

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

## ОНГЛІЗА (ONGLYZA™)

### **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 ІІ білий, Опадрай ІІ жовтий, Опакод синій; барвники для 5 мг: Опадрай ІІ білий, Опадрай ІІ 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.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

*Механізм дії та фармакодинамічні ефекти.*

Саксагліптин - високопотужний (Кі: 1,3 нМ) селективний оборотний конкурентний інгібітор ДПП-4. У пацієнтів з цукровим діабетом ІІ 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 (ГПІ), 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 HbA1c, 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 HbA1 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 саксагліптин 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 HbA1c, глюкози натще та після вживання їжі порівняно з титруванням глібенкламіду до вищої дози (n=264). Покращення показників HbA1c та глюкози після вживання їжі після лікування саксагліптин 5 мг зберігалось до 76 тижня. Зміна з боку HbA1c у пацієнтів, які приймали саксагліптин 5 мг (n=56), порівняно з тими, хто отримував глібенкламід 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 тіазолідиндіоном.*

Плацебо-контрольоване дослідження тривалістю 24 тижні проводили з метою оцінювання ефективності та безпеки саксагліптину у комбінації з тіазолідиндіоном (ТЗД) у пацієнтів з недостатнім контролем глікемії (HbA1c 7-10,5 %) на тлі лікування тільки ТЗД. Саксагліптин (n=183) забезпечував значуще покращення показників HbA1c, глюкози натще та після прийому їжі порівняно з плацебо (n=180). Покращення показників HbA1c та глюкози натще і після прийому їжі після лікування саксагліптин 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 Hb1Ac 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)
<b>ДОСЛІДЖЕННЯ МОНОТЕРАПІЇ</b>			
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>
(n=70)	7,9	-0,6 (ввечері)	-0,4 (-0,6, -0,1) <sup>5</sup>
<b>ДОСЛІДЖЕННЯ ПРЕПАРАТУ ЯК ДОПОВНЕННЯ/КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ</b>			
Дослідження CV181014: доповнення до метформіну (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) <sup>3</sup>
Дослідження CV181040: доповнення до СС <sup>1</sup> (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9, -0,6) <sup>3</sup>
Дослідження D1680L00006: доповнення до комбінації метформін СС (n=257)	8,4	-0,7	-0,7(-0,9,-0,5) <sup>3</sup>

Дослідження CV181013: доповнення до ТЗД (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8, -0,4) <sup>3</sup>
Дослідження CV181039: початкова комбінація з метформіном <sup>6</sup>			
Загальна популяція (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) <sup>7</sup>
Вихідний рівень HbA1c $\geq 10\%$ (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) <sup>8</sup>
Дослідження CV181168: подальше доповнення до комбінації дапагліфлозін (n=315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5, -0,2) <sup>9</sup>
Дослідження CV181057: доповнення до інсуліну ( /-метформін)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) <sup>3</sup>
Загальна популяція (n=300)			

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

<sup>1</sup>У групі плацебо проводили титрування загальної добової дози глібенкламіду від 7,5 мг до 15 мг.

<sup>2</sup>Середня зміна від початкового рівня з поправкою на значення на вихідному рівні (ANCOVA).

<sup>3</sup>p<0,0001 порівняно з плацебо.

<sup>4</sup>p=0,0059 порівняно з плацебо.

<sup>5</sup>p=0,0157 порівняно з плацебо.

<sup>6</sup>Титрування метформіну від 500 до 2000 мг на добу за умови переносимості.

<sup>7</sup>Середня зміна HbA1c – це різниця між групами комбінації саксагліптин метформін та тільки метформін (p<0,0001).

<sup>8</sup>Середня зміна HbA1c – це різниця між групами комбінації саксагліптин метформін та тільки метформін.

<sup>9</sup>Середня зміна HbA1c – це різниця між групами комбінації саксагліптин дапагліфлозін метформін та дапагліфлозін метформін (p<0,0001).

### *Саксагліптин та дапагліфлозін 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 = 179 <sup>2</sup>	Саксагліптин 5 мг метформін n = 176 <sup>2</sup>	Дапагліфлозин 10 мг метформін n = 179 <sup>2</sup>
Hb <sub>A1c</sub> (%) 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)	-0,59 <sup>4</sup> (-0,81; -0,37)	-	-
Відмінності від комбінації саксагліптин метформін (скориговане середнє <sup>3</sup> ) (95 % ДІ)	-0,27 <sup>5</sup> (-0,48; -0,05)	-	-

<sup>1</sup> ППВ – поздовжні повторні вимірювання (використовуючи значення перед резервною терапією).

