

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ОНГЛІЗА
(ONGLYZA™)

Склад:

діюча речовина: саксагліптин;

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

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрочастинчаста, 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.

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 II типу застосування саксагліптину призводить до інгібування ферментної активності ДПП-4 протягом 24-годинного періоду. Після перорального навантаження глюкозою таке інгібування ДПП-4 призводило до зростання у 2-3 рази рівнів циркулюючих активних гормонів-інкретинів, у тому числі глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) та глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (ГПП), зниження концентрацій глюкагону та зростання глюкозозалежної реактивності бета-клітин, що спричиняло підвищення концентрацій інсуліну та С-пептиду. Посилений викид 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 приймання їжі. Саксагліптин поліпшує контроль глікемії за рахунок зниження концентрацій глюкози натще та післявживання їжі у пацієнтів з цукровим діабетом II типу.

Клінічна ефективність та безпека.

Усього у 6 подвійних сліпих контрольованих клінічних дослідженнях безпеки та ефективності, що проводились з метою оцінювання впливу саксагліптину на контроль глікемії, були рандомізовані 4148 пацієнтів з цукровим діабетом II типу, у тому числі 3021 пацієнт, який отримував лікування саксагліптином. У цих дослідженнях 634 пацієнти мали вік від 65 років, а 59 пацієнтів – від 75 років. Лікування саксагліптином 5 мг 1 раз на добу забезпечувало клінічно та статистично значуще покращення показників гемоглобіну А1с (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 тiazолідиндіоном (див. Таблицю 3). Очевидних змін маси тіла, асоційованої 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 у вигляді монотерапії

Два подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження тривалістю 24 тижні були проведені з метою

оцінювання ефективності та безпеки саксагліптину у вигляді 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 3). Дані цих досліджень підтверджуються результатами двох наступних 24-тижневих регіональних (Азія) досліджень монотерапії, в яких саксагліптин 5 мг порівнювали з плацебо.

Саксагліптин в якості доповнення до терапії метформіном

Плацебо-контрольоване дослідження саксагліптину в якості 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% у Тиждень 102.

Саксагліптин в якості доповнення до метформіну порівняно з сульфонілсечовиною в якості доповнення до метформіну.

52-тижневе дослідження проводили з метою оцінювання ефективності та безпеки саксагліптину 5 мг у комбінації з метформіном (428 пацієнтів) порівняно з сульфонілсечовиною (гліпизид, 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 в групах саксагліптину та гліпизиду 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). Аналізу популяції пацієнтів, яким призначалось досліджуване лікування, дав такі ж результати Саксагліптин забезпечував статистично значущу меншу частку пацієнтів з гіпоглікемією, а саме 3 % (19 явищ у 13 пацієнтів) проти 36,3 % (750 явищ у 156 пацієнтів) у групі гліпизиду.

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

Саксагліптин у якості доповнення до метформіну порівняно з сітагліптиніном у якості доповнення до метформіну.

18-тижневе дослідження проводили з метою оцінювання ефективності та безпеки саксагліптину 5 мг в комбінації з метформіном (403 пацієнти) порівняно з сітагліптином 100 мг у комбінації з метформіном (398 пацієнтів) з участю 801 пацієнтів з недостатнім контролем глікемії на тлі лікування тільки метформіном.

Після 18 тижнів досліджуваного лікування саксагліптин не поступався за ефективністю сітагліптину стосовно середнього зниження від початкового рівня HbA1c як для популяції згідно з протоколом, так і для повної популяції аналізу. Зниження від початкового рівня HbA1c відповідно для саксагліптину та сітагліптину за результатами первинного аналізу згідно з протоколом становило -0,9% (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 сітагліптину з медіанним зниженням -0,5% для обох груп.

