|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
| **Код продукта:** | DT-SXG |
| **МНН:** | Саксаглиптин |
| **Торговое название** | Р-САКСАГЛИПТИН |
| **Лекарственная форма:** | таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Монотерапия, стартовая комбинированная терапия с метформином и комбинированная (с метформином, тиазолидиндионами, производными сульфонилмочевины, метформином и ингибиторами натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа, метформином и производными сульфонилмочевины, инсулином при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии) терапия сахарный сахарного диабета 2 типа |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CA10890174 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 18 октября 2022 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо. |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо. |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Никольская Мария Викторовна**  Руководитель отдела медицинской документации ДДКР Медицинской дирекции АО «Р-Фарм»  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, 111, к1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: mv.nikolskaya@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc117075607)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5](#_Toc117075608)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6](#_Toc117075609)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 8](#_Toc117075610)

[РЕЗЮМЕ 9](#_Toc117075611)

[1. ВВЕДЕНИЕ 12](#_Toc117075612)

[1.1. Химическое название 12](#_Toc117075613)

[1.2. Международное непатентованное название 12](#_Toc117075614)

[1.3. Торговое название 12](#_Toc117075615)

[1.4. Активные ингредиенты 12](#_Toc117075616)

[1.5. Фармакологическая группа 12](#_Toc117075617)

[1.6. Код по АТХ 12](#_Toc117075618)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 12](#_Toc117075619)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 12](#_Toc117075620)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 14](#_Toc117075621)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 16](#_Toc117075622)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 18](#_Toc117075623)

[Список литературы 18](#_Toc117075624)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 20](#_Toc117075625)

[2.1 Описание свойств исследуемого препарата 20](#_Toc117075626)

[2.1.1 Химическая формула 20](#_Toc117075627)

[2.1.2 Структурная формула 20](#_Toc117075628)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 20](#_Toc117075629)

[2.2 Лекарственная форма 20](#_Toc117075630)

[2.2.1 Название лекарственной формы 20](#_Toc117075631)

[2.2.2 Описание лекарственной формы 20](#_Toc117075632)

[2.2.3 Состав лекарственной формы 21](#_Toc117075633)

[2.2.4 Форма выпуска 24](#_Toc117075634)

[2.3 Правила хранения и обращения 25](#_Toc117075635)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 25](#_Toc117075636)

[2.3.2 Срок годности 25](#_Toc117075637)

[2.3.3 Правила по обращению с препаратом 25](#_Toc117075638)

[Список литературы 25](#_Toc117075639)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 26](#_Toc117075640)

[Введение и резюме 26](#_Toc117075641)

[3.1 Доклиническая фармакология 27](#_Toc117075642)

[3.1.1. Механизм действия 27](#_Toc117075643)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 28](#_Toc117075644)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 32](#_Toc117075645)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 32](#_Toc117075646)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 38](#_Toc117075647)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 38](#_Toc117075648)

[3.2.1. Всасывание 39](#_Toc117075649)

[3.2.2. Распределение 40](#_Toc117075650)

[3.2.3. Метаболизм 40](#_Toc117075651)

[3.2.4. Выведение 42](#_Toc117075652)

[3.2.5. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 43](#_Toc117075653)

[3.2.5. Прочие фармакокинетические исследования 43](#_Toc117075654)

[3.3. Токсикологические исследования 44](#_Toc117075655)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 44](#_Toc117075656)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 45](#_Toc117075657)

[3.3.3. Генотоксичность 47](#_Toc117075658)

[3.3.4. Канцерогенность 48](#_Toc117075659)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 49](#_Toc117075660)

[3.3.6. Местная переносимость 50](#_Toc117075661)

[3.3.7. Иммунотоксичность 50](#_Toc117075662)

[Список литературы 50](#_Toc117075663)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 54](#_Toc117075664)

[Введение и резюме 54](#_Toc117075665)

[4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека 56](#_Toc117075666)

[4.1.1. Фармакокинетика 56](#_Toc117075667)

[4.1.2. Фармакодинамика 64](#_Toc117075668)

[4.2. Безопасность и эффективность 65](#_Toc117075669)

[4.2.1. Эффективность применения саксаглиптина в рамках регистрационных исследований 69](#_Toc117075670)

[4.2.1.1. Саксаглиптин в качестве монотерапии 69](#_Toc117075671)

[4.2.1.2. Стартовая комбинированная терапия с метформином 69](#_Toc117075672)

[4.2.1.3. Комбинированная терапия при отсутствии адекватного гликемического контроля 70](#_Toc117075673)

