

Состав

действующее вещество: саксаглиптин;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит саксаглиптина гидрохлорид в пересчете на саксаглиптин 2,5 мг или 5 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, магния стеарат и красители для 2,5 мг Опадрай ИИ белый, Опадрай ИИ желтый, Опакод синий; красители для 5 мг Опадрай ИИ белый, Опадрай II розовый, Опакод синий.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 2,5 мг двояковыпуклые круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от бледно-желтого до светло-желтого цвета, с надписью 2.5 с одной стороны и надписью 4214 с другой, сделанные синими чернилами;

таблетки по 5 мг двояковыпуклые круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета, с надписью 5 с одной стороны и надписью 4215 с другой, сделанные синими чернилами.

Фармакотерапевтическая группа

Пероральные гипогликемизирующие препараты. Ингибитор дипептидилпептидазы (ингибитор ДПП-4). Саксаглиптин. Код АТХ А10В Н03.

Фармакодинамика

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Саксаглиптин - высокомогущный (Ки: 1,3 нМ) селективный обратимый конкурентный ингибитор ДПП-4. У пациентов с сахарным диабетом II типа применения саксаглиптин^п приводит к ингибированию ферментной активности ДПП-4 в течение 24-часового периода. После приема нагрузки глюкозой такое ингибирование ДПП-4 приводило к росту в 2-3 раза уровней циркулирующих активных гормонов-инкретинов, в том числе глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП), к

снижению концентраций глюкагона и рост глюкозозависимый реактивности бета-клеток, приводило к повышению концентраций инсулина и С-пептида. Усиленное высвобождение инсулина бета-клетками и снижение синтеза глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы ассоциировалось с более низкими концентрациями глюкозы натощак и уменьшением колебаний уровня глюкозы после приема нагрузки глюкозой или приема пищи. Саксаглиптин улучшает контроль гликемии, уменьшая концентрацию глюкозы натощак и уровень глюкозы в крови после приема пищи у пациентов с сахарным диабетом II типа.

Клиническая эффективность и безопасность

В рандомизированных контролируемых двойных слепых клинических исследованиях (включая периодом разработки и опытом послерегистрационного применения) более 17 тыс. пациентов с сахарным диабетом II типа получали лечение саксаглиптином.

Контроль гликемии

В 6 двойных слепых контролируемых клинических исследованиях безопасности и эффективности, которые проводились с целью оценки влияния саксаглиптина на контроль гликемии, всего были рандомизированы 4148 пациентов с сахарным диабетом II типа, в том числе 3021 пациент, получавший лечение саксаглиптином. Лечение саксаглиптином 5 мг один раз в сутки обеспечивало клинически и статистически значимое улучшение показателей гемоглобина A1c (HbA1c), глюкозы плазмы крови натощак и после еды по сравнению с плацебо на фоне монотерапии, в комбинации с метформином (начальная или дополнительная терапия), в сочетании с сульфонилмочевины и в комбинации с тиазолидиндионы (см. таблицу 1). Очевидных изменений массы тела, ассоциированных с саксаглиптином, также не наблюдалось. Снижение уровней HbA1c отмечалось во всех подгруппах, включая подгруппы по полу, возрасту, расовой принадлежности и индексом массы тела (ИМТ) на начальном уровне; высокий уровень HbA1c ассоциировался с большей скорректированной средней изменением по сравнению с исходным уровнем при применении саксаглиптина.

Саксаглиптин качестве монотерапии

Две двойные слепые плацебо-контролируемые исследования продолжительностью 24 недели были проведены с целью оценки эффективности и безопасности саксаглиптину качестве монотерапии у пациентов с сахарным диабетом II типа. В обоих исследованиях прием саксаглиптина 1 раз в сутки обеспечивал статистически значимое улучшение показателя HbA1c (см. Таблицу 1). Данные этих исследований подтверждаются результатами двух последующих

24-недельных региональных (Азия) исследований монотерапии, в которых саксаглиптин 5 мг сравнивали с плацебо.

Саксаглиптин как дополнение к терапии метформином

Плацебо-контролируемое исследование саксаглиптина как дополнение к метформину продолжительностью 24 недели проводили с целью оценки эффективности и безопасности саксаглиптина в комбинации с метформином у пациентов с недостаточным контролем гликемии (HbA1c 7-10%) на фоне лечения только метформином. Саксаглиптин (n = 186) обеспечивал статистически значимое улучшение показателей Hb1Ac, глюкозы натощак и после еды по сравнению с плацебо (n = 175). Улучшение показателей HbA1c, глюкозы после еды и натощак после лечения саксаглиптином 5 мг и метформином хранилось в течение 102 недель исследования. Изменение HbA1c у пациентов, принимавших саксаглиптин 5 мг в комбинации с метформином (n = 31) по сравнению с теми, кто получал плацебо и метформин (n = 15), составляла 0,8% на 102-й неделе.

Саксаглиптин как дополнение к метформина по сравнению с сульфонилмочевины как дополнением к метформина.