Саксагліптин у комбінації з метформіном у якості початкової терапії

24-тижневе дослідження проводили з метою оцінювання ефективності та безпеки саксагліптину 5 мг у комбінації з метформіном у якості 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 вживання їжі порівняно із застосуванням монотерапії саксагліптином (n=317) або метформіном (n=313) у якості початкової терапії. Зменшення показника HbA1c від початкового рівня до Тижня 24 спостерігалось в усіх оцінюваних підгрупах, визначених за початковими показниками HbA1c; більш виражене зниження відзначалось у пацієнтів, які на початковому рівні мали показник HbA1c ≥ 10 % (див. Таблицю 3). Покращення показників HbA1c, глюкози після вживання їжі та натще після початкового лікування саксагліптином 5 мг та метформіном зберігалось до Тижня 76. Зміна HbA1c у пацієнтів, які приймали саксагліптин 5 мг у комбінації з метформіном (n=177) порівняно з тими, хто

отримував метформін і плацебо (n=147), становила -0,5% у Тиждень 76.

Саксагліптин у якості 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 саксагліптином 5 мг зберігалось до Тижня 76. Зміна з боку HbA1c у пацієнтів, які приймали саксагліптин 5 мг (n=56), порівняно з тими, хто отримував зростаючі до вищої дози глібенкламіду і плацебо (n=27), становила -0,7 % у Тиждень 76.

Саксагліптин у якості доповнення до комбінованої інсулінотерапії (з метформіном або без)

Усього 455 пацієнтів з цукровим діабетом II типу взяли участь у 24-тижневому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з метою оцінювання ефективності та безпеки саксагліптину в комбінації зі стабільною дозою інсуліну (в середньому на початковому рівні 4,2 одиниці) у пацієнтів з недостатнім контролем глікемії (HbA1c $\geq 7,5$ % і ≤ 11 %) на тлі тільки інсуліну (n=141) або інсуліну в комбінації зі стабільною дозою метформіну (n=314). Саксагліптин 5 мг у якості доповнення до інсуліну з метформіном (або без) забезпечував статистично значуще покращення показників HbA1c та глюкози після вживання їжі після 24 тижнів 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 5 мг у якості 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 Тижня 52. Зміна з боку HbA1c для групи саксагліптину (n=244) порівняно з плацебо (n=124) становила -0,4 % у Тиждень 52.

Саксагліптин у якості 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 вживання їжі порівняно з плацебо (n=180). Покращення показників HbA1c та глюкози натще і після вживання їжі після лікування саксагліптином 5 мг зберігалось до Тижня 76. 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 % у Тиждень 76.

Саксагліптин у якості 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 1 раз на добу) у комбінації з метформіном та сульфонілсечовиною (СС) у пацієнтів з недостатнім контролем глікемії (HbA1c ≥ 7 % та ≤ 10 %). Саксагліптин (n=127) забезпечував значуще покращення показників HbA1c та глюкози після вживання їжі порівняно з плацебо (n=128). Зміна з боку HbA1c для групи саксагліптину порівняно з плацебо становила -0,7% у Тиждень 24.

Пацієнти з порушенням функції нирок

12-тижневе багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження проводили з метою оцінювання ефекту лікування саксагліптином 2,5 мг 1 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 % у Тиждень 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 для двох груп лікування Небажаного впливу на функцію нирок, що визначався за розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації або CrCL у Тиждень 12 та Тиждень 52, не спостерігалось.

Таблиця 3. Ключові результати лікування препаратом Онгліза 5 мг на добу у плацебо-контрольованих дослідженнях монотерапії та дослідженнях препарату в якості доповнення до комбінованої терапії

	Середнє значення на початковому рівні HbA1c (%)	Середня зміна ² від початкового рівня HbA1c (%) у Тиждень 24	Середня зміна HbA1c (%) з поправкою на плацебо у Тиждень 24 (95 % ДІ)
ДОСЛІДЖЕННЯ МОНОТЕРАПІЇ			
• Дослідження CV181011 (n=103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9, -0,4) ³
• Дослідження CV181038 (n=69)	7,9	-0,7 (вранці)	-0,4 (-0,7, -0,1) ⁴
(n=70)	7,9	-0,6 (ввечері)	-0,4 (-0,6, -0,1) ⁵
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРЕПАРАТУ В ЯКОСТІ ДОПОВНЕННЯ/КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ			
• Дослідження CV181014: доповнення до метформіну (n=186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ³
• Дослідження CV181040: доповнення до СС ¹ (n=250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9, -0,6) ³
• Дослідження D1680L00006: доповнення до метформіну плюс СС (n=257)	8,4	-0,7	-0,7(-0,9,-0,5) ³
• Дослідження CV181013: доповнення до ТЗД (n=183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8, -0,4) ³
• Дослідження CV181039: початкова комбінація з метформіном ⁶			
Загальна популяція (n=306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁷
Страта HbA1c \geq 10 % на початковому рівні (n=107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) ⁸
• Дослідження CV181057: доповнення до інсуліну (+/- метформін)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) ³
Загальна популяція (n=300)			

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

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

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

³ p<0,0001 порівняно з плацебо.