[4.2.1.4. Исследования эффективности и безопасности у особых групп пациентов 75](#_Toc117075674)

[4.2.2. Безопасность саксаглиптина в рамках регистрационных исследований и пострегистрационного применения 76](#_Toc117075675)

[4.2.2.1. Общие данные по безопасности саксаглиптина в регистрационных исследованиях 77](#_Toc117075676)

[4.2.2.2. Данные по отдельным нежелательным явлениям в клинических исследованиях 78](#_Toc117075677)

[4.2.2.3. Пострегистрационные данные 82](#_Toc117075678)

[Список литературы 83](#_Toc117075679)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 85](#_Toc117075680)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 85](#_Toc117075681)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 86](#_Toc117075682)

[5.3. Инструкции для исследователя 91](#_Toc117075683)

[5.3.1. Показания к применению 91](#_Toc117075684)

[5.3.2. Противопоказания 91](#_Toc117075685)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 92](#_Toc117075686)

[5.3.4. Способ применения и дозы 92](#_Toc117075687)

[5.3.5. Побочное действие 93](#_Toc117075688)

[5.3.6. Передозировка 96](#_Toc117075689)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 97](#_Toc117075690)

[5.3.8. Особые указания 97](#_Toc117075691)

[5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 100](#_Toc117075692)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 101](#_Toc117075693)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 103](#_Toc117075694)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 18 октября 2022 г. Брошюры исследователя по препарату DT-SXG / Р-САКСАГЛИПТИН (МНН: саксаглиптин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (внутренний код - A10890) (получатель РУ - АО «Р-Фарм», Россия; производитель: АО «Р-Фарм», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Онглиза® (МНН: саксаглиптин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (владелец РУ – АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания; производитель: АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП, США).

**Заявляемые показания:** Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве:

* Монотерапии;
* Стартовой комбинированной терапии с метформином;
* Комбинированная терапия с метформином, тиазолидиндионами, производными сульфонилмочевины, метформином и ингибиторами натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа, метформином и производными сульфонилмочевины, инсулином (в том числе в комбинации с метформином) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии.

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  Филон Ольга Владимировна  Директор Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| AUC | площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» |
| Cl/F | общий клиренс |
| Cmax | максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови |
| CYP | цитохром |
| EMA | Европейское Медицинское Агентство |
| FDA | управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| F | самки |
| fu | степень кумуляции |
| hERG | human Ether-à-go-go-Related Gene, ген специфических калиевых каналов сердца |
| Ki | inhibitory constant, константа ингибирования |
| M | самцы |
| MTD | maximum tolerated dose, максимальная переносимая доза |
| NIH | National Institutes of Health, Национальный институт здоровья |
| NOAEL | No observed adverse effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов |
| NOEL | No observed effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых эффектов |
| QD | ежедневно |
| SD | Sprague Dawley - линия беспородных крыс-альбиносов |
| T1/2 | период полувыведения |
| Tmax | время достижения максимальной концентрации |
| АГ | артериальная гипертензия |
| АД | артериальное давление |
| АО | акционерное общество |
| ATX | анатомо-терапевтическо-химическая классификация |
| ВОЗ | Всемирная Организация Здравоохранения |
| ВЭЖХ | высокоэффективная жидкостная хроматография |
| ВЭЖХ/МС/МС | высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией |
| ГИП | глюкозозависимый инсулинотропный полипептид |
| ГК | группа компаний |
| ГПП-1 | глюкагоноподобный пептид-1 |
| ДКИ | доклиническое исследование |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ДПП | дипептидилпептидаза |
| ИБС | ишемическая болезнь сердца |
| ИМ | инфаркт миокарда |
| ИМТ | индекс массы тела |
| КИ | клиническое исследование |
| кг | килограмм |
| мг | миллиграмм |
| мин | минута |
| мкМ | микро моль |
| мл | миллилитр |
| НГЛТ-2 | натрий-глюкозный котранспортер 2 типа |
| НГН | нарушенная гликемия натощак |
| НТГ | нарушенная толерантность к глюкозе |
| ООО | общество с ограниченной ответственностью |
| ПСМ | производные сульфонилмочевины |
| ПССП | пероральные сахароснижающие препараты |
| рСКФ | расчетная скорость клубочковой фильтрации |
| САД | систолическое артериальное давление |
| СД | сахарный диабет |
| ССЗ | сердечно-сосудистые заболевания |
| США | Соединенные Штаты Америки |
| ТСКР | тест сравнительной кинетики растворения |
| ТЗД | тиазолидиндионы |
| ФД | фармакодинамика |
| ФК | фармакокинетика |
| цАМФ | циклический аденозинмонофосфат |
| ЦНС | центральная нервная система |
| ЧСС | частота сердечных сокращений |
| ЭКГ | электрокардиограмма |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия протокола** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 18 октября 2022 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. Сахарный диабет 2 типа (СД 2) — нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее. СД 2 является заболеванием со сложным многофакторным патогенезом. Основными патогенетическими механизмами считаются нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность, однако количество новых дефектов, вызывающих хроническую гипергликемию при СД 2, постоянно увеличивается. Во всем мире происходит увеличение распространенности СД. По данным Международной Диабетической Федерации численность пациентов с СД в возрасте 20-79 лет в мире на 1 января 2020 г. превысила 463 млн. В Российской Федерации (РФ) по данным регистра больных СД на 01.01.2021 г. состояло на диспансерном учете 4,8 млн. человек (3,3% населения), из них 92% (4,43 млн.) – СД 2, 6% (265 тыс.) – СД 1 и 2% (99тыс.) - другие типы СД, в том числе 9400 человек с гестационным СД. СД 2 чаще развивается у лиц старше 40 лет с избыточной массой тела или ожирением (особенно абдоминальным его типом), но может развиваться и в более молодом возрасте, и у лиц с нормальной массой тела.

