі підозри на панкреатит застосування препарату Онгліза слід припинити; якщо гострий панкреатит підтверджений, прийом препарату Онгліза не слід відновлювати. Пацієнтам з анамнезом панкреатиту лікарський засіб варто застосовувати з обережністю.

### Порушення функції нирок

Для пацієнтів із ШКФ < 45 мл/хв рекомендована доза становить 2,5 мг один раз на добу. Саксагліптин не рекомендується застосовувати пацієнтам з термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН), яким необхідний гемодіаліз. Рекомендується проводити оцінювання функції нирок до початку лікування препаратом Онгліза та відповідно до стандартів лікування у подальшому слід періодично проводити обстеження нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

### Порушення функції печінки

Саксагліптин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з помірним порушенням функції печінки і не рекомендується застосовувати пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування з лікарськими засобами з відомою здатністю спричиняти гіпоглікемію.

Як відомо, сульфонілсечовина та інсулін спричиняють гіпоглікемію. Тому у разі застосування в комбінації з препаратом Онгліза може виникнути потреба у зменшенні доз сульфонілсечовини або інсуліну для зниження ризику гіпоглікемії.

### Реакції гіперчутливості

Препарат Онгліза не слід застосовувати пацієнтам із серйозними реакціями гіперчутливості до інгібіторів дипептидилпептидази 4 (ДПП-4) (див. розділ «Протипоказання»).

У процесі післяреєстраційного спостереження, включаючи спонтанні повідомлення та дані клінічних досліджень, на тлі застосування саксагліптину спостерігалися такі небажані реакції: серйозні реакції гіперчутливості, у тому числі анафілактична реакція, анафілактичний шок та ангіоневротичний набряк. Якщо виникає підозра на серйозну реакцію гіперчутливості до саксагліптину, слід припинити прийом препарату Онгліза, оцінити інші потенційні причини явища та застосувати альтернативне лікування цукрового діабету (див. розділ «Побічні реакції»).

### Розлади з боку шкіри

У доклінічних токсикологічних дослідженнях на кінцівках у мавп спостерігалися виразкові та некротичні шкірні ураження. Частота ураження шкіри у клінічних дослідженнях не була підвищеною. Описано післяреєстраційні повідомлення про висипання на тлі застосування класу інгібіторів ДПП-4. Висипання зазначено також як небажану реакцію (НР) під час терапії препаратом Онгліза (див. розділ «Побічні реакції»). Тому у процесі рутинного лікування препаратом пацієнтів з цукровим діабетом рекомендується здійснювати моніторинг уражень шкіри, що виникли, таких як пухирці, виразки або висипання.

### Бульозний пемфігоїд

На тлі застосування інгібіторів ДПП-4, включно з саксагліптином, у післяреєстраційний період повідомлялося про випадки бульозного пемфігоїду, які потребували госпіталізації. В описаних випадках пацієнти, як правило,

реагували на місцеве або системне імуносупресивне лікування та припинення прийому інгібітора ДПП-4. Якщо у пацієнта з'являться пухирі або ерозії під час прийому саксагліптину і виникне підозра на бульозний пемфігоїд, цей лікарський засіб слід відмінити та направити пацієнта до дерматолога для діагностики та відповідного лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

### Пацієнти з порушенням функції імунної системи

Пацієнти з порушенням функції імунної системи, наприклад пацієнти, які перенесли трансплантацію органів, або пацієнти, в яких діагностовано синдром імунодефіциту, не брали участі у дослідженнях у рамках програми клінічної розробки препарату Онгліза. Тому профілі ефективності та безпеки саксагліптину у таких пацієнтів не встановлені.

### Застосування з потужними індукторами CYP3A4

Застосування таких індукторів CYP3A4, як карбамазепін, дексаметазон, фенобарбітал, фенітоїн та рифампіцин, може зменшувати цукрознижувальний ефект препарату Онгліза (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Серцева недостатність

Досвід застосування препарату пацієнтам із серцевою недостатністю класу III-IV за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA) досі обмежений. У дослідженні SAVOR було помічено невелике підвищення частоти госпіталізацій через серцеву недостатність у групі пацієнтів, які отримували саксагліптин, порівняно із показником у групі плацебо, хоча причинно-наслідкового зв'язку встановлено не було. Результати додаткового аналізу не вказували на відмінності ефекту залежно від класу за класифікацією NYHA. Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам із відомими факторами ризику госпіталізації через серцеву недостатність, такими як наявність в анамнезі серцевої недостатності або помірного чи тяжкого порушення функції нирок. Пацієнтів слід попередити про характерні симптоми серцевої недостатності і порадити їм негайно повідомляти про такі симптоми.