⁴ p=0,0059 порівняно з плацебо.

⁵ p=0,0157 порівняно з плацебо.

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

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

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

Діти.

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

Фармакокінетика.

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

Всмоктування.

Саксагліптин швидко всмоктувався після перорального прийому у стані натще з максимальними плазмовими концентраціями (C_{max}) саксагліптину та його основного метаболіту, що досягалися протягом 2 та 4 годин (T_{max}) відповідно. Значення C_{max} та AUC саксагліптину та його основного метаболіту зростали пропорційно до величини збільшення дози саксагліптину; така пропорційність дозі спостерігалася в діапазоні до 400 мг. Після одноразового перорального прийому саксагліптину в дозі 5 мг здоровими добровольцями середні значення AUC плазми для саксагліптину та його основного метаболіту становили 78 нг·год/мл та 214 нг·год/мл відповідно. Відповідні значення плазмової C_{max} дорівнювали 24 нг/мл та 47 нг/мл відповідно. Коефіцієнти варіації для C_{max} та AUC саксагліптину в одного пацієнта були нижчими від 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 людей. Приймання разом з їжею (з високим вмістом жиру) не спричиняло змін C_{max} і спричиняло зростання AUC на 27 % порівняно зі станом натще. Час, протягом якого досягається C_{max} (T_{max}), збільшувався приблизно на 0,5 години після приймання 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 цитохромів P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Основний метаболіт саксагліптину також є селективним оборотним конкурентним інгібітором ДПП-4, потужність якого становить половину потужності саксагліптину.

Виведення.

Середній період напіввиведення з плазми крові ($t_{1/2}$) саксагліптину та його основного метаболіту становить 2,5 години і 3,1 години відповідно, а середнє значення $t_{1/2}$ для інгібування ДПП-4 плазми крові дорівнювало 26,9 години. Саксагліптин виводиться за допомогою як ниркового, так і печінкового метаболічних шляхів. Після одноразового перорального прийому дози $50 \text{ мкг}^{14}\text{C}$ -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 розрахованої швидкості клубочкової фільтрації (~120 мл/хв), що певною мірою свідчить про активне виведення нирками. Значення ниркового кліренсу для основного метаболіту були порівняними 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 натлі багаторазового прийому 1 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 1 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 різного ступеня хронічною нирковою недостатністю порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. У дослідженні брали участь пацієнти з порушенням функції нирок, що класифікувалися залежно від кліренсу креатиніну (за формулою Кокрофта-Голта) як легке ($>50 - \leq 80$ мл/хв), помірне ($\geq 30 - \leq 50$ мл/хв) або тяжке

(<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 раз вищими відповідно, ніж середні значення AUC у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Оскільки зростання цієї величини не має клінічного значення, корекція дози у 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 раз відповідно, ніж значення AUC у пацієнтів з нормальною функцією нирок. У пацієнтів з помірним або тяжким порушенням функції нирок дозу препарату Онгліза слід зменшити до 2,5 мг 1 раз на добу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

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 людей.

Люди літнього віку (≥ 65 років).

