

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ОНГЛІЗА
(ONGLYZA™)

Склад:

діюча речовина: саксагліптин;

1 таблетка містить 2,5 мг або 5 мг саксагліптину гідрохлориду у перерахуванні на саксагліптин;

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемізуючі препарати. Інгібітор дипептидил пептидази (інгібітор ДПП-4). Саксагліптин. Код АТС А10В Н03.

Клінічні характеристики.**Показання.***Монотерапія*

Онгліза показана пацієнтам із цукровим діабетом II типу як доповнення до дієти та фізичних вправ для покращання контролю глікемії.

Доповнення до терапії, що проводиться

Онгліза показана пацієнтам із цукровим діабетом II типу для покращання контролю глікемії як доповнення до терапії метформіном, тіазолідиндіоном (ТЗД) або сульфонілсечовиною, коли монотерапія цими препаратами в комбінації з дієтою та фізичними вправами не забезпечує адекватного контролю глікемії.

Початкова комбінована терапія

Онгліза показана пацієнтам із цукровим діабетом II типу як початкова комбінована терапія разом з метформіном, додатково до дієти та фізичних вправ для покращання контролю глікемії.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин.

Вагітність та період годування груддю.

Дитячий вік.

Спосіб застосування та дози.*Монотерапія*

Рекомендована доза препарату у якості монотерапії становить 5 мг один раз на добу.

Доповнення до терапії, що проводиться

Рекомендована доза препарату Онгліза як доповнення до терапії метформіном, агоністами PPAR (тіазолідиндіони) або сульфонілсечовиною становить 5 мг один раз на добу.

Початкова комбінована терапія

Рекомендовані дози Онглізи та метформіну при призначенні початкової комбінованої терапії становлять 5 мг Онглізи один раз на добу та 500 мг метформіну на добу.

Пацієнтам, у яких не вдається досягнути контролю глікемії на цих початкових дозах, дозу метформіну слід збільшити згідно зі схваленими рекомендаціями щодо дозування.

Якщо пацієнт пропустив дозу, її слід прийняти одразу, як тільки він згадає про це. Подвоювати дозу не слід.

Онглізу можна приймати незалежно від прийому їжі.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Пацієнти з нирковою недостатністю

Немає рекомендацій щодо коригування дози Онглізи для пацієнтів з легким ступенем ниркової недостатності (кліренс креатиніну [КК] >50 мл/хв, що приблизно відповідає рівням креатиніну <150 мкмоль/л (< 1,7 мг/дл) у чоловіків та <133 мкмоль/л (< 1,5 мг/дл) у жінок), тому коригувати дозу не потрібно.

Для пацієнтів з помірною та тяжкою нирковою недостатністю або з термінальною стадією захворювання нирок (ТСЗН), що потребує гемодіалізу (КК 50 мл/хв, що приблизно відповідає рівням креатиніну 1,7 мг/дл у чоловіків та 1,5 мг/дл у жінок), доза Онглізи становить 2,5 мг на день. Онглізи слід застосовувати після гемодіалізу. Застосування не вивчалось у пацієнтів, які перебувають на перитонеальному діалізі.

Оскільки існує необхідність коригування дози відповідно до функції нирок, перед початком терапії та періодично під час лікування Онглізою рекомендується проводити оцінку функції нирок. Кліренс креатиніну можна оцінити за рівнем креатиніну в сироватці крові за допомогою формули Кокрофту-Голту (Cockcroft-Gault).

Пацієнти з печінковою недостатністю

Пацієнти з легким, помірним та тяжким ступенем печінкової недостатності коригування дози не потребують.

Пацієнти, які приймають потужні інгібітори СYP 3A4/5

У разі одночасного застосування з потужними інгібіторами СYP3A4/5 (такими як, кетоконазол, атазанавір, кларитроміцин, індинавір, ітраконазол, нефазодон, нелфінавір, ритонавір, саквінавір та телітроміцин) дозу Онглізи слід обмежити до 2,5 мг/добу.

Пацієнти літнього віку

Немає рекомендацій щодо коригування дози залежно від віку. Оскільки у пацієнтів літнього віку частіше знижується функція нирок, дозу для них слід підбирати, беручи до уваги функцію нирок.

Побічні реакції.