### Артралгія

Протягом післяреєстраційного періоду надходили повідомлення про випадки болю у суглобах, інколи інтенсивного, на тлі застосування інгібіторів ДПП-4 (див. розділ «Побічні реакції»). Після припинення застосування вираженість симптомів зменшувалась. У деяких пацієнтів спостерігався рецидив симптомів після поновлення терапії тим самим або іншим інгібітором ДПП-4. Симптоми можуть виникати невдовзі після початку терапії або через більш тривалий

проміжок часу. У разі сильного болю у суглобах доцільність продовження терапії слід оцінювати в індивідуальному порядку.

## Лактоза

Таблетки містять лактози моногідрат. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, загальна лактазна недостатність або синдром мальабсорбції глюкози та галактози, не слід приймати цей лікарський засіб.

## **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

Препарат Онгліза може чинити незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Керуючи транспортними засобами або працюючи з іншими механізмами, слід враховувати імовірність запаморочення, про яке повідомляли у дослідженнях саксагліптину. Крім того, пацієнти повинні знати про ризик гіпоглікемії, що виникає у разі застосування препарату Онгліза в комбінації з іншими антидіабетичними лікарськими засобами, що, як відомо, можуть спричиняти гіпоглікемію (наприклад, інсулін, сульфонілсечовина).

## **Застосування у період вагітності або годування груддю**

### *Вагітність*

Застосування саксагліптину вагітним жінкам не вивчали. Результати досліджень на тваринах показали наявність репродуктивної токсичності у разі застосування препарату у високих дозах. Потенційний ризик для людини невідомий. Препарат Онгліза не можна призначати у період вагітності, за винятком випадків, коли у цьому є нагальна потреба.

### *Годування груддю*

Невідомо, чи екскретується саксагліптин у грудне молоко людини. Дослідження на тваринах показали, що саксагліптин та/або його метаболіт екскретується у молоко. Ризик для грудного немовляти не можна виключити. Рішення щодо припинення грудного годування або терапії препаратом слід приймати, враховуючи користь грудного годування для дитини та користь терапії для жінки.

### *Фертильність*

Вплив саксагліптину на фертильність людини не вивчали. Вплив на фертильність спостерігався у самців та самок щурів, які отримували препарат у високих дозах, що спричиняли явні ознаки токсичності.

## **Спосіб застосування та дози**

### *Дозування*

Рекомендована доза препарату Онгліза становить 5 мг один раз на добу. Якщо Онглізу застосовувати у комбінації з інсуліном або сульфонілсечовиною, може бути потрібна менша доза інсуліну або сульфонілсечовини, щоб знизити ризик гіпоглікемії (див. розділ «Особливості застосування»).

Безпека та ефективність саксагліптину у вигляді потрійної пероральної терапії в комбінації з метформіном та тіазолідиндіоном не встановлені.

### Особливі категорії пацієнтів

#### *Пацієнти літнього віку ( $\geq 65$ років)*

Корекція дозування тільки на підставі віку не рекомендується (див. також розділи «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»).

#### *Порушення функції нирок*

Корекція дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня або для пацієнтів із помірним порушенням функції нирок, ШКФ у яких становить  $\geq 45$  мл/хв, не рекомендується.

Для пацієнтів з помірним порушенням функції нирок, ШКФ у яких становить  $< 45$  мл/хв, та для пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок дозу препарату Онгліза слід зменшити до 2,5 мг один раз на добу.

Онгліза не рекомендована пацієнтам з термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН), яким необхідний гемодіаліз (див. розділ «Особливості застосування»).

Оскільки дозу препарату Онгліза слід обмежувати 2,5 мг на основі функції нирок, рекомендується проводити оцінювання функції нирок до початку лікування препаратом Онгліза та відповідно до стандартів лікування обстеження нирок слід періодично проводити в подальшому (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

#### *Порушення функції печінки*

Корекція дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки легкого або помірного ступеня не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»). Саксаглиптин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з помірним порушенням функції печінки і не рекомендується застосовувати пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

### Спосіб застосування

Препарат Онгліза приймають незалежно від вживання їжі у будь-який час дня. Таблетки не можна ділити або розрізати. Якщо прийом дози пропущено, препарат слід прийняти одразу, як тільки пацієнт про це згадає. Не слід приймати подвійну дозу у той самий день.

### **Діти**

Безпека та ефективність застосування дітям не встановлені, тому Онглізу не слід застосовувати дітям. Дані відсутні.

### **Передозування**

Препарат Онгліза не виявляє клінічно значущого впливу на інтервал QTc або частоту серцевих скорочень при застосуванні перорально в дозах до 400 мг на добу протягом 2 тижнів (у 80 разів вище від рекомендованої дози). У разі передозування слід призначити відповідне підтримуюче лікування згідно з клінічним станом пацієнта. Саксаглиптин та його основний метаболіт можна виводити шляхом гемодіалізу (23 % дози протягом 4 годин).