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат Онгліза показаний дорослим пацієнтам хворим на цукровий діабет II типу для покращення контролю глікемії:

у вигляді монотерапії:

- пацієнтам з недостатнім контролем тільки за допомогою дієти та фізичних вправ, а також тим, кому не підходить метформін через наявність протипоказань або непереносимості;

у вигляді подвійної пероральної терапії у комбінації з:

- метформіном, якщо метформін у вигляді монотерапії, з дієтою та фізичними вправами не забезпечують достатній контроль глікемії;
- сульфонілсечовиною, якщо сульфонілсечовина у вигляді монотерапії, з дієтою та фізичними вправами не забезпечують достатній контроль глікемії у пацієнтів, яким не підходить лікування метформіном;
- тіазолідиндіоном, якщо тіазолідиндіон у вигляді монотерапії, з дієтою та фізичними вправами не забезпечують достатній контроль глікемії у пацієнтів, яким підходить лікування тіазолідиндіоном;

у вигляді потрійної пероральної терапії в комбінації з

- метформіном та сульфонілсечовиною, якщо така схема сама по собі, разом з дієтою та фізичними вправами не забезпечує достатній контроль глікемії;

у вигляді комбінованої терапії з інсуліном (з метформіном або без), якщо така схема сама по собі, разом з дієтою та фізичними вправами не забезпечує достатній контроль глікемії.

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 (ДПП4) (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, що 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 з участю

здорових добровольців не спостерігалося значущих змін фармакокінетики саксагліптину та його основного метаболіту під впливом метформіну, глібенкламіду, піоглітазону, дигоксину, симвастатину, омепразолу, антацидів або фамотидину. Крім того, саксагліптин не чинив значущого впливу на фармакокінетику метформіну, глібенкламіду, піоглітазону, дигоксину, симвастатину, діючих речовин комбінованих оральних контрацептивів (етинілестрадіолу та норгестимату), дилтіазему або кетоконазолу.

У разі одночасного застосування саксагліптину з помірно потужним інгібітором СYP3A4/5 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% відповідно.

У разі одночасного застосування саксагліптину з потужним інгібітором СYP3A4/5 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% відповідно.

У разі одночасного застосування саксагліптину з потужним індуктором СYP3A4/5 рифампіцином C_{max} та AUC саксагліптину знижувалися на 53% та 76% відповідно. Експозиція активного метаболіту та інгібування активності ДПП4 плазми крові межах інтервалу дозування не зазнавали змін під впливом рифампіцину (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування саксагліптину та індукторів СYP3A4/5, крім рифампіцину (таких як карбамазепін, дексаметазон, фенобарбітал та фенітоїн) не вивчалось і може призводити до зниження плазмової концентрації саксагліптину та зростання концентрації його основного метаболіту. У разі одночасного застосування саксагліптину та потужних індукторів СYP3A4 необхідний ретельний контроль глікемії. Вплив куріння, дієти, продуктів рослинної сировини та вживання алкоголю на фармакокінетику саксагліптину спеціально не вивчали.

Особливості застосування.

Загальні.

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

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

Панкреатит.

У процесі післяреєстраційного спостереження траплялися спонтанні повідомлення про небажані реакції у вигляді гострого панкреатиту. Пацієнтів слід поінформувати про характерний симптом гострого панкреатиту: безперервний сильний біль у животі. Після відміни лікування саксагліптином симптоми панкреатиту минали. У разі підозри на панкреатит застосування препарату Онгліза та інших потенційно підозрюваних лікарських засобів слід припинити.

Порушення функції нирок

Для пацієнтів з помірним або тяжким порушенням функції нирок рекомендується одноразова корекція дозування. Саксагліптин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок і 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).

У процесі післяреєстраційного спостереження, включаючи спонтанні повідомлення та дані клінічних досліджень, на тлі застосування саксагліптину спостерігалися наступні 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. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Пацієнти літнього віку.

Досвід застосування препарату пацієнтам віком від 75 років дуже обмежений, тому у разі лікування пацієнтів цієї категорії необхідна обережність (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»).

Розлади з боку шкіри.

У доклінічних токсикологічних дослідженнях на кінцівках у мавп спостерігалися виразкові та некротичні шкірні ураження. Хоча частота ураження шкіри у клінічних дослідженнях не була підвищеною, досвід застосування препарату пацієнтам зі шкірними ускладненнями цукрового діабету обмежений. Описані післяреєстраційні повідомлення про висипання на тлі застосування класу інгібіторів ДПП4. Висипання зазначені також як небажане явище (НЯ) препарату Онгліза (див. розділ «Побічні реакції»). Тому у процесі рутинного лікування препаратом пацієнтів з діабетом рекомендується здійснювати моніторинг уражень шкіри, таких як утворення пухирців, виразок або висипання.