Саксаглиптин является мощным ингибитором фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), примерно в 10 раз сильнее, чем вилдаглиптин, и ситаглиптин. Несмотря на то что основной метаболит саксаглиптина в организме человека, 5-гидроксисаксаглиптин, в два раза менее эффективен, чем саксаглиптин (средняя Ki 2,6 нМ), он примерно в пять раз более эффективен, чем ситаглиптин и вилдаглиптин. Селективность 5-гидроксисаксаглиптина в отношении ДПП-4 по сравнению с ДПП-8 и ДПП-9 примерно в 160 раз выше, чем у саксаглиптин. Как саксаглиптин, так и его метаболит медленно связываются с ДПП-4 *in vitro* при температуре 37°С, период полураспада для значений диссоциации 50 и 23 мин, соответственно, по сравнению с не более, чем 3,5 мин для вилдаглиптина и ситаглиптина Ингибитор ДПП-4 саксаглиптин был одобрен FDA в качестве сахароснижающего средства в 2009 г. В России препарат был зарегистрирован в 2010 г.

Для изучения саксаглиптина было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства саксаглиптина.

В дорегистрационный и регистрационный периоды было проведено 24 клинико-фармакологических исследования, в которых приняли участие 673 человека, из них – 620 получали саксаглиптин. Большинство участников (583/673) этих исследований были здоровыми добровольцами, также в исследования включали пациентов с сахарным диабетом. Регистрационные исследования эффективности и безопасности саксаглиптина (Онглиза®) были проведены у пациентов сахарным диабетом 2 типа. Эффективность и безопасность саксаглиптина как в форме монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами (метформином, тиазолидиндионами, препаратами сульфонилмочевины, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2 – sodium/glucose cotransporter-2)) подтверждена результатами более 30 клинических исследований, большая часть из которых была проведена в пострегистрационный период.

После перорального введения препарат быстро всасывается (значение медианы Tmax – менее 2 часов), при приеме натощак – значение Tmax обычно составляет 0,5-0,75 часа. У человека и лабораторных животных главный путь метаболизма саксаглиптина – это моногидроксилирование исходного соединения при участии ферментов семейства цитохрома Р450 CYP3A4/5 с образованием основного фармакологически активного метаболита 5-гидрокси-саксаглиптина или BMS-510849. Минорные метаболиты образуются путем гидроксилирования по другим позициям, а также за счет глюкуронирования или сульфатирования исходного соединения. Саксаглиптин и его активный метаболит BMS-510849 практически не связываются с белками плазмы. Свободная фракция саксаглиптина и BMS-510849 составляет около 100%.