<sup>2</sup> Рандомізовані та проліковані пацієнти з початковим рівнем та принаймні 1 вимірюванням ефективності після вихідного рівня.

<sup>3</sup> Середнє, розраховане двоетапним методом, скориговане за початковим значенням.

<sup>4</sup> p < 0,0001.

<sup>5</sup> p = 0,0166.

Частка пацієнтів, які досягають Hb<sub>A1c</sub> < 7 %

Зниження рівня Hb<sub>A1c</sub> 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 (ССЗ); 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 (МАСЕ): смерть через ССЗ, 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 МАСЕ або смертності з усіх причин немає переваги. Первинна комбінована кінцева точка МАСЕ спостерігалася з частотою 7,4 % у групі саксагліптину та 7,4 % у групі плацебо (СР = 1,00; 95 % ДІ [0,89; 1,12]). Вторинна комбінована кінцева точка МАСЕ плюс спостерігалася з частотою 12,8 % у групі саксагліптину і 12,6 % у групі плацебо (СР = 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 (СР = 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 (CP = 1,11; 95 % ДІ [0,96; 1,27]). Смертність з СС-причин була порівнянною 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 %) (CP = 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 Онгіза в одній чи декількох підгрупах дітей для лікування цукрового діабету II типу (див. розділ «Особливості застосування», де наведена інформація про застосування дітям).

### *Особливі 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 ≥ 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 Hb<sub>A1c</sub> 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<sub>max</sub>) саксагліптину та його основного метаболіту, що досягалися протягом 2 та 4 годин (T<sub>max</sub>) відповідно. Значення C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> дорівнювали 24 нг/мл та 47 нг/мл відповідно. Коефіцієнти варіації для C<sub>max</sub> 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, малоімовірно, 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 середні 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  $^{14}\text{C}$ -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.*

$C_{\max}$  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  $C_{\max}$  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 ( $\geq 65$ 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.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  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 CYP3A4 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 саксагліптин, 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 тривалі проміжки 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.

*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.

*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).

### **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 потрібної пероральної терапії в комбінації з

метформіном та тіазолідиндіоном не встановлені.

*Особливі категорії пацієнтів.*

*Пацієнти літнього віку (≥ 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»). Саксагліптин 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. Саксагліптин та його основний метаболіт можна



виводити шляхом гемодіалізу (23 % дози протягом 4 годин).

## **Побічні реакції.**

### Резюме профілю безпеки

У плацебо-контрольованих дослідженнях найчастіше зареєстрованими побічними реакціями, що спостерігалися у  $\geq 5\%$  пацієнтів, які отримували препарат Онгліза у дозі 5 мг, та із більшою частотою, ніж у групі застосування плацебо, були інфекції верхніх дихальних шляхів (7,7 %), інфекції сечовивідних шляхів (6,8 %) і головний біль (6,5 %).

Загалом 4148 пацієнтів із цукровим діабетом II типу, із яких 3021 отримував Онглізу, були рандомізовані у шість подвійних сліпих, контрольованих клінічних досліджень безпеки та ефективності, проведених із метою оцінки впливу саксагліптину на контроль глікемії. У рандомізованих, контрольованих, подвійних сліпих клінічних дослідженнях (включаючи період розробки і досвід післяреєстраційного застосування) понад 17000 пацієнтів із цукровим діабетом II типу отримували лікування препаратом Онгліза.

За результатами об'єднаного аналізу даних 1681 пацієнта із діабетом II типу, із яких 882 приймали Онглізу у дозі 5 мг, рандомізованого для участі у п'яти подвійних сліпих, плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях безпеки та ефективності, проведених для оцінки впливу саксагліптину на контроль глікемії, загальна частота небажаних явищ на фоні застосування саксагліптину у дозі 5 мг була подібною до частоти у групі плацебо. Припинення терапії через небажані явища у групі застосування саксагліптину у дозі 5 мг траплялося частіше, ніж у групі плацебо (3,3 % і 1,8 % відповідно).