Небажані реакції представлені в таблиці. Частота розцінювалася як дуже поширені (1/10), поширені (1/100,<1/10), непоширені (1/1000,< 1/100), рідко (1/10 000,<1/1000), дуже рідко (<1/10 000), включаючи поодинокі повідомлення.

Таблиця

Небажані реакції за системами органів згідно з даними об'єднаного аналізу п'яти плацебоконтрольованих клінічних досліджень із застосуванням Онглізи.

Інфекції та інвазії	
Інфекції верхніх дихальних шляхів	Поширені
Інфекції сечовивідних шляхів	Поширені
Гастроентерит	Поширені
Синусит	Поширені
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	
Бльовання	Поширені
Порушення з боку нервової системи	
Головний біль	Поширені

Небажані реакції, що асоціювалися з прийомом Онглізи та комбінованої терапії

У дослідженні, яке вивчало додавання Онглізи до терапії глібенкламідом, епізоди підтвердженої гіпоглікемії оцінювалися як непоширені (0,8 %) для Онглізи 5 мг та (0,7 %) для плацебо. Різниця була статистично незначущою. У двох дослідженнях з вивчення монотерапії, одного дослідження, яке вивчало додавання Онглізи до терапії метформіном та дослідження, яке вивчало додавання Онглізи до терапії ТЗД, частота випадків підтвердженої гіпоглікемії у пацієнтів, які отримували Онглізу 5 мг, була такою ж, як і в пацієнтів, які отримували плацебо. У дослідженні, яке вивчало додавання Онглізи до терапії ТЗД, випадки периферичних набряків розцінювалися як поширені, і їхня частота була вищою при терапії Онглізою 5 мг порівняно з плацебо (8,1 % та 4,3 % відповідно). Усі випадки

периферичних набряків, про які повідомлялося, були легкими або середньої тяжкості та не призводили до припинення прийому препарату. В узагальненому аналізі двох досліджень із вивчення монотерапії, одного дослідження із вивчення додавання Онглізи до терапії метформіном та дослідження з вивчення додавання Онглізи до терапії глібенкламідом, загальна частота випадків периферичних набряків, що спостерігалися у пацієнтів, які приймали Онглізу 5 мг, була такою ж, як і при застосуванні плацебо (1,7 % та 2,4 % відповідно).

При комбінованій терапії Онглізи 5 мг з метформіном випадки назофарингіту оцінювалися як поширені і їхня частота була вищою при застосуванні комбінації Онгліза плюс метформін (6,9 %) порівняно з монотерапією саксагліптіном 10 мг (4,2 %) або метформіном (4,0 %). Випадки головного болю оцінювалися як поширені і їхня частота була вищою при застосуванні комбінації Онглізи 5 мг плюс метформін (7,5 %) порівняно з монотерапією саксагліптіном 10 мг (6,3 %) або метформіном (5,2 %).

Під час лікування саксагліптіном повідомлялось про випадки запаморочень.

Лабораторні показники

У клінічних дослідженнях частота змін з боку лабораторних показників була схожою у пацієнтів, які отримували Онглізу 5 мг та плацебо. Серед осіб, які приймали Онглізу, спостерігалось незначне зниження абсолютного числа лімфоцитів. За даними об'єднаного аналізу п'яти плацебо-контрольованих клінічних досліджень спостерігалось середнє зменшення числа лімфоцитів приблизно на 100 клітин/мкл від початкового середнього абсолютного числа лімфоцитів, яке становило приблизно 2200 клітин/мкл порівняно з плацебо. Середнє абсолютне число лімфоцитів залишалось стабільним та в межах нормальних значень при щоденному застосуванні препарату протягом 102 тижнів. Зменшення числа лімфоцитів не супроводжувалось жодними клінічно значущими небажаними реакціями. Клінічне значення зменшення числа лімфоцитів порівняно з плацебо невідоме.

Передозування.

При пероральному застосуванні Онглізи один раз на день препарат був безпечним та добре переносився без клінічно значущого впливу на інтервал QTc або на частоту серцевих скорочень при дозах до 400 мг на добу протягом 2 тижнів (перевищує максимальну рекомендовану дозу у 80 разів). У випадку передозування слід проводити симптоматичне лікування відповідно до клінічного стану пацієнта. Саксагліптин та його основний метаболіт виводяться за допомогою гемодіалізу (23 % від дози за 4 години).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватних даних щодо застосування Онглізи вагітними жінками немає. Онглізу не слід застосовувати під час вагітності.