Исследование продолжительностью 52 недели проводили с целью оценки эффективности и безопасности саксаглиптина 5 мг в комбинации с метформином (428 пациентов) по сравнению с сульфонилмочевины (глипизид 5 мг с постепенным увеличением дозы до 20 мг при необходимости, средняя доза составляла 15 мг) в комбинации с метформином (430 пациентов) с участием 858 пациентов с недостаточным контролем гликемии (HbA1c 6,5% -10%) на фоне лечения только метформином. Средняя доза метформина в каждой из групп лечения составляла примерно 1900 мг. Через 52 недели в группах саксаглиптина и глипизида наблюдалось близкое по значению снижение по сравнению с исходным значением показателя HbA1c по результатам проведенного в соответствии с протоколом анализа (-0,7% против -0,8% соответственно, среднее начальное значение HbA1c 7,5% в обеих группах). Анализ в популяции пациентов, которым предназначалось исследуемое лечение, дал такие же результаты. Снижение глюкозы плазмы натощак (ГПН) было несколько меньше в группе саксаглиптина, и наблюдалось больше случаев прекращения терапии (3,5% против 1,2%) из-за отсутствия эффективности на основе критериев ГПН в течение первых 24 недель исследования. Также при применении саксаглиптина выявлено статистически значимое меньшую долю пациентов с гипогликемией 3% (19 явлений у 13 пациентов) против 36,3% (750 явлений в 156 пациентов) в группе глипизида.

У пациентов, получавших лечение саксаглиптином, отмечалось значительное снижение от начального уровня массы тела по сравнению с увеличением массы

тела у пациентов, принимавших глипизид (-1,1 кг против +1,1 кг).

Саксаглиптин как дополнение к метформина по сравнению с ситаглиптином как дополнением к метформина.

Исследование продолжительностью 18 недель проводили с целью оценки эффективности и безопасности саксаглиптина в дозе 5 мг в комбинации с метформином (403 пациента) по сравнению с ситаглиптином 100 мг в комбинации с метформином (398 пациентов) с участием 801 пациента с недостаточным контролем гликемии на фоне лечения только метформином. После 18 недель исследуемого лечения саксаглиптин НЕ уступал по эффективности ситаглиптина относительно среднего снижения от начального уровня HbA1c как для популяции в соответствии с протоколом, так и для полной анализируемой выборки. Снижение от начального уровня HbA1c соответственно для саксаглиптину и ситаглиптина по результатам первичного анализа согласно протоколу составило 0,5% (среднее и медианное значение) и -0,6% (среднее и медианное значение).

Саксаглиптин в комбинации с метформином в качестве начальной терапии

Исследование продолжительностью 24 недели проводили с целью оценки эффективности и безопасности саксаглиптина 5 мг в комбинации с метформином как начальной комбинированной терапии у пациентов с недостаточным контролем гликемии (HbA1c 8-12%), которые ранее не получали никакого лечения. Начальная терапия с использованием комбинации саксаглиптина 5 мг и метформина (n = 306) обеспечила значимое улучшение показателей HbA1c, глюкозы натощак и глюкозы после еды по сравнению с применением только саксаглиптина (n = 317) или метформина (n = 313) в качестве начальной терапии. Уменьшение показателя HbA1c от начального уровня до 24 недели наблюдалось во всех оцениваемых подгруппах, определенных по начальным показателям HbA1c; более выраженное снижение отмечалось у пациентов, на начальном уровне имели показатель HbA1c $\geq 10\%$ (см. таблицу 1). Улучшение показателей HbA1c, глюкозы после еды и натощак после начального лечения саксаглиптином в дозе 5 мг и метформином хранилось до 76 недели. Изменение HbA1c у пациентов, принимавших саксаглиптин по 5 мг в комбинации с метформином (n = 177) по сравнению с теми, кто получал метформин и плацебо (n = 147), составляла 0,5% на 76-й неделе.

Саксаглиптин как дополнение к терапии глибенкламидом

Плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 24 недели проводили с целью оценки эффективности и безопасности саксаглиптина в комбинации с глибенкламидом у пациентов с недостаточным контролем

гликемии (HbA1c 7,5-10%) на момент отбора на фоне лечения только глибенкламидом в субмаксимальных дозах. Саксаглиптин в комбинации с сульфонилмочевины в фиксированной промежуточной дозе (глибенкламид 7,5 мг) сравнивали с титрованием до высшей дозы глибенкламида (примерно в 92% пациентов в группе плацебо и глибенкламида осуществляли титрование до окончательной общей суточной дозы 15 мг). Саксаглиптин (n = 250) обеспечивал значимое улучшение показателей HbA1c, глюкозы натощак и после еды по сравнению с титрованием глибенкламида в высшей дозе (n = 264). Улучшение показателей HbA1c и глюкозы после еды после лечения саксаглиптином 5 мг хранилось до 76 недели. Изменение со стороны HbA1c у пациентов, принимавших саксаглиптин 5 мг (n = 56) по сравнению с теми, кто получал глибенкламид с титрованием дозы до высшего и плацебо (n = 27), составляла -0,7% на 76-й неделе.