Исследование баланса масс показало, что через 24 часа после перорального приема [14C]-саксаглиптина 71,4% общей радиоактивности было выведено с мочой, а 13,9% – с фекалиями. Почечный клиренс саксаглиптина (230 мл/мин) был приблизительно в 2 раза выше, чем клиренс креатинина и клиренс BMS-5108 (100 мл/мин), что свидетельствует об активной почечной секреции нетрансформированного препарата. Согласно данным ранних исследований при пероральном приеме стандартной дозы 5 мг средний период полувыведения для саксаглиптина и BMS-5108 составил, соответственно, 2,5 и 3,1 часа, с последующим моно-экспоненциальным снижением Cmax. Относительно недавнее усовершенствование биоаналитических методов позволило уточнить фармакокинентические параметры саксаглиптина и BMS-5108. В частности, было установлено, что фаза их элиминации состоит из двух частей, а период полувыведения препарата и его метаболита составляет, соответственно, 6,7 и 8,1 часа. Возраст, пол, расовая принадлежность оказывали минимальное влияние на фармакокинетические показатели саксаглиптина и BMS-510849. Повторный прием стандартных доз препарата не сопровождался его накоплением в различных тканях и органах.

Для определения безопасности, эффективности и оценки влияния саксаглиптина на гликемический контроль с целью последующей регистрации препарата, было проведено 6 двойных слепых контролируемых клинических исследования. В исследования были рандомизированы в общей сложности 4148 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, включая 3021 пациента, получавших саксаглиптин. Первичной конечной точкой всех исследований эффективности саксаглиптина в качестве монотерапии и в комбинациях с другими гипогликемическими препаратами было снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) через 24 недели после начала приема препарата (или ранее/позже, если исследование данного показателя в точке «24 недели» не проводили). В качестве вторичных конечных точек в большинстве исследований использовались уровень глюкозы в плазме натощак (ГПН) и постпрандиальная гликемия (ППГ).

Лечение саксаглиптином в дозе 5 мг один раз в день приводило к клинически и статистически значимым улучшениям показателей гликированного гемоглобина (HbA1c), ГПН и ППГ по сравнению с плацебо при монотерапии, в комбинации с метформином (в качестве начальной или дополнительной терапии), в сочетании с сульфонилмочевиной и в сочетании с тиазолидиндионом. Не было выявлено изменений массы тела, связанных с саксаглиптином. Снижение уровня HbA1c наблюдалось в разных подгруппах, включая пол, возраст, расу и исходный индекс массы тела (ИМТ), а более высокий исходный уровень HbA1c был связан с более значительным скорректированным средним изменением по сравнению с исходным уровнем при приеме саксаглиптина.

Анализ данных клинических исследований саксаглиптина показал, что нежелательные явления, зарегистрированные у более 5 % всех пациентов, получавших саксаглиптин в дозах 2,5 и 5 мг, включали головную боль, назофарингиты, инфекции верхних дыхательных путей и мочевыводящих путей. В общей сложности было зафиксировано 127 случаев развития гипогликемии (в основном у пациентов, принимавших саксаглиптин в комбинации с глибенкламидом), однако только 11 из них были признаны подтвержденными. Развитие серьезных нежелательных явлений было задокументировано во всех клинических исследованиях, только 4 из них имели связь с приемом саксаглиптина. Прием саксаглиптина не оказывал существенного влияния на изменение веса пациентов.

Прекращение терапии из-за побочных реакций произошло у 2,2%, 3,3% и 1,8% пациентов, получавших саксаглиптин 2,5 мг, 5 мг и плацебо соответственно. Наиболее частые побочные реакции (отмеченные как минимум у 2 пациентов, получавших саксаглиптин 2,5 мг, или по крайней мере у 2 пациентов, получавших саксаглиптин 5 мг), связанные с преждевременным прекращением терапии, включали лимфопению (0,1% и 0,5% против 0% соответственно), сыпь (0,2% и 0,3% по сравнению с 0,3%), повышение уровня креатинина в крови (0,3% и 0% по сравнению с 0%) и повышение уровня креатинфосфокиназы в крови (0,1% и 0,2% по сравнению с 0%).

Анализ данных исследований саксаглиптина показал, что нежелательные явления, зарегистрированные у более 5% всех пациентов, получавших саксаглиптин в дозах 2,5 и 5 мг, включали головную боль, назофарингиты, инфекции верхних дыхательных путей и мочеполового тракта.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что саксаглиптин имеет хорошо изученный профиль безопасности и обладает высокой эффективностью в качестве ингибитора ДПП-4, а также успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата.

Р-САКСАГЛИПТИН (внутреннее название – DT-SXG) - воспроизведенный препарат саксаглиптина, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату саксаглиптина Онглиза® (владелец РУ - АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания). Для доказательства эквивалентности препарата DT-SXG были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Онглиза® (АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания) в дозировке 5 мг (в трех модельных средах с рН 1,2; 4,5, 6,8, а также в среде по НД (0,1 М раствор хлороводородной кислоты). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-SXG эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Онглиза®, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата саксаглиптина позволит снизить цену современной терапии сахарного диабета 2 типа и повысить её доступность.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

(1S,3S5S)-2-[(2S)-2-Амино-2-(3-гидрокси-1-адамантил)ацетил]-2-азабицикло[3.1.0] гексан-3-карбонитрил (в виде моногидрата)

## 1.2. Международное непатентованное название

Саксаглиптин.