Не відомо, чи проникає саксагліптин у грудне молоко.

Під час лікування саксагліптіном слід утриматись від годування груддю.

Діти.

Безпека та ефективність у дітей не встановлені, тому Онглізу не застосовують у педіатричній практиці.

Особливості застосування.

Загальні

Онглізу не слід застосовувати пацієнтам із цукровим діабетом I типу або для лікування діабетичного кетоацидозу. Онгліза не вивчалася в комбінації з інсуліном.

Застосування у пацієнтів з нирковою недостатністю

Для пацієнтів з помірною та тяжкою нирковою недостатністю або з термінальною стадією захворювання нирок (ТСЗН), що потребує гемодіалізу, дозу Онглізи рекомендується відкоригувати. Перед початком терапії та періодично під час лікування препаратом Онгліза рекомендується контролювати функцію нирок.

Застосування у пацієнтів з печінковою недостатністю

Саксагліптин слід з обережністю призначати пацієнтам з печінковою недостатністю середньої

тяжкості, пацієнтам з важкою недостатністю функції печінки саксагліптин призначати не слід.

Застосування з препаратами, які можуть спричинити гіпоглікемію

Препарати класу сульфонілсечовини з групи антигіперглікемічних засобів можуть спричиняти гіпоглікемію. Тому для зниження ризику гіпоглікемії при їх застосуванні у комбінації з Онглізою можуть бути необхідні менші дози сульфонілсечовини.

Реакції гіперчутливості

Онглізу не слід застосовувати пацієнтам, які мали серйозні реакції гіперчутливості до інгібіторів ДПП-4.

Пацієнти літнього віку

Не було виявлено різниці в безпеці або ефективності між суб'єктами віком від 65 років і старше та молодшими особами. Клінічний досвід не виявив різниці в реакції на препарат між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами, проте можливість того, що деякі пацієнти літнього віку можуть бути більш чутливими до лікарського засобу, не може бути виключена.

Саксагліптин та його основний метаболіт виводяться частково нирками. Оскільки у пацієнтів літнього віку частіше знижується функція нирок, слід ретельно добирати дозу для літніх людей, зважаючи на функцію нирок (див. "Спосіб застосування пацієнтами літнього віку").

Застосування у імунокомпроментованих пацієнтів

Імунокомпроментовані пацієнти, такі, яким робили трансплантацію органів, або ВІЛ-інфіковані пацієнти, не приймали участі у програмі клінічних досліджень Онглізи. Тому ефективність та безпека Онглізи у цієї категорії пацієнтів не встановлені.

Допоміжні речовини

Таблетка містить лактозу. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, лактазною недостатністю Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід приймати цей лікарський засіб.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Дослідження впливу на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами не проводилися. Враховуючи наявність запаморочення, як побічної реакції, під час лікування саксагліптином слід утриматись від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Клінічні дані, описані нижче, свідчать про низький ризик клінічно значущих лікарських взаємодій з препаратами, що призначаються у комбінації.

Саксагліптин метаболізується переважно за участю цитохрома P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

У дослідженнях *in vitro* саксагліптин та його активний метаболіт не пригнічували CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 і 3A4 та не індукували CYP1A2, 2B6, 2C9 або 3A4. У клінічних дослідженнях із залученням здорових добровольців фармакокінетики саксагліптину та його головного метаболіту не змінювались при призначенні метформіну, глібенкламіду, піоглітазону, дігосину, симвастатину, омепразолу, антицидів або фамотидину. Крім того, саксагліптин не змінював фармакокінетики метформіну, глібенкламіду, піоглітазону, дігосину, симвастатину, дилтіазему або кетоконазолу.

Потужні інгібітори CYP3A4/5 .

Однчасне призначення саксагліптину з потужним інгібітором CYP3A4/5 кетоконазолом призводило до підвищення C_{max} саксагліптину на 62% та збільшення AUC саксагліптину у 2,5 рази, ці показники для активного метаболіту зменшувались на 95% та 88%, відповідно.

При застосуванні саксагліптину разом з потужними інгібіторами CYP3A4/5 (такими як, атазанавір, кларитроміцин, індінавір, ітраконазол, нефазодон, нелфінавір, ритонавір, саквінавір та телітроміцин) також слід очікувати подібного підвищення плазмової концентрації саксагліптину. У разі одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP3A4/5 дозу Онглізи слід обмежити до 2,5 мг/добу

Помірні інгібітори CYP3A4/5.