Серцева недостатність.

Досвід застосування препарату пацієнтам з серцевою недостатністю I-II класу згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA) обмежений, а досвід застосування саксагліптину в клінічних дослідженнях у пацієнтів з серцевою недостатністю III-IV класу за NYHA відсутній.

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»).

Лактоза.

Таблетки містять лактози моногідрат. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими проблемами як непереносимість галактози, лактазна недостатність Лаппа 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 механізмами.

Жодні спеціальні дослідження з вивчення впливу препарату на здатність керувати транспортними

засобами та працювати з механізмами не проводились. Однак, керуючи транспортними засобами або працюючи з 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 1 раз на добу. Таблетки Онгліза не можна ділити або розрізати. Якщо Онглізу застосовувати у комбінації з інсуліном або сульфонілсечовиною, може бути потрібною менша доза інсуліну або сульфонілсечовини, щоб знизити ризик гіпоглікемії (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Особливі категорії пацієнтів

Люди літнього віку (≥ 65 років)

Корекція дозування тільки на підставі віку не рекомендується. Досвід застосування препарату пацієнтам віком від 75 років дуже обмежений, тому у разі лікування пацієнтів цієї категорії необхідна обережність (див. також розділи «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості», «Фармакокінетика»)

Порушення функції нирок

Корекція дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня не рекомендується.

У пацієнтів з помірним або тяжким порушенням функції нирок дозу препарату Онгліза слід зменшити до 2,5 мг 1 раз на добу.

Досвід застосування препарату пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок дуже обмежений. Отже, саксагліптин слід з обережністю застосовувати у цій популяції. 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 приймати незалежно від їжі у будь-який час дня. 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.

Доведено, що препарат Онгліза є безпечним і добре переносимим і не чинить 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 випадку передозування слід призначити відповідне підтримуюче лікування, що визначається клінічним станом пацієнта. Саксагліптин та його основний метаболіт можна виводити шляхом гемодіалізу (23% дози протягом 4 годин).

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки.

Найбільш часто повідомлюваними небажаними реакціями у плацебо-контрольованих дослідженнях, що були зареєстровані у $\geq 5\%$ пацієнтів, які отримували препарат Онгліза у дозі 5 мг, та які спостерігалися частіше, ніж у групі пацієнтів, які отримували плацебо, є інфекції верхніх дихальних шляхів (7,7%), інфекції сечовивідних шляхів (6,8%) і головний біль (6,5%).

4148 пацієнтів з цукровим діабетом II типу, в тому числі 3021 пацієнт, які приймали препарат Онгліза, були рандомізовані для участі у шести подвійних сліпих контрольованих клінічних дослідженнях безпеки та ефективності застосування препарату, що проводились з метою вивчення впливу саксагліптину на глікемічний контроль. У ході проведення рандомізованих, контрольованих, подвійних сліпих клінічних досліджень (включаючи експериментальний та постмаркетинговий досвід) понад 17000 пацієнтів з цукровим діабетом II типу отримали лікування препаратом Онгліза.

За результатами об'єднаного аналізу даних, отриманих від 1681 пацієнта з цукровим діабетом II типу, включаючи 882 пацієнти, які отримували лікування препаратом Онгліза в дозі 5 мг і були рандомізовані для участі в п'яти подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях безпеки та ефективності, що були проведені з метою оцінки впливу саксагліптину на контроль глікемії, загальна частота небажаних явищ у групі пацієнтів, які отримували лікування саксагліптином у дозі 5 мг була схожа за значенням до частоти небажаних явищ у групі прийому плацебо. Кількість випадків припинення лікування через появу небажаних явищ у пацієнтів, які приймали саксагліптин у дозі 5 мг, була більшою порівняно з групою прийому плацебо (3,3% порівняно з 1,8%).

Перелік небажаних реакцій, виконаний у вигляді таблиці.