## 1.3. Торговое название

Торговое название – Р-САКСАГЛИПТИН

Внутреннее название - DT-SXG.

Код продукта - A10890.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - саксаглиптин.

## 1.5. Фармакологическая группа

Средства для лечения сахарного диабета. Гипогликемические препараты, за исключением инсулинов. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

## 1.6. Код по АТХ

A10BH03

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) — нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [1–3].

СД 2 является заболеванием со сложным многофакторным патогенезом. Основными патогенетическими механизмами считаются нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность, однако количество новых дефектов, вызывающих хроническую гипергликемию при СД 2, постоянно увеличивается [4]:

* Нарушение секреции инсулина;
* Инсулинорезистентность (наибольшее значение имеет инсулинорезистентность мышц, печени, жировой ткань);
* Сниженный инкретиновый эффект (инкретины — гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина, наибольшее значение имеют глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид);
* Нарушение секреции глюкагона - гормона, синтезируемого в α-клетках поджелудочной железы и противостоящего своими эффектами действию инсулина;
* Повышенная реабсорбция глюкозы в почках (вследствие повышенной активности натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа (НГЛТ-2), локализованных преимущественно в проксимальных отделах почечных канальцев).

В последние годы также обсуждается роль в патогенезе иммунной дисрегуляции/хронического воспаления, изменений микробиоты кишечника и других факторов [5].

Во всем мире происходит увеличение распространенности СД. По данным Международной Диабетической Федерации численность пациентов с СД в возрасте 20-79лет в мире на 1 января 2020 г. превысила 463 млн [6]. В Российской Федерации (РФ) по данным регистра больных СД на 01.01.2021 г. состояло на диспансерном учете 4,8 млн.человек (3,3% населения), из них 92% (4,43 млн.) – СД 2, 6% (265 тыс.) – СД 1 и 2% (99 тыс.) - другие типы СД, в том числе 9400 человек с гестационным СД [7].

Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что по обращаемости в рутинной клинической практике диагностируется лишь 54% СД 2 и у 46% пациентов СД выявляется только посредством активного скрининга [8]. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 9 млн. человек (около 6% населения).

СД 2 чаще развивается у лиц старше 40 лет с избыточной массой тела или ожирением (особенно абдоминальным его типом), но может развиваться и в более молодом возрасте, и у лиц с нормальной массой тела.

Особенностью заболевания является длительное бессимптомное течение. Выявление чаще всего происходит либо случайно, либо в ходе диспансерного обследования пациентов с заболеваниями, часто сочетающимися с СД 2: ожирение, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), подагра, поликистоз яичников. При отсутствии скрининга установление диагноза может отдаляться на 7-9 лет от начала заболевания.

**Факторы риска развития сахарного диабета 2 типа:**

* Возраст ≥ 45 лет;
* Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м2 для европеоидной расы (23 кг/м2 для азиатской популяции);
* Семейный анамнез СД (родители или сибсы с СД 2);
* Привычно низкая физическая активность;
* Нарушенная гликемия натощак (НГН) или нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) в анамнезе;
* Гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе;
* Артериальная гипертензия (≥ 140/90 мм рт. ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия);
* Холестерин ЛВП ≤ 0,9 ммоль/л и/или уровень триглицеридов ≥ 2,82 ммоль/л;
* Синдром поликистозных яичников;
* Наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Абдоминальное ожирение служит основным фактором риска СД 2 и во многом причиной наблюдаемой инсулинорезистентности. Однако клиническая манифестация СД 2 возникает тогда, когда к существующей инсулинорезистентности присоединяется дисфункция β-клеток. Аутоантитела к β-клетке при СД 2 отсутствуют. Инсулинорезистентность при СД 2 проявляется как в отношении эндогенного, так и экзогенного инсулина. Эндогенный инсулин, как правило, вырабатывается в нормальном или повышенном количестве. Обычно этого хватает для предотвращения диабетического кетоацидоза и пациенты с СД 2 не подвержены ему, за исключением случаев острых состояний, сопровождающихся повышенной потребностью в инсулине (острые воспалительные состояния, оперативные вмешательства, острый инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и др.). Для пациентов с СД 2 характерен хороший ответ на пероральные сахароснижающие препараты (ПССП).