Одночасне призначення саксагліптину з помірним інгібітором СYP3A4/5 дилтіаземом призводило до підвищення *C_{max}* саксагліптину на 63% та збільшення AUC саксагліптину у 2,1 рази, ці показники для активного метаболіту зменшувались на 44% та 34%, відповідно. Ділітіазем збільшує експозицію саксагліптину. Подібне підвищення плазмової концентрації саксагліптину очікується в присутності інших помірних інгібіторів СYP3A4/5 (таких як, ампренавір, апрепитант, еритроміцин, флуконазол, фозампренавір, грейпфрутовий сік та верапаміл), проте зменшення дози Онглізи не вимагається.

Індуктори ферментів СYP3A4/5

Рифампін значно зменшує системну експозицію саксагліптину та не впливає на площу під кривою “концентрація-час” (AUC) його активного метаболіту 5-гідрокси-саксагліптину. При цьому рифампін не впливає на ступінь пригнічення активності дипептидилпептидази-4 (DDP-4) в плазмі протягом 24-годинного дозового інтервалу. Отже корекція дози Онглізи не вимагається.

Одночасне застосування саксагліптину та інших індукторів СYP3A4/5, таких як карбамазепін, дексаметазон, фенобарбітал та фенітоїн, не вивчалось і може призводити до зменшення плазмової концентрації саксагліптину та до збільшення концентрації його основного метаболіту. Повинен проводитись ретельний глікемічний контроль при одночасному застосуванні саксагліптину та потужних індукторів СYP3A4/5.

Вплив паління, дієти, вживання рослинних продуктів та алкоголю на фармакокінетику саксагліптину спеціально не вивчалися.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Саксагліптин – потужний селективний оборотний конкурентний інгібітор дипептидилпептидази 4 (ДПП-4). У пацієнтів з цукровим діабетом II типу застосування Онглізи призводить до пригнічення активності ферменту ДПП-4 протягом 24 годин. Після перорального навантаження глюкозою це пригнічення ДПП-4 призводить до 2-3-разового збільшення рівня циркулюючих активних інкретинових гормонів, включаючи глюкагоноподібний пептид 1 (ГПП-1) та глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (ГП), зменшення концентрації глюкагону та збільшення глюкозозалежної реакції бетаклітин, що веде до підвищення концентрації інсуліну та С-пептиду. Вивільнення інсуліну бета-клітинами підшлункової залози та зниження вивільнення глюкагону з панкреатичних альфа-клітин асоціюється зі зниженням концентрації глюкози натщесерце та зменшенням рівня глюкози після навантаження глюкозою або прийому їжі. Онгліза покращує контроль глікемії, зменшуючи концентрацію глюкози натщесерце та глікемію після вживання їжі у пацієнтів з цукровим діабетом II типу шляхом покращання функції альфа- та бета-клітин.

При застосуванні Онглізи 5 мг вище базисне значення HbA1C асоціювалося з більш відрегульованою середньою зміною HbA1C порівняно з базисним рівнем. Невелике збільшення маси тіла спостерігалось в групах лікування Онглізою 5 мг та плацебо.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика саксагліптину та його основного метаболіту була подібною у здорових добровольців та у пацієнтів з діабетом II типу. Саксагліптин швидко абсорбується після перорального прийому натщесерце з досягненням максимальної концентрації (*C_{max}*) саксагліптину та його основного метаболіту в плазмі у межах 2 і 4 годин відповідно. *C_{max}* і величина площі під кривою (AUC) саксагліптину та його основного метаболіту збільшувались пропорційно до збільшення дози саксагліптину.

Після одноразового перорального прийому 5 мг саксагліптину здоровими добровольцями середні значення кінцевого періоду напіввиведення ($t_{1/2}$) для саксагліптину та його основного метаболіту становили відповідно 2,5 години та 3,1 години, а середні значення $t_{1/2}$ пригнічення плазмового ДПП-4 - 26,9 години. Пригнічення плазмової активності ДПП-4 саксагліптином протягом щонайменше 24 години після перорального прийому саксагліптину відбувається завдяки високій потужності, високій афінності та широкому зв'язуванню з активною ділянкою. Ніякої помітної кумуляції саксагліптину або його основного метаболіту за умов багаторазового прийому дози у режимі

один раз на добу при будь-якому рівні дози не спостерігалось. Не було виявлено дозо- та часозалежності кліренсу саксагліптину та його основного метаболіту при прийомі саксагліптину один раз на добу в межах дози від 2,5 мг до 400 мг протягом 14 днів.