За результатами об'єднаного аналізу даних, отриманих у ході проведення п'яти досліджень контролю глікемії плюс додаткового активно-контрольованого дослідження початкової комбінації з метформіном, у Таблиці 1 наводяться небажані реакції, зареєстровані $\geq 5\%$ пацієнтів, які отримували лікування саксагліптином у дозі 5 мг, та які спостерігались частіше, ніж у групі пацієнтів, які отримували плацебо, або спостерігались у $\geq 2\%$ пацієнтів, які отримували лікування саксагліптином у дозі 5 мг та на $\geq 1\%$ частіше, ніж у групі прийому плацебо.

Небажані реакції наведено за класом системи органів та абсолютною частотою. Частота реакцій визначена як 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 ($< 1/10000$) або невідома частота (не може бути визначена на основі наявних даних).

Таблиця 1. Частота небажаних реакцій за класом системи органів з урахуванням даних клінічних досліджень та постмаркетингового досвіду

Клас системи органів Небажана реакція	Частота небажаних реакцій за режимами лікування				
	Саксагліп- тин, монотерапія	Саксагліп- тин з мет- форміном ¹	Саксагліп- тин з сульфоніл- сечовиною (глібен- кламідом)	Саксагліп- тин з тіазолідин- діоном	Саксагліп- тин, як доповнення до терапії метформіном і сульфоніл- сечовиною-
<i>Інфекційні та паразитарні захворювання</i>					
Інфекція верхніх дихальних шляхів	Часто	Часто	Часто	Часто	
Інфекція сечовивідних шляхів	Часто	Часто	Часто	Часто	
Гастроентерит	Часто	Часто	Часто	Часто	
Синусит	Часто	Часто	Часто	Часто	
Назофарингіт		Часто ²			

<i>Розлади з боку імунної системи</i>					
Реакції гіперчутливості†‡	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Нечасто	
Анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок †‡	Рідко	Рідко	Рідко	Рідко	
<i>Розлади обміну речовин та харчування</i>					
Гіпоглікемія			Дуже часто ³		
Дисліпідемія			Нечасто		
Гіпер-тригліцеридемія			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>					
Біль у животі†	Часто	Часто	Часто	Часто	
Діарея ⁴	Часто	Часто	Часто	Часто	
Диспепсія		Часто			
Метеоризм					Часто
Гастрит		Часто			
Нудота †	Часто	Часто	Часто	Часто	
Блювання	Часто	Часто	Часто	Часто	
Панкреатит †	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Нечасто	
<i>Розлади з боку шкіри і підшкірної клітковини</i>					
Висип †	Часто	Часто	Часто		
Дерматит †	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Нечасто	
Свербіж †	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Нечасто	
Кропив'янка †	Нечасто	Нечасто	Нечасто	Нечасто	
Ангіоневротичний набряк †‡	Рідко	Рідко	Рідко	Рідко	
<i>Розлади з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини</i>					
Артралгія		Нечасто			
Міалгія ^б		Часто			
<i>Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>					
Еректильна дисфункція		Нечасто			

Загальні розлади та реакції у місці введення препарату					
Втомлюваність	Часто		Нечасто		Часто
Периферичний набряк				Часто	

¹Включено саксагліптин як доповнення до метформіну та як початкову комбінацію з метформіном.

²Тільки при первинній комбінованій терапії.

³Статистично значущої відмінності порівняно із плацебо не було. Випадки підтвердженої гіпоглікемії були нечастими для препарату Онгліза в дозі 5 мг (0,8 %) та плацебо (0,7 %).

⁴Частота випадків діареї становила 4,1 % (36/882) у групі лікування саксагліптином у дозі 5 мг і 6,1 % (49/799) – у групі прийому плацебо.

⁵У разі застосування в якості початкової комбінації з метформіном про випадки міалгії повідомлялося як нечасті.

†Небажані реакції були виявлені у ході постмаркетингового спостереження.

‡Див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування».

Результати дослідження SAVOR.

У дослідження SAVOR було включено 8240 пацієнтів, які отримували лікування препаратом Онгліза у дозі 5 мг або 2,5 мг 1 раз на добу, і 8173 пацієнти, які приймали плацебо. Загальна частота небажаних явищ у групі пацієнтів, які отримували лікування препаратом Онгліза в цьому дослідженні була схожою із загальною частотою небажаних явищ у групі прийому плацебо (72,5 % порівняно з 72,2 %, відповідно).