Как правило, у пациентов с СД 2 наряду с избыточной массой тела (или ожирением) имеются различные проявления так называемого метаболического синдрома: АГ, атерогенная дислипидемия, гиперурикемия, микроальбуминурия, нарушение свертываемости крови.

У 20–30% пациентов первым проявлением СД 2 могут быть ИМ, инсульт, потеря зрения и другие осложнения.

Неблагоприятный прогноз у пациентов с СД 2 определяется развитием макро- и микрососудистых осложнений.

Основная причина смерти пациентов с СД 2 – это ССЗ, распространенность которых среди пациентов СД 2 в 2–4 раза превышает таковую среди лиц без СД [4].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

Лечение СД 2 включает в себя:

* питание;
* физическая активность;
* сахароснижающие препараты;
* самоконтроль гликемии;
* обучение принципам управления заболеванием;
* хирургическое лечение (метаболическая хирургия) при ожирении.

При лечении СД 2 необходимо придерживаться стратегии многофакторного воздействия и, помимо адекватного контроля углеводного обмена, стремиться достигать целевых показателей АД; липидного обмена; использовать препараты, влияющие на снижение сердечно-сосудистого риска; модифицировать образ жизни (включая физическую активность, снижение массы тела при необходимости, отказ от курения и др.).

Многофакторные вмешательства могут не только значительно снижать риск микрососудистых осложнений и сердечно-сосудистые риски, но и, возможно, приводить к значимому снижению смертности у пациентов с СД 2 [9].

Изменение образа жизни является основой терапии СД 2 и должно продолжаться на всем протяжении заболевания. Обучение принципам управления заболеванием и мотивация пациента должны начинаться незамедлительно и сопровождать лечение на всем его протяжении.

**Немедикаментозные методы лечения**

Рекомендации по питанию:

* Рекомендуется рассматривать питание как часть терапевтического плана у всех пациентов СД 2 при любом варианте медикаментозной сахароснижающей терапии для достижения метаболических целей.
* Рекомендуется ограничение калорийности рациона всем пациентам СД 2 с избыточной массой тела/ожирением с целью умеренного снижения массы тела.
* Не рекомендуется определение процентного соотношения калорий из белков, жиров и углеводов у пациентов с СД 2 ввиду отсутствия значимых преимуществ для снижения массы тела и улучшения гликемического контроля.
* Рекомендуется максимальное ограничение жиров (прежде всего животного происхождения) и сахаров; умеренное (в размере половины привычной порции) –продуктов, состоящих преимущественно из сложных углеводов (крахмалов) и белков; неограниченное потребление – продуктов с минимальной калорийностью (в основном богатых водой и клетчаткой овощей) пациентам с СД 2 для снижения массы тела.

**Медикаментозная терапия**

Индивидуальный подход к каждому пациенту с СД 2 является приоритетным при выборе тактики лечения.

Изменение образа жизни (рациональное питание и повышение физической активности) и обучение принципам управления заболеванием являются неотъемлемой частью лечения и должны проводиться на всем протяжении заболевания.

Медикаментозная терапия СД типа 2 в первую очередь подразумевает прием ПССП. Метформин является основным препаратом для инициации медикаментозной терапии СД типа 2. Метформин следует использовать в составе сахароснижающей терапии на всем протяжении лечения при условии переносимости препарата и отсутствии противопоказаний. Основные сахароснижающие препараты и их механизм действия представлены в таблице ниже.

**Таблица 1-1.** Группы сахароснижающих препаратов и механизм их действия.

| **АТХ-классификация** | **Механизм действия** |
| --- | --- |
| Производные  сульфонилмочевины  (ПСМ) | Стимуляция секреции инсулина |
| Прочие гипогликемические препараты (репаглинид) | Стимуляция секреции инсулина |
| Бигуаниды (метформин) (Мет) | Снижение продукции глюкозы печенью  Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани |
| Тиазолидиндионы (ТЗД) | Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани  Снижение продукции глюкозы печенью |
| Альфа-глюкозидазы ингибиторы | Замедление всасывания углеводов в кишечнике |
| Прочие гипогликемические  препараты (эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид, семаглутид) | Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина  Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью  Замедление опорожнения желудка  Уменьшение потребления пищи  Снижение массы тела |
| Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин, линаглиптин, гемиглиптин, гозоглиптин, эвоглиптин) | Глюкозозависимая стимуляция секреции  инсулина  Глюкозозависимое подавление секреции  глюкагона  Снижение продукции глюкозы печенью  Не вызывают замедления опорожнения желудка  Нейтральное действие на массу тела |
| Прочие гипогликемические препараты (дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, ипраглифлозин, эртуглифлозин) | Снижение реабсорбции глюкозы в почках  Снижение массы тела  Инсулиннезависимый механизм действия |