Абсорбція

Саксагліптин можна приймати натщесерце або під час вживання їжі. Кількість саксагліптину, що абсорбується після прийому пероральної дози, становить не менше 75 %. Їжа мала відносно помірний вплив на фармакокінетику саксагліптину у здорових добровольців. Прийом їжі з високим вмістом жирів не впливав на C_{max} саксагліптину, AUC збільшувалась на 27 % порівняно з прийомом натщесерце. Час досягнення C_{max} (T_{max}) для саксагліптину збільшувався приблизно на 0,5 години при прийомі разом з їжею порівняно з прийомом натщесерце. Ці зміни не розглядалися як клінічно значущі.

Розподіл

In vitro зв'язування саксагліптину та його основного метаболіту з білками в сироватці людини є нижчим за вимірювані рівні. Таким чином, зміни рівня білка крові при різних патологічних станах (наприклад, ниркова або печінкова недостатність), не вплинуть на розподіл саксагліптину.

Метаболізм

Метаболізм саксагліптину переважним чином опосередкований цитохромом P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Основний метаболіт саксагліптину – також селективний, оборотний, конкурентний інгібітор ДПП-4, в два рази менше потужний, ніж саксагліптин.

Виведення

Саксагліптин виводиться нирками та печінкою. Після одноразового прийому дози 50 мг ¹⁴C-саксагліптину, 24 %, 36 %, та 75 % дози виводилося із сечею у вигляді саксагліптину, його основного метаболіту та повної радіоактивності відповідно. Середній нирковий кліренс саксагліптину (~230 мл/хв) був більшим, ніж середня оцінювана величина гломерулярної фільтрації (~120 мл/хв), що, можливо, пов'язано з активною нирковою екскрецією. Для основного метаболіту величина ниркового кліренсу порівнювалась з оцінюваною величиною гломерулярної фільтрації. Загалом 22 % від уведеної радіоактивності було виявлено в фекаліях, що відповідає частині саксагліптину, що потрапила в жовч, та/або частин препарату, що не був абсорбований у шлунково-кишковому тракці.

Характеристики в особливих групах пацієнтів

Ниркова недостатність

У пацієнтів з нирковою недостатністю, яка класифікується за кліренсом креатиніну легкого (від > 50 до ≤ 80 мл/хв), середнього (30 ≤ 50 мл/хв) та тяжкого (< 30 мл/хв) ступеня тяжкості, а також у пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок, які перебувають на гемодіалізі, ступінь порушення функції нирок не впливала на C_{max} саксагліптину або його основного метаболіту. У пацієнтів з легкою нирковою недостатністю значення AUC саксагліптину та його основного метаболіту було відповідно в 1,2 та 1,7 разу вищим за значення AUC у осіб з нормальною функцією нирок, збільшення цих величин не є клінічно значущими. У пацієнтів з середньою та тяжкою нирковою недостатністю або з ТСЗН, що перебувають на гемодіалізі, величини AUC саксагліптину та його основного метаболіту були відповідно в 2,1 та 4,5 разу вищими, ніж величини AUC у осіб з нормальною функцією нирок.

Печінкова недостатність

Не було клінічно значущої різниці у фармакокінетичних параметрах у пацієнтів з легким, середнім та тяжким порушенням функції печінки.

Пацієнти літнього віку

Не було клінічно значимої різниці у фармакокінетичних параметрах у осіб літнього віку (65-80 років) порівняно з молодими пацієнтами (18-40 років).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

ЗАТВЕРДЖЕНО Сторінка 7 з 7. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України
написом «5» з одного боку та «4215»– з іншого, написані синім чорнилом.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступном для дітей місці при температурі до 30 С.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у картонній коробці разом з інструкцією для застосування.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Упаковано: Брістол-Майєрс Сквібб Компані С.р.л., Італія/Bristol-Myers Squibb Company S.r.l., Italy.

Місцезнаходження. 03012 Ананьї, Італія/03012 Anagni, Italy.