Саксаглиптин как дополнение к комбинированной инсулинотерапии (с метформином или без)

В 24-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с целью оценки эффективности и безопасности саксаглиптина в комбинации с инсулином в стабильной дозе (в среднем на начальном уровне - 54,2 единицы) в целом приняли участие 455 пациентов с сахарным диабетом II типа с недостаточным контролем гликемии (HbA1c $\geq 7,5\%$ и $\leq 11\%$) на фоне только инсулина (n = 141) или инсулина в сочетании со стабильной дозой метформина (n = 314). Саксаглиптин по 5 мг в дополнение к инсулину с метформином (или без) обеспечивал статистически значимое улучшение показателей HbA1c и глюкозы после приема пищи через 24 недели применения по сравнению с добавлением плацебо к инсулину с метформином или без. Близко по значению уменьшения показателя HbA1c по сравнению с плацебо было достигнуто у пациентов, которые принимали саксаглиптин в дозе 5 мг в дополнение к инсулину независимо от применения метформина (-0,4% для обеих подгрупп). Улучшение от начального уровня показателя HbA1c хранилось в группе добавления саксаглиптина к инсулину по сравнению с группой добавления плацебо к инсулину с метформином или без до 52 недели. Изменение со стороны HbA1c для группы саксаглиптина (n = 244) по сравнению с плацебо (n = 124) составила -0,4% на 52-й неделе.

Саксаглиптин как дополнение к терапии Тиазолидиндионы

Плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 24 недели проводили с целью оценки эффективности и безопасности саксаглиптину в сочетании с тиазолидиндионы (ТСД) у пациентов с недостаточным контролем гликемии (HbA1c 7-10,5%) на фоне лечения только ТСД. Саксаглиптин (n = 183)

обеспечивал значимое улучшение показателей HbA1c, глюкозы натощак и после приема пищи по сравнению с плацебо (n = 180). Улучшение показателей HbA1c и глюкозы натощак и после приема пищи после лечения саксаглиптином 5 мг хранилось до 76 недели. Изменение со стороны HbA1c у пациентов, принимавших саксаглиптин 5 мг (n = 82) по сравнению с теми, кто получал ТСД и плацебо (n = 53), составляла -0,9% на 76-й неделе.

Саксаглиптин как дополнение к комбинированной терапии метформином и сульфонилмочевины

Всего 257 пациентов с сахарным диабетом II типа приняли участие в 24-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с целью оценки эффективности и безопасности саксаглиптина (5 мг один раз в сутки) в комбинации с метформином и сульфонилмочевины (СС) у пациентов с недостаточным контролем гликемии (HbA1c $\geq 7\%$ и $\leq 10\%$).

Саксаглиптин (n = 127) обеспечивал значимое улучшение показателей HbA1c и глюкозы после еды по сравнению с плацебо (n = 128). Изменение со стороны HbA1c для группы саксаглиптина сравнению с плацебо составила -0,7% на 24-й неделе.

Саксаглиптин как дополнение к комбинированной терапии дапаглифлозином и метформином

В 24-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном с участием пациентов с сахарным диабетом II типа, сравнивали саксаглиптин в дозе 5 мг с плацебо в дополнение к терапии у лиц с HbA1c 7-10,5%, получавших терапию дапаглифлозином (ингибитор SGLT2) и метформином. Пациенты, завершившие начальный 24-недельный период, имели право войти в 28-недельного контролируемого длительного исследования продолжения терапии (52 недели).

Лица, которые получали терапию саксаглиптином как дополнение к дапаглифлозину и метформину (n = 153), достигли статистически значимое ($p < 0,0001$) больших снижений HbA1c по сравнению с группой приема плацебо в дополнение к дапаглифлозину и метформину (n = 162) на 24-й неделе (см. таблицу 1). Влияние на показатель HbA1c, который наблюдался на 24-й неделе, было поддержано на 52-й неделе. Профиль безопасности саксаглиптина как дополнение к дапаглифлозину и метформину в течение длительного периода лечения соответствовал профилю, который наблюдался в этом исследовании в течение 24-недельного периода лечения, а также в испытании, в котором саксаглиптин и дапаглифлозин назначали одновременно в качестве дополнительной терапии пациентам, получавшим метформин (описано ниже).

Доля пациентов, которые достигают HbA1c <7%

Доля пациентов, достигших HbA1c <7% на 24-й неделе, была выше в группе саксаглиптину в дозе 5 мг + дапаглифлозин + метформин - 35,3% (95% ДИ [28,2; 42,4]) по сравнению с группой плацебо + дапаглифлозин + метформин - 23,1% (95% ДИ [16,9; 29,3]). Эффект HbA1c, который наблюдался на 24-й неделе, поддерживался на 52-й неделе.

Саксаглиптин и дапаглифлозин как дополнение к терапии метформином

В 24-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании с использованием активного препарата сравнения в целом приняли участие 534 взрослых пациентов с сахарным диабетом II типа и несоответствующим контролем гликемии, получавших лечение только метформином (HbA1c 8-12%), для сравнения комбинации саксаглиптина и дапаглифлозина, добавленных одновременно до метформина, с саксаглиптином или дапаглифлозином в дополнение к метформину. Пациенты были рандомизированы в одну из трех двойных слепых групп терапии, которые получали 5 мг саксаглиптина и 10 мг дапаглифлозина, добавленные к метформину, 5 мг саксаглиптина и плацебо, добавленные к метформину или 10 мг дапаглифлозина и плацебо, добавленные к метформину.