У популяції пацієнтів, які пройшли рандомізацію частота випадків підтвердженого панкреатиту склала 0,3 % в обох групах пацієнтів, у групі пацієнтів, які отримували лікування препаратом Онгліза і групі пацієнтів, які отримували плацебо.

Частота реакцій гіперчутливості склала 1,1 % в обох групах пацієнтів, у групі пацієнтів, які отримували лікування препаратом Онгліза і групі пацієнтів, які отримували плацебо.

Загальна частота повідомлених випадків гіпоглікемії (зафіксованих у повсякденних щоденниках пацієнтів) становила 17,1 % у групі пацієнтів, які отримували лікування препаратом Онгліза і 14,8 % серед пацієнтів, які отримували плацебо. Відсоток пацієнтів із зареєстрованими на фоні лікування випадками серйозної гіпоглікемії (визначається як явище, при якому вимагається допомога іншої людини) був вище у групі пацієнтів, які отримували лікування саксагліптином, ніж у групі пацієнтів, які отримували плацебо (2,1 % і 1,6 %, відповідно). Підвищений ризик гіпоглікемії в цілому та серйозної гіпоглікемії, що був відзначений у групі лікування саксагліптином, спостерігався, головним чином, у пацієнтів, які отримували лікування сульфонілсечовиною на вихідному рівні, і був відсутній у пацієнтів, які на вихідному рівні отримували лікування інсуліном або метформіном у вигляді монотерапії. Підвищений ризик гіпоглікемії в цілому та серйозної гіпоглікемії, в основному, спостерігався у пацієнтів з A1C < 7 % на вихідному рівні. Знижена кількість лімфоцитів була зареєстрована в 0,5 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Онгліза і в 0,4 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Випадки госпіталізації через серцеву недостатність спостерігались з більш високою частотою у групі лікування саксагліптином (3,5 %) порівняно з групою застосування плацебо (2,8 %), з розрахунковою статистичною значущістю на користь плацебо [HR = 1,27; 95 % ДІ 1,07, 1,51]; P = 0,007]. Див. також розділ «Фармакодинаміка».

Опис окремих побічних реакцій.

Гіпоглікемія.

Небажані реакції гіпоглікемії враховували в себе всі повідомлення про гіпоглікемію; супутнього вимірювання рівнів глюкози не вимагалось.

При застосуванні в якості доповнення комбінованої терапії з метформіном і сульфонілсечовиною загальна частота зареєстрованих випадків гіпоглікемії склала 10,1 % для препарату Онгліза в дозі 5 мг і 6,3 % для плацебо.

При застосуванні в якості доповнення до інсуліну (з метформіном або без нього) загальна частота зареєстрованих випадків гіпоглікемії склала 18,4 % для препарату Онгліза у дозі 5 мг і 19,9 % для плацебо.

Обстеження.

В усіх клінічних дослідженнях частота небажаних явищ у вигляді змін лабораторних показників була близькою за значенням у пацієнтів, які приймали саксагліптин в дозі 5 мг, та у тих, хто приймав плацебо. Спостерігалось незначне зменшення абсолютної кількості лімфоцитів. Згідно із результатами плацебо-контрольованого об'єднаного аналізу, спостерігалось середнє зменшення приблизно на 100 клітин/мкл порівняно з показниками для групи прийому плацебо при середній абсолютній кількості лімфоцитів на вихідному рівні, що приблизно дорівнювала 2200 клітин/мкл. Середня абсолютна кількість лімфоцитів залишалась стабільною при щоденному прийомі препарату протягом періоду тривалістю до 102 тижнів. Зменшення кількості лімфоцитів не супроводжувалось клінічно значущими небажаними реакціями. Клінічне значення такого зменшення кількості лімфоцитів у порівнянні з показниками для групи прийому плацебо не відоме.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Це дозволяє продовжувати моніторинг балансу користі/ризиків застосування лікарського засобу. Працівники охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції за допомогою національної системи звітності.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Брістол-Майерс Скваїбб С.р.л., Італія/BristolMyers Squibb S.r.l., Italy.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Лок. Фонтана дель Черазо-03012, Ананьї (ФР), Італія/ Loc. Fontana del Ceraso-03012, Anagni (FR)Italy.