### **Побічні реакції**

#### Резюме профіля безпеки

В плацебо-контрольованих дослідженнях частіше за все зареєстрованими побічними реакціями, які спостерігалися у  $\geq 5\%$  пацієнтів, які отримували препарат Онгліза в дозі 5 мг, і з більшою частотою, ніж в групі плацебо, були інфекції верхніх дихальних шляхів (7,7%), інфекції сечовиводячих шляхів (6,8%) і головний біль (6,5%).

Всього 4148 пацієнтів з сахарним діабетом II типу, з яких 3021 отримували Онглізу, були рандомізовані в шість подвійних сліпих контрольованих клінічних досліджень безпеки та ефективності, проведених з метою оцінки впливу саксаглиптину на контроль глікемії. В рандомізованих контрольованих подвійних сліпих клінічних дослідженнях (включаючи період розробки та досвід післярегістраційного застосування) більше 17000 пацієнтів

с сахарным диабетом II типа получали лечения Онглиза.

По результатам совместного анализа данных 1681 пациента с диабетом II типа, из которых 882 принимали Онглизу в дозе 5 мг, рандомизированного для участия в пяти двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследованиях безопасности и эффективности, проведенных для оценки влияния саксаглиптину на контроль гликемии, общая частота нежелательных явлений на фоне применения саксаглиптину в дозе 5 мг была подобна частоты в группе плацебо. Прекращение терапии из-за нежелательных явления в группе применения саксаглиптину в дозе 5 мг случалось чаще, чем в группе плацебо (3,3% и 1,8% соответственно).

Табличный перечень нежелательных реакций

Побочные реакции, зарегистрированные в  $\geq 5\%$  пациентов, принимавших саксаглиптин в дозе 5 мг, и отмечены чаще, чем в группе плацебо, или реакции, зарегистрированные в  $\geq 2\%$  пациентов, принимавших саксаглиптин в дозе 5 мг, и на  $\geq 1\%$  с большей частотой, чем в группе плацебо, по результатам совместного анализа данных пяти исследований контроля гликемии и дополнительного активно контролируемого исследования начальной комбинированной терапии с метформином, приведены в таблице 4.

Побочные реакции представлены по классам систем органов и абсолютной частотой. По частоте реакции распределены следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ), неизвестно (частоту невозможно определить по имеющимся данным).

Таблица 4. Частота побочных реакций по классам систем органов по данным клинических исследований и опыта послерегистрационного применения

Класс систем органов Побочные реакции	Частота побочных реакций в зависимости от схемы лечения
--	---



	Саксаглиптин качестве монотерапии	Саксаглиптин и метформин <sup>1</sup>	Саксаглиптин и сульфонилсечо- вина (глибенкламид)	Саксаглиптин и тиазолидиндион	С Д к м с
<b>Инфекции и инвазии</b>					
Инфекции верхних дыхательных путей	часто	часто	часто	часто	
Инфекции мочевыводящих путей	часто	часто	часто	часто	
гастроэнтерит	часто	часто	часто	часто	
синусит	часто	часто	часто	часто	
назофарингит		Часто <sup>2</sup>			
<b>Со стороны иммунной системы</b>					
Реакции гиперчувствительности † ‡	нечасто	нечасто	нечасто	нечасто	
Анафилактические реакции, в том числе анафилактический шок † ‡	редко	редко	редко	редко	
<b>Расстройства метаболизма и питания</b>					
гипогликемия			очень часто <sup>3</sup>		
дислипидемия			нечасто		
Гипертриглицеридемия			нечасто		
<b>Со стороны нервной системы</b>					
головокружение	часто				ч
Головная боль	часто	часто	часто	часто	
<b>Со стороны желудочно-кишечного тракта</b>					
Боль в животе †	часто	часто	часто	часто	

Диарея <sup>4</sup>	часто	часто	часто	часто	
диспепсия		часто			
метеоризм					ч
гастрит		часто			
тошнота †	часто	часто	часто	часто	
рвота	часто	часто	часто	часто	
панкреатит †	нечасто	нечасто	нечасто	нечасто	
запор †	неизвестно	неизвестно	неизвестно	неизвестно	н

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

сыпь †	часто	часто	часто		
дерматит †	нечасто	нечасто	нечасто	нечасто	
зуд †	нечасто	нечасто	нечасто	нечасто	
крапивница †	нечасто	нечасто	нечасто	нечасто	
Ангioneвротический отек † ‡	редко	редко	редко	редко	
Буллезный пемфигоид †	неизвестно	неизвестно	неизвестно	неизвестно	н

Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани

артралгия *		нечасто			
Миалгия <sup>5</sup>		часто			

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез

эректильная дисфункция		нечасто			
------------------------	--	---------	--	--	--

Общие нарушения и состояние места введения

утомляемость	часто		нечасто		ч
периферический отек				часто	

1 - В том числе саксаглиптин как дополнение к метформина и в составе начальной комбинированной терапии с метформином.