### Табличний перелік небажаних реакцій

Побічні реакції, зареєстровані у  $\geq 5\%$  пацієнтів, які приймали саксагліптин у дозі 5 мг, та відзначені частіше, ніж у групі плацебо, або реакції, зареєстровані у  $\geq 2\%$  пацієнтів, які приймали саксагліптин у дозі 5 мг, та на  $\geq 1\%$  із більшою частотою, ніж у групі плацебо, за результатами об'єднаного аналізу даних п'яти досліджень контролю глікемії та додаткового активно контрольованого дослідження початкової комбінованої терапії із метформіном, наведені у таблиці 4.

Побічні реакції подано за класами систем органів та абсолютною частотою. За частотою реакції розподілені таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), невідомо (частоту неможливо визначити за наявними даними).

Таблиця 4. Частота побічних реакцій за класами систем органів за даними клінічних досліджень і досвіду післяреєстраційного застосування

Клас систем органів Побічні реакції	Частота побічних реакцій залежно від схеми лікування			
	Сакса-гліптин як монотерапія	Сакса-гліптин і метформін <sup>1</sup>	Саксагліптин і сульфонілсечо-винатіазолідин-діон (глібенкламід)	Саксагліптин і Сакса-гліптин як доповнення до комбінації метформіну із сульфоніл-сечовиною

<i>Інфекції та інвазії</i>					
Інфекції верхніх дихальних шляхів	Часто	Часто	Часто	Часто	
Інфекції сечовивідних шляхів	Часто	Часто	Часто	Часто	
Гастроентерит	Часто	Часто	Часто	Часто	
Синусит	Часто	Часто	Часто	Часто	
Назофарингіт		Часто <sup>2</sup>			
<i>Розлади з боку імунної системи</i>					
Реакції гіперчутливості <sup>††</sup>	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Нечасто	
Анафілактичні реакції, в тому числі анафілактичний шок <sup>††</sup>	Рідко	Рідко	Рідко	Рідко	
<i>Розлади метаболізму і харчування</i>					
Гіпоглікемія			Дуже часто <sup>3</sup>		
Дисліпідемія			Нечасто		
Гіпертригліцери-демія			Нечасто		
<i>Розлади з боку нервової системи</i>					
Запаморочення	Часто				Часто
Головний біль	Часто	Часто	Часто	Часто	
<i>Розлади з боку шлунково-кишкового тракту</i>					
Абдомінальний біль <sup>†</sup>	Часто	Часто	Часто	Часто	
Діарея <sup>4</sup>	Часто	Часто	Часто	Часто	
Диспепсія		Часто			
Метеоризм					Часто
Гастрит		Часто			
Нудота <sup>†</sup>	Часто	Часто	Часто	Часто	
Блювання	Часто	Часто	Часто	Часто	
Панкреатит <sup>†</sup>	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Нечасто	
Запор <sup>†</sup>	Невідомо	Невідомо	Невідомо	Невідомо	Невідомо
<i>Розлади з боку шкіри і підшкірної клітковини</i>					
Висип <sup>†</sup>	Часто	Часто	Часто		
Дерматит <sup>†</sup>	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Нечасто	
Свербіж <sup>†</sup>	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Нечасто	
Кропив'янка <sup>†</sup>	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Нечасто	
Ангіоневротичний набряк <sup>††</sup>	Рідко	Рідко	Рідко	Рідко	
Бульозний пемфігоїд <sup>†</sup>	Невідомо	Невідомо	Невідомо	Невідомо	Невідомо
<i>Розлади з боку скелетної мускулатури і сполучної тканини</i>					
Артралгія <sup>*</sup>		Нечасто			
Міалгія <sup>5</sup>		Часто			
<i>Розлади з боку репродуктивної системи і молочних залоз</i>					
Ерекtilьна дисфункція		Нечасто			
<i>Загальні розлади та стан місця введення</i>					
Втомлюваність	Часто		Нечасто		Часто
Периферичний набряк				Часто	

<sup>1</sup> В тому числі саксагліптин як доповнення до метформіну і у складі початкової комбінованої терапії із метформіном.

<sup>2</sup> Лише при початковій комбінованій терапії.

<sup>3</sup> Статистично значущої різниці із групою плацебо не спостерігалось. Випадки підтвердженої гіпоглікемії були нечастими у групі застосування Онглізи у дозі 5 мг (0,8 %) і плацебо (0,7 %).

<sup>4</sup> Частота діареї становила 4,1 % (36/882) у групі застосування саксагліптину 5 мг і 6,1 % (49/799) у групі плацебо.