Группа саксаглиптина и дапаглифлозина достигала гораздо больших снижений показателей HbA1c по сравнению с группой саксаглиптину или дапаглифлозина через 24 недели (см. Таблицу 2).

Доля пациентов, которые достигают Hb A1c <7%

Снижение уровня Hb A1c менее чем на 7% было достигнуто в группе комбинации саксаглиптину и дапаглифлозина 41,4% (95% ДИ [34,5; 48,2]) по сравнению с 18,3% (95% ДИ [13,0; 23,5]) в группе саксаглиптину и 22,2% (95% ДИ [16,1; 28,3]) - дапаглифлозина.

Пациенты с нарушением функции почек

В 12-недельном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании проводили оценки эффекта лечения саксаглиптином 2,5 мг один раз в сутки по сравнению с плацебо в 170 пациентов (85 пациентов в группе лечения саксаглиптином и 85 пациентов в группе плацебо) с сахарным диабетом II типа (HbA1c 7,0-11%) и нарушением функции почек (умеренным [n = 90], тяжелым [n = 41] или ТСНН (терминальная стадия почечной недостаточности) [n = 39]). В этом исследовании 98,2% пациентов получали другое антигипергликемический лечения (75,3% - инсулин и 31,2% - пероральные антигипергликемический средства, некоторые пациенты получали

и то, и другое). Саксаглиптин обеспечивал значимое снижение уровня HbA1c по сравнению с плацебо; изменение HbA1c для саксаглиптину составила -0,9% на неделе 12 (изменение HbA1c -0,4% для плацебо). Частота подтвержденных явлений гипогликемии была несколько выше в группе саксаглиптину (9,4%) по сравнению с группой плацебо (4,7%), хотя количество пациентов с любыми гипогликемическими явлениями не отличалась в обеих группах лечения. Нежелательного влияния на функцию почек, определялся по рассчитанной скоростью клубочковой фильтрации или CrCL на неделе 12 и недели 52, не наблюдалось.

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

В исследовании SAVOR изучали сердечно-сосудистые (СС) последствия в 16492 пациентов с HbA1c $\geq 6,5\%$ и $<12\%$ (12 959 - с установленным СС-заболеванием (ССЗ) 3533 - лишь с несколькими факторами риска), которые были рандомизированы в группы саксаглиптина (n = 8280) или плацебо (n = 8212) в дополнение к региональным стандартам ухода для HbA1c и СС-факторов риска. Исследуемые популяции включали лиц в возрасте ≥ 65 лет (n = 8561) и ≥ 75 лет (n = 2330) с нормальным или легким (n = 13,916) и средним (n = 2240) или тяжелым (n = 336) нарушением функции почек.

Первичной конечной точкой безопасности (не меньше безопасным) и эффективности (преимущество) была комбинированная конечная точка, состоявшая до времени первого возникновения любой из таких серьезных нежелательных СС-событий (МАСЕ): смерть через ССЗ, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный ишемический инсульт.

После среднего периода последующего наблюдения, продолжавшегося 2 года, испытания достигло своей первичной конечной точки безопасности. Это свидетельствует о том, что саксаглиптин не повышает сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом II типа по сравнению с плацебо при добавлении к текущей стандартной терапии.

Для МАСЕ или смертности по всем причинам нет преимущества. Первичная комбинированная конечная точка МАСЕ наблюдалась с частотой 7,4% в группе саксаглиптина и 7,4% в группе плацебо (ОР = 1,00; 95% ДИ [0,89; 1,12]). Вторичная комбинированная конечная точка МАСЕ плюс наблюдалась с частотой 12,8% в группе саксаглиптину и 12,6% в группе плацебо (ОР = 1,02; 95% ДИ [0,94; 1,11]).

Один компонент вторичной комбинированной конечной точки, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, наблюдался в большей степени при

применении саксаглиптина (3,5%) по сравнению с группой плацебо (2,8%) с номинальной статистической значимости в пользу плацебо (ОР = 1,27; 95 % ДИ [1,07; 1,51], $p = 0,007$). Клинически значимые факторы, которые предусматривают увеличение относительного риска терапии саксаглиптином, не могут быть окончательно определены. Субъекты с повышенным риском госпитализации по поводу сердечной недостаточности, независимо от назначения лечения, могут быть идентифицированы с известными факторами риска сердечной недостаточности, как то начальный анамнез заболевания или нарушением функции почек.

Еще одна вторичная конечная точка, смертность от всех причин, наблюдалась с частотой 5,1% в группе саксаглиптина и 4,6% - плацебо (ОР = 1,11; 95% ДИ [0,96; 1,27]). Смертность с СС-причин была сопоставимой в группах лечения. Дисбаланс в количестве летальных последствий не по сердечно-сосудистым причинам наблюдался с большим количеством событий при применении саксаглиптина (1,8%), чем плацебо (1,4%) (ср = 1,27; 95% ДИ [1,00, 1 62], $p = 0,051$).

A1C был ниже для саксаглиптина по сравнению с плацебо в поисковом анализе.

Дети

Европейское агентство лекарственных средств сняло обязательства по предоставлению результатов исследований препарата Онглиза в одной или нескольких подгруппах детей для лечения сахарного диабета II типа (см. Раздел «Особенности применения», где приведена информация о применении детям).