Среди приведенных в Таблице 1-1 групп сахаропонижающих препаратов отдельно следует выделить группу ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), так называемых глиптинов. Лекарственные препараты этой группы не вызывают нежелательных эффектов, характерных для других сахароснижающих препаратов (например, замедление опорожнения желудка, снижение массы тела), не имеют ограничений по применению при наличии большинства сопутствующих заболеваний, а также могут применяться как в виде монотерапии на ранних стадиях СД типа 2, так и в комбинации с любым сахароснижающими лекарственными средствами на более поздних стадиях. Препараты этой группы были одобрены американским регулятором (FDA), Европейским агентством лекарственных средств, а также зарегистрированы в РФ: ситаглиптин под торговым наименованием Янувия® в 2007 г., вилдаглиптин под торговым наименованием Галвус® в 2008 г., саксаглиптин под торговым наименованием Онглиза® в 2010 г., алоглиптин под торговым наименованием Випидия® в 2014 г., линаглиптин под торговым наименованием Тражента® в 2012 г., гемиглиптин под торговым наименованием Земигло® в 2018 г., гозоглиптин под торговым наименованием Сатерекс® в 2016 г., эвоглиптин под торговым наименованием Эводин® в 2019 г. [10-17].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

ДПП-4 является мембранным ферментом, гидролизирующим пептидную связь, образуемую пролином с C-конца. Этот фермент присутствует на поверхности большинства клеток организма и участвует в метаболизме глюкозы, обеспечивая деградацию ряда инкретинов. Гормоны семейства инкретинов, в том числе глюкагон-подобныйпептид-1 (ГПП-1) и глюкозо-зависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), секретируются в кишечнике на протяжении дня, а их уровень повышается в ответ на прием пищи. При нормальной или повышенной концентрации глюкозы в крови гормоны семейства инкретинов способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции бета-клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассоциированных с циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ)

Саксаглиптин является мощным ингибитором ДПП-4, примерно в 10 раз сильнее, чем вилдаглиптин, и ситаглиптин (значения средней константы ингибирования [Ki] составляют 1,3, 13 и 18 нМ, соответственно). Также, саксаглиптин обладает 75-кратной селективностью к ДПП-4 по сравнению с ДПП-8 и ДПП-9 [18]. Несмотря на то что основной метаболит саксаглиптина в организме человека, 5-гидроксисаксаглиптин, в два раза менее эффективен, чем саксаглиптин (средняя Ki 2,6 нМ), он примерно в пять раз более эффективен, чем ситаглиптин и вилдаглиптин. Селективность 5-гидроксисаксаглиптина в отношении ДПП-4 по сравнению с ДПП-8 и ДПП-9 примерно в 160 раз выше, чем у саксаглиптин. Как саксаглиптин, так и его метаболит медленно связываются с ДПП-4 *in vitro* при температуре 37°С, период полураспада для значений диссоциации 50 и 23 мин, соответственно, по сравнению с не более, чем 3,5 мин для вилдаглиптина и ситаглиптина [18].

В России препарат зарегистрирован и используется с 2010 г. В июле 2009 года саксаглиптин был одобрен FDA, как препарат, применяющийся для лечения сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов. В 2009 г. саксаглиптин получил одобрение Европейского Медицинского Агентства (ЕМА).

Саксаглиптин имеет хороший профиль безопасности и переносимости. К настоящему моменту доступны данные о безопасности саксаглиптина, полученные в ходе клинических исследований саксаглиптина как при монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, а также в ходе пострегистрационного наблюдения у более чем 17000 пациентов. Анализ данных исследований II-III фаз клинических исследований саксаглиптина показал, что нежелательные явления, зарегистрированные у более 5% всех пациентов, получавших саксаглиптин в дозах 2,5 и 5 мг, включали головную боль, назофарингиты, инфекции верхних дыхательных путей и мочеполового тракта. Прекращение терапии из-за побочных реакций произошло у 2,2%, 3,3% и 1,8% пациентов, получавших саксаглиптин 2,5 мг, 5 мг и плацебо соответственно. Наиболее частые побочные реакции (отмеченные как минимум у 2 пациентов, получавших саксаглиптин 2,5 мг, или по крайней мере у 2 пациентов, получавших саксаглиптин 5 мг), связанные с преждевременным прекращением терапии, включали лимфопению (0,1% и 0,5% против 0% соответственно), сыпь (0,2% и 0,3% по сравнению с 0,3%), повышение уровня креатинина в крови (0,3% и 0% по сравнению с 0%) и повышение уровня креатинфосфокиназы в крови (0,1% и 0,2% по сравнению с 0%). Среди побочных реакций, выявленных в ходе пострегистрационного наблюдения следует отметить реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек и эксфолиативные поражения кожи, острый панкреатит и тяжелая и инвалидизирующую артралгию.