<sup>5</sup> На фоні початкової комбінованої терапії із метформіном міалгія зареєстрована нечасто.

<sup>†</sup> Побічні реакції були виявлені у період післяреєстраційного спостереження.

<sup>‡</sup> Див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування».

\*Явище також зареєстроване у період післяреєстраційного спостереження (див. розділ «Особливості застосування»).

### Результати дослідження SAVOR

У дослідження SAVOR були включені 8240 пацієнтів, які приймали препарат Онгліза у дозі 5 мг або 2,5 мг один раз на добу, і 8173 пацієнти, які отримували плацебо. Загальна частота небажаних явищ у групі застосування Онглізи у цьому дослідженні була подібною до частоти у групі плацебо (72,5 % і 72,2 % відповідно).

Частота випадків підтвердженого панкреатиту у популяції пацієнтів, яким було призначено лікування (intent-to-treat), становила 0,3% як у групі застосування препарату Онгліза, так і у групі застосування плацебо.

Частота реакцій гіперчутливості становила 1,1 % у групі застосування препарату Онгліза і у групі застосування плацебо.

Загальна частота повідомлень про випадки гіпоглікемії (за даними щоденників пацієнтів) становила 17,1 % у групі застосування препарату Онгліза і 14,8 % у групі плацебо. Частка пацієнтів, у яких на фоні лікування були зареєстровані випадки серйозної гіпоглікемії (яку визначали як явище, що вимагало допомоги іншої людини), у групі саксагліптину була більшою, ніж у групі плацебо (2,1 % і 1,6 % відповідно). Підвищений ризик гіпоглікемії в цілому та серйозної гіпоглікемії, відзначений у групі застосування саксагліптину, спостерігався переважно у пацієнтів, які на вихідному етапі застосовували препарати сульфонілсечовини, але не в тих, хто на вихідному етапі отримував монотерапію інсуліном або метформіном. Підвищений ризик гіпоглікемії загалом і серйозної гіпоглікемії загрожував переважно пацієнтам із вихідним рівнем A1C <7 %.

Знижена кількість лімфоцитів була зареєстрована у 0,5 % пацієнтів групи застосування Онглізи і 0,4% пацієнтів групи застосування плацебо.

Госпіталізація через серцеву недостатність у групі саксагліптину траплялася частіше (3,5%), ніж у групі плацебо (2,8%), із номінальною статистичною значущістю на користь плацебо [співвідношення ризиків (СР) = 1,27; 95 % ДІ 1,07, 1,51); P = 0,007]. Див. також розділ «Фармакодинаміка».

### *Опис окремих побічних реакцій*

#### Гіпоглікемія

Частоту гіпоглікемії підраховували за всіма повідомленнями про гіпоглікемію; супутнього вимірювання рівня глюкози не вимагалось.

При застосуванні препарату як доповнення до комбінації метформіну із сульфонілсечовиною загальна частота зареєстрованих випадків гіпоглікемії становила 10,1 % у групі препарату

Онгліза у дозі 5 мг і 6,3 % у групі плацебо.

При застосуванні препарату як доповнення до інсуліну (із метформіном або без) загальна частота зареєстрованих випадків гіпоглікемії становила 18,4% у групі застосування Онглізи у дозі 5 мг і 19,9 % у групі плацебо.

#### Результати лабораторних досліджень

У клінічних дослідженнях частота таких небажаних реакцій, як зміни лабораторних показників, була подібною у пацієнтів, які отримували саксагліптин у дозі 5 мг, і у тих, хто отримував плацебо. Спостерігалось невелике зменшення абсолютної кількості лімфоцитів. Згідно із результатами аналізу сукупних даних плацебо-контрольованих досліджень, середнє зниження абсолютної кількості лімфоцитів становило приблизно 100 клітин/мкл порівняно із показниками групи плацебо при вихідній абсолютній кількості лімфоцитів приблизно 2200 клітин/мкл. Середня абсолютна кількість лімфоцитів лишалася стабільною при щоденному застосуванні препарату протягом періоду до 102 тижнів. Зниження кількості лімфоцитів не супроводжувалося клінічно значущими небажаними реакціями. Клінічна значущість такого зниження кількості лімфоцитів порівняно із показниками групи плацебо невідома.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період застосування лікарського засобу. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій через національну систему звітності.

#### **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.