Лица пожилого возраста

В испытании SAVOR в группах пациентов в возрасте от 65 лет и от 75 лет эффективность и безопасность отвечали общей исследуемой популяции.

GENERATION - 52-недельное исследование контроля гликемии в 720 пациентов пожилого возраста, средний возраст которых составлял 72,6 года: 433 человека (60,1%) имели возраст <75 лет, а 287 человек (39,9%) были в возрасте ≥ 75 лет. Первичную конечную точку составляла доля больных, достигших показателя HbA1c <7% без подтвержденной или тяжелой гипогликемии. Выявлено отсутствие разницы в процентах пациентов, ответивших на терапию: 37,9% (саксаглиптин) и 38,2% (глимепирид) достигли первичной конечной точки. Меньшая доля больных при применении саксаглиптина (44,7%) по сравнению с группой глимепирида (54,7%) достигла Hb A1c 7,0%. Меньшая доля пациентов в группе саксаглиптину (1,1%) по сравнению со глимепирида (15,3%) потерпела подтвержденного или тяжелого гипогликемического явления.

Фармакокинетика

Фармакокинетика саксаглиптина и его основного метаболита была подобной у здоровых добровольцев и у пациентов с сахарным диабетом II типа.

Всасывания

Саксаглиптин быстро всасывается после приема внутрь в состоянии натощак с максимальными плазменными концентрациями (C_{max}) саксаглиптина и его основного метаболита, достигались в течение 2 и 4 часа (T_{max}) соответственно. Значение C_{max} и AUC саксаглиптину и его основного метаболита росли пропорционально повышению дозы саксаглиптина; такая пропорциональность дозе наблюдалась в диапазоне до 400 мг. После однократного приема саксаглиптину в дозе 5 мг здоровыми добровольцами средние значения AUC плазмы для саксаглиптину и его основного метаболита составляли 78 нг · ч / мл и 214 нг · ч / мл соответственно. Соответствующие значения плазменной C_{max} составили 24 нг / мл и 47 нг / мл соответственно. Коэффициенты вариации для C_{max} и AUC саксаглиптина у одного пациента были ниже 12%.

Ингибирования активности ДПП-4 плазмы крови под влиянием саксаглиптина менее 24 часов после приема саксаглиптина объясняется высокой мощностью, высокой аффинностью и активным связыванием с активными участками.

Взаимодействие с пищей

Еда оказывает относительно незначительное влияние на фармакокинетику саксаглиптина у здоровых добровольцев. Прием вместе с пищей (с высоким содержанием жира) не вызывало изменений C_{max} и приводил к росту AUC на 27% по сравнению с состоянием натощак. Время, в течение которого достигается C_{max} (T_{max}), увеличивался примерно на 0,5 часа после приема вместе с пищей по сравнению с состоянием натощак. Эти изменения оцениваются как клинически незначимыми.

Распределение

Связывание саксаглиптина и его основного метаболита с белками *in vitro* в сыворотке крови человека незначительно. Таким образом, маловероятно, что изменения уровней белка в крови вследствие различных патологических состояний (например, нарушение функции печени или почек) влияют на распределение саксаглиптину.

Метаболизм

Метаболизм саксаглиптина происходит преимущественно с участием цитохрома P450 3A4 / 5 (CYP3A4 / 5). Основным метаболитом саксаглиптина также является селективным обратимым конкурентным ингибитором DPP-4, мощность которого составляет половину мощности саксаглиптина.

Вывод

Период полувыведения из плазмы ($t_{1/2}$) саксаглиптину и его основного метаболита составляет 2,5 часа и 3,1 часа соответственно, а среднее значение $t_{1/2}$ для ингибирования DPP-4 плазмы крови равнялось 26,9 часа. Саксаглиптин выводится с помощью как почечного, так и печеночного метаболических путей. После однократного приема дозы 50 мг 14C-саксаглиптина 24%, 36% и 75% дозы выводится с мочой в виде саксаглиптина, его основного метаболита и общего радиоактивного материала соответственно. Средний почечный клиренс саксаглиптина (~ 230 мл / мин) был выше средней оцениваемой клубочковой фильтрации (~ 120 мл / мин), что в определенной степени свидетельствует об активном выведении почками. Значение почечного клиренса для основного метаболита были сопоставимы с рассчитанной скоростью клубочковой фильтрации. Всего 22% принятого радиоактивного материала было обнаружено в кале, что соответствует фракции дозы саксаглиптина, что выводится с желчью и / или в виде неабсорбированного лекарственного средства из желудочно-кишечного тракта.

Линейность

C max и AUC саксаглиптина и его основного метаболита росли пропорционально дозе саксаглиптина. Существенного накопления саксаглиптина или его основного метаболита на фоне многократного приема один раз в сутки для одного из уровней дозировки не наблюдалось. Зависимость клиренса саксаглиптину и его основного метаболита от дозы и времени в течение 14-дневного приема саксаглиптина один раз в сутки в диапазоне дозирования от 2,5 мг до 400 мг не наблюдалось.