2 - Только при начальной комбинированной терапии.

3 - Статистически значимой разницы с группой плацебо не наблюдалось. Случаи подтвержденной гипогликемии были нечастыми в группе применения Онглизы в дозе 5 мг (0,8%) и плацебо (0,7%).

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

5 - На фоне начальной комбинированной терапии с метформином миалгия зарегистрирована нечасто.

† - Побочные реакции были обнаружены в период послерегистрационного наблюдения.

‡ - См. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения».

\* - Явление также зарегистрировано в период послерегистрационного наблюдения (см. Раздел «Особенности применения»).

### Результаты исследования SAVOR

В исследование SAVOR были включены 8240 пациентов, принимавших препарат Онглиза в дозе 5 мг или 2,5 мг один раз в сутки, и 8173 пациентов, получавших плацебо. Общая частота нежелательных явлений в группе применения Онглизы в этом исследовании была подобной частоты в группе плацебо (72,5% и 72,2% соответственно).

Частота случаев подтвержденного панкреатита в популяции пациентов, которым было назначено лечение (intent-to-treat), составила 0,3% как в группе применения препарата Онглиза, так и в группе применения плацебо.

Частота реакций гиперчувствительности составила 1,1% в группе применения препарата Онглиза и в группе применения плацебо.

Общая частота сообщений о случаях гипогликемии (по данным дневников пациентов) составляла 17,1% в группе применения препарата Онглиза и 14,8% в группе плацебо. Доля пациентов, у которых на фоне лечения были зарегистрированы случаи серьезной гипогликемии (которую определяли как

явление, требовало помощи другого человека), в группе саксаглиптину была больше, чем в группе плацебо (2,1% и 1,6% соответственно). Повышенный риск гипогликемии в целом и серьезной гипогликемии, отмечен в группе применения саксаглиптину, наблюдался преимущественно у пациентов, которые в исходном этапе применяли препараты сульфонилмочевины, но не в тех, кто на исходном этапе получал монотерапию инсулином или метформином. Повышенный риск гипогликемии в целом и серьезной гипогликемии угрожал преимущественно пациентам с исходным уровнем A1C <7%.

Пониженное количество лимфоцитов была зарегистрирована в 0,5% пациентов группы применения Онглизы и 0,4% пациентов группы применения плацебо.

Госпитализация за сердечной недостаточности в группе саксаглиптину случалась чаще (3,5%), чем в группе плацебо (2,8%), с номинальной статистической значимости в пользу плацебо [соотношение рисков (ОР) = 1,27; 95% ДИ 1,07, 1,51) P = 0,007]. См. также раздел «Фармакологические».

#### Описание отдельных побочных реакций

##### гипогликемия

Частоту гипогликемии подсчитывали по всем сообщениям о гипогликемию сопутствующего измерения уровня глюкозы не требовалось.

При применении препарата в качестве дополнения к комбинации метформина с сульфонилмочевины общая частота зарегистрированных случаев гипогликемии составляла 10,1% в группе препарата Онглиза в дозе 5 мг и 6,3% в группе плацебо.

При применении препарата в качестве дополнения к инсулину (с метформином или без) общая частота зарегистрированных случаев гипогликемии составляла 18,4% в группе применения Онглизы в дозе 5 мг и 19,9% в группе плацебо.

#### Результаты лабораторных исследований

В клинических исследованиях частота таких нежелательных реакций, как изменения лабораторных показателей, была подобной у пациентов, получавших саксаглиптин в дозе 5 мг, и у тех, кто получал плацебо. Наблюдалось небольшое уменьшение абсолютного количества лимфоцитов. Согласно результатам анализа совокупных данных плацебо-контролируемых исследований, среднее снижение абсолютного количества лимфоцитов составляло примерно 100 клеток / мкл по сравнению с показателями группы плацебо при исходной абсолютной количества лимфоцитов примерно 2200 клеток / мкл. Средняя абсолютная количества лимфоцитов оставалась стабильной при ежедневном применении

препарата в период до 102 недель. Снижение количества лимфоцитов не сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами. Клиническая значимость такого снижения количества лимфоцитов по сравнению с показателями группы плацебо неизвестна.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции

Важно сообщать о подозреваемых побочных реакции в послерегистрационный период применения лекарственного средства. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения польза / риск лекарственного средства. Специалисты в области здравоохранения обязаны сообщать о любых случаях подозреваемых побочных реакций через национальную систему отчетности

### **Термін придатності**

3 роки.

### **Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у картонній коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

АстраЗенека ЮК Лімітед.

### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

Сілк Роад Бізнес Парк, Макклсфілд, SK10 2NA, Велика Британія.

### **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).