DT-SXG (Р-САКСАГЛИПТИН), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг – воспроизведенный препарат саксаглиптина, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату саксаглиптина Онглиза® (владелец РУ - АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания). Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT-LPТ в сравнении с референтным препаратом Онглиза®, продемонстрировали эквивалентную кинетику растворения препаратов, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственного препарата DT-SXG, с референтным препаратом Онглиза®.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата саксаглиптина позволит снизить цену современной терапии сахарного диабета 2 типа и повысить её доступность.

## Ожидаемые показания к применению

Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве:

* Монотерапии;
* Стартовой комбинированной терапии с метформином;
* Комбинированная терапия с метформином, тиазолидиндионами, производными сульфонилмочевины, метформином и ингибиторами натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа, метформином и производными сульфонилмочевины, инсулином (в том числе в комбинации с метформином) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии.

## Список литературы

1. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. // Report of a WHO/IDF consultation. Geneva, 2006.
2. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, // Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, 1999.
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск. Сахарный диабет; 22.
4. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. // МИА, 2016.
5. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β-Cell–Centric Classification Schema. // Diabetes Care 2016; 39: 179–186.
6. International Diabetes Federation. // IDF Diabetes Atlas. 9th ed. 2019.
7. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. // Сахарный диабет; 24.
8. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). // Сахарный диабет 2016; 19: 104–112.
9. GadeP, OellgaardJ, CarstensenB, etal. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. // Diabetologia 2016; 59: 2298–2307.
10. Инструкция по медицинскому применению препарата ситаглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=6eb45497-536a-458d-a3a3-fe7e0941b3ca&t=
11. Инструкция по медицинскому применению препарата вилдаглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=7207244e-af37-45ff-80b9-134ad58664ec&t=
12. Инструкция по медицинскому применению препарата саксаглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=8d47f197-977b-433a-8edb-fb219a86b98c&t=
13. Инструкция по медицинскому применению препарата алоглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=ce8b4ecf-3d62-4d31-a9c1-803407f2e4d7&t=
14. Инструкция по медицинскому применению препарата линаглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=30862aab-6e75-4471-b4e1-369eeef84075&t=
15. Инструкция по медицинскому применению препарата гемиглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=9fa0a24d-3982-42d1-891f-ef5616992fbd&t=
16. Инструкция по медицинскому применению препарата гозоглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=e65ae8dc-18fd-4155-9e3b-bea53a0b2eb2&t=
17. Инструкция по медицинскому применению препарата эвоглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=6c9be7e5-6693-4b07-9f31-0175437b053e&t=
18. Boulton D. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Saxagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2016;56(1):11-24. doi:10.1007/s40262-016-0421-4

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

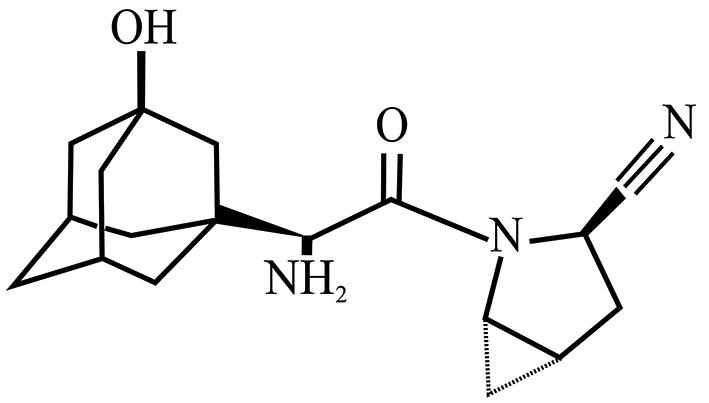
## 2.1 Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1 Химическая формула

C18H25N3O2

### 2.1.2 Структурная формула

**Рисунок 2-1.** Структурная формула саксаглиптина.



**2.5. Молекулярная масса:**

333,432