Особые категории пациентов

Нарушение функции почек

Открытое исследование с однократным приемом исследуемого препарата проводили для оценки фармакокинетики саксаглиптину после приема в дозе 10 мг у пациентов с разной степенью хронической почечной недостаточности по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. В исследовании принимали участие пациенты с нарушением функции почек, классифицировали в зависимости от клиренса креатинина как легкое (СКФ примерно составляет \geq

45 - <90 мл / мин), умеренное (СКФ примерно составляет ≥ 30 - <45 мл / мин) или тяжелой (СКФ примерно составляет <30 мл / мин), а также пациенты с ТСНН на гемодиализе.

Степень нарушения функции почек не влияет на C_{max} саксаглиптина и его основного метаболита. У пациентов с легким нарушением функции почек средние значения AUC саксаглиптина и его основного метаболита были в 1,2 и 1,7 раза выше соответственно, чем средние значения AUC у пациентов с нормальной функцией почек. Поскольку рост этой величины не имеет клинического значения, коррекция дозы для пациентов с легким нарушением функции почек не рекомендуется. У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек или у пациентов с ТСНН на гемодиализе значение AUC саксаглиптина и его основного метаболита были выше в 2,1 и 4,5 раза соответственно, чем значение AUC у пациентов с нормальной функцией почек.

Нарушение функции печени

У пациентов с легким (класс А по Чайлд - Пью), умеренным (класс В по Чайлд - Пью) или тяжелым (класс С по Чайлд - Пью) нарушением функции печени экспозиция саксаглиптину была в 1,1; 1,4 и 1,8 раза выше соответственно, а экспозиция BMS-510849 - на 22%, 7% и 33% ниже соответственно, чем у здоровых добровольцев.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

У пациентов пожилого возраста (65-80 лет) наблюдалась примерно на 60% больше AUC саксаглиптина, чем у молодых пациентов (18-40 лет). Эта разница оценивается как клинически незначимые, поэтому коррекция дозы препарата Онглиза на основании только возраста пациента не рекомендуется.

Показания

Препарат Онглиза показан взрослым пациентам с сахарным диабетом II типа, как дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения контроля гликемии:

- в качестве монотерапии, когда метформин нецелесообразен из-за противопоказаний или непереносимость;
- в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения сахарного диабета, включая инсулином, если они не обеспечивают достаточного контроля гликемии (доступны данные о различных комбинации приведены в разделах «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и

«Фармакодинамика»).

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ или серьезные реакции гиперчувствительности в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек к любому ингибитору дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (см. Разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Приведенные ниже клинические данные свидетельствуют, что риск клинически значимых взаимодействий с лекарственными средствами, которые применяют одновременно, является низким.

Метаболизм саксаглиптина происходит преимущественно с участием цитохрома P450 3A4 / 5 (CYP3A4 / 5)

В исследованиях *in vitro* саксаглиптин и его основной метаболит вызывали ни ингибирования CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4, ни индукции CYP1A2, 2B6, 2C9 или 3A4. В исследованиях с участием здоровых добровольцев не наблюдалось значимых изменений фармакокинетики саксаглиптина и его основного метаболита под влиянием метформина, глибенкламида, пиоглитазона, дигоксина, симвастатина, омепразола, антацидов или фамотидина. Кроме того, саксаглиптин значимо не влиял на фармакокинетику метформина, глибенкламида, пиоглитазона, дигоксина, симвастатина, действующих веществ комбинированных оральных контрацептивов (этинилэстрадиола и норгестимат), дилтиазема или кетоконазола.

В случае одновременного применения саксаглиптина с умеренным ингибитором CYP3A4 / 5 дилтиаземом *C_{max}* и AUC саксаглиптину росли соответственно на 63% и в 2,1 раза, а соответствующие показатели для активного метаболита снижались на 44% и 34%.

В случае одновременного применения саксаглиптина с мощным ингибитором CYP3A4 / 5 кетоконазолом *C_{max}* и AUC саксаглиптину росли на 62% и в 2,5 раза соответственно, а соответствующие показатели для активного метаболита снижались на 95% и 88%.

В случае одновременного применения саксаглиптина с мощным индуктором CYP3A4 / 5 рифампицином *C_{max}* и AUC саксаглиптину снижались на 53% и 76%

соответственно. Экспозиция активного метаболита и ингибирования активности ДПП-4 плазмы крови в пределах интервала дозирования не претерпевали изменения под влиянием рифампицина (см. Раздел «Особенности применения»).

Одновременное применение саксаглиптина и индукторов СYP3A4 / 5, кроме рифампицина (таких как карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал и фенитоин), не изучалось и может приводить к снижению плазменной концентрации саксаглиптину и рост концентрации его основного метаболита. В случае одновременного применения саксаглиптина и мощных индукторов СYP3A4 необходим тщательный контроль гликемии.

Влияние курения, диеты, продуктов растительного сырья и употребления алкоголя на фармакокинетику саксаглиптина специально не изучали.

Особенности применения

Общие

Препарат Онглиза не следует применять пациентам с сахарным диабетом I типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

Онглиза не заменяет инсулин у пациентов, нуждающихся в лечении инсулином.

Лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг) дозу натрия, то есть практически свободный от натрия.

Острый панкреатит

Применение ингибиторов ДПП-4 связано с риском развития острого панкреатита.

В процессе послерегистрационного наблюдения саксаглиптину случались спонтанные сообщения о побочных эффектах в виде острого панкреатита. Пациентов следует информировать о характерный симптом острого панкреатита: непрерывный сильную боль в животе. В случае подозрения на панкреатит применение препарата Онглиза следует прекратить; если острый панкреатит подтвержден, прием препарата Онглиза не следует восстанавливать. Пациентам с анамнезом панкреатита препарат следует применять с осторожностью.

Нарушение функции почек

Для пациентов с СКФ <45 мл / мин рекомендуемая доза составляет 2,5 мг один раз в сутки. Саксаглиптин не рекомендуется применять пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСНН), которым необходим гемодиализ. Рекомендуется проводить оценку функции почек до начала лечения

Онглиза и в соответствии со стандартами лечения в дальнейшем следует периодически проводить обследование почек (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Нарушение функции печени

Саксаглиптин следует с осторожностью применять пациентам с умеренным нарушением функции печени и не рекомендуется применять пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Применение с лекарственными средствами с известной способностью вызывать гипогликемию.

Как известно, сульфонилмочевина и инсулин вызывают гипогликемию. Поэтому в случае применения в комбинации с препаратом Онглиза может возникнуть необходимость в уменьшении доз сульфонилмочевины или инсулина для снижения риска гипогликемии.

Реакции гиперчувствительности

Препарат Онглиза не следует применять пациентам с серьезными реакциями гиперчувствительности к ингибиторам дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (см. Раздел «Противопоказания»).

В процессе послерегистрационного наблюдения, включая спонтанные сообщения и данные клинических исследований, на фоне применения саксаглиптина наблюдались такие нежелательные реакции: серьезные реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек. Если возникает подозрение на серьезную реакцию гиперчувствительности к саксаглиптину, следует прекратить прием препарата Онглиза, оценить другие потенциальные причины явления и применить альтернативное лечение сахарного диабета (см. Раздел «Побочные реакции»).

Со стороны кожи

В доклинических токсикологических исследованиях на конечностях у обезьян наблюдались язвенные и некротические кожные поражения. Частота поражения кожи в клинических исследованиях не была повышенной. Описаны послерегистрационные сообщения о высыпаниях на фоне применения класса ингибиторов ДПП-4. Высыпания указаны также как нежелательную реакцию (НС) во время терапии препаратом Онглиза (см. Раздел «Побочные реакции»). Поэтому в процессе рутинного лечения пациентов с сахарным диабетом

рекомендуется осуществлять мониторинг поражений кожи, возникших как пузырьки, язвы или высыпания.

Буллезный пемфигоид

На фоне применения ингибиторов ДПП-4, включая саксаглиптин, в послерегистрационный период сообщалось о случаях буллезного Пемфигоид, которые нуждались в госпитализации. В описанных случаях пациенты, как правило, реагировали на местное или системное иммуносупрессивное лечение и прекращения приема ингибитора ДПП-4. Если у пациента появятся волдыри или эрозии во время приема саксаглиптина и возникнет подозрение на буллезный пемфигоид, это лекарственное средство следует отменить и направить пациента к дерматологу для диагностики и соответствующего лечения (см. Раздел «Побочные реакции»).

Пациенты с нарушением функции иммунной системы

Пациенты с нарушением функции иммунной системы, например пациенты, перенесшие трансплантацию органов или пациенты, у которых диагностирован синдром иммунодефицита, не принимали участия в исследованиях в рамках программы клинической разработки препарата Онглиза. Поэтому профили эффективности и безопасности саксаглиптина у таких пациентов не установлены.

Применение с мощными индукторами CYP3A4

Применение таких индукторов CYP3A4, как карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал, фенитоин и рифампицин, может уменьшать сахароснижающий эффект препарата Онглиза (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Сердечная недостаточность

Опыт применения препарата пациентам с сердечной недостаточностью класса III-IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) до сих пор ограничен. В исследовании SAVOR было замечено небольшое повышение частоты госпитализаций из-за сердечной недостаточности в группе пациентов, получавших саксаглиптин по сравнению с показателем в группе плацебо, хотя причинно-следственной связи не установлено. Результаты дополнительного анализа не указывали на различия эффекта в зависимости от класса по классификации NYHA. Следует с осторожностью применять препарат пациентам с известными факторами риска госпитализации из-за сердечной недостаточности, такими как наличие в анамнезе сердечной недостаточности или умеренного или тяжелого нарушения функции почек.

Вртралгия

В течение послерегистрационного периода поступали сообщения о случаях боли в суставах, иногда интенсивного, на фоне применения ингибиторов ДПП-4 (см. Раздел «Побочные реакции»). После отмены выраженность симптомов уменьшалась. У некоторых пациентов наблюдался рецидив симптомов после возобновления терапии тем же или другим ингибитором ДПП-4. Симптомы могут возникать вскоре после начала терапии или через более длительный промежуток времени. При сильной боли в суставах целесообразности продолжения терапии следует оценивать в индивидуальном порядке.

Лактоза

Таблетки содержат лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, общая лактазная недостаточность или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, не следует принимать этот препарат.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Препарат Онглиза может оказать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами.

Управляя транспортными средствами или работая с другими механизмами, следует учитывать вероятность головокружения, о котором сообщали в исследованиях саксаглиптина. Кроме того, пациенты должны знать о риске гипогликемии, возникает в случае применения препарата Онглиза в комбинации с другими гипогликемическими лекарственными средствами, что, как известно, могут вызывать гипогликемию (например, инсулин, сульфонилмочевина).

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Применение саксаглиптина беременным женщинам не изучали. Результаты исследований на животных показали наличие репродуктивной токсичности при применении препарата в высоких дозах. Потенциальный риск для человека неизвестен. Препарат Онглиза нельзя назначать в период беременности, за исключением случаев, когда в этом есть необходимость.

Кормления грудью

Неизвестно, выводится саксаглиптин в грудное молоко. Исследования на животных показали, что саксаглиптин и / или его метаболит выводится в молоко. Риск для грудного младенца нельзя исключить. Решение о прекращении грудного вскармливания или терапии препаратом следует принимать, учитывая пользу грудного кормления для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

Влияние саксаглиптина на фертильность человека не изучали. Влияние на фертильность наблюдался у самцов и самок крыс, получавших препарат в высоких дозах, вызывали явные признаки токсичности.

Способ применения и дозы

Дозировки

Рекомендуемая доза Онглиза составляет 5 мг один раз в сутки. Если Онглизу применять в комбинации с инсулином или сульфонилмочевины, может потребоваться меньшая доза инсулина или сульфонилмочевины, чтобы снизить риск гипогликемии (см. Раздел «Особенности применения»).

Безопасность и эффективность саксаглиптина в виде тройной пероральной терапии в комбинации с метформином и Тиазолидиндионы не установлены.

Особые категории пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Коррекция дозы только на основании возраста не рекомендуется (см. Также разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

Нарушение функции почек

Коррекция дозы для пациентов с нарушением функции почек легкой степени или для пациентов с умеренным нарушением функции почек, СКФ в которых составляет ≥ 45 мл / мин, не рекомендуется.

Для пациентов с умеренным нарушением функции почек, СКФ в которых составляет <45 мл / мин, и для пациентов с тяжелым нарушением функции почек дозу препарата Онглиза следует уменьшить до 2,5 мг один раз в сутки.

Онглиза не рекомендуется пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСНН), которым необходим гемодиализ (см. Раздел «Особенности применения»).

Поскольку дозу Онглиза следует ограничивать 2,5 мг на основе функции почек, рекомендуется проводить оценку функции почек до начала лечения Онглиза и в соответствии со стандартами лечения обследование почек следует периодически проводить в дальнейшем (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

Нарушение функции печени

Коррекция дозы для пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени не требуется (см. Раздел «Фармакокинетика»). Саксаглиптин следует с осторожностью применять пациентам с умеренным нарушением функции печени и не рекомендуется применять пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. Раздел «Особенности применения»).

Способ применения

Препарат Онглиза принимают независимо от приема пищи в любое время дня. Таблетки нельзя делить или разрезать. Если прием дозы пропущен, препарат следует принять сразу, как только пациент об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в тот же день.

Дети

Безопасность и эффективность применения у детей не установлены, поэтому Онглизу не следует применять детям. Данные отсутствуют.

Передозировка

Препарат Онглиза не проявляет клинически значимого влияния на интервал QTc или частоту сердечных сокращений при применении внутрь в дозе до 400 мг в сутки в течение 2 недель (в 80 раз выше рекомендуемой дозы). В случае передозировки следует назначить соответствующее поддерживающее лечение согласно клиническим состоянием пациента. Саксаглиптин и его основной метаболит можно выводить путем гемодиализа (23% дозы в течение 4 часов).

Побочные реакции

Резюме профиля безопасности

В плацебо-контролируемых исследованиях чаще всего зарегистрированными побочными реакциями, которые наблюдались у $\geq 5\%$ пациентов, получавших препарат Онглиза в дозе 5 мг, и с большей частотой, чем в группе применения плацебо, были инфекции верхних дыхательных путей (7,7%), инфекции

мочевыводящих путей (6,8%) и головная боль (6,5%).

В общем 4148 пациентов с сахарным диабетом II типа, из которых 3021 получал Онглизу, были рандомизированы в шесть двойных слепых контролируемых клинических исследований безопасности и эффективности, проведенных с целью оценки влияния саксаглиптину на контроль гликемии. В рандомизированных контролируемых двойных слепых клинических исследованиях (включая период разработки и опыт послерегистрационного применения) более 17000 пациентов 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 ¹	Саксаглиптин и сульфонилсечо- вина (глибенкламид)	Саксаглиптин и тиазолидиндион	С Д К М С
Инфекции и инвазии					
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 ²			
Со стороны иммунной системы					
Реакции гиперчувствительности † ‡	нечасто	нечасто	нечасто	нечасто	
Анафилактические реакции, в том числе анафилактический шок † ‡	редко	редко	редко	редко	
Расстройства метаболизма и питания					
гипогликемия			очень часто ³		
дислипидемия			нечасто		
Гипертриглицеридемия			нечасто		
Со стороны нервной системы					

головокружение	часто				ч
Головная боль	часто	часто	часто	часто	
Со стороны желудочно-кишечного тракта					
Боль в животе †	часто	часто	часто	часто	
Диарея ⁴	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 ⁵		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 метформину 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

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 ° C. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

АстраЗенека ЮК Лимитед.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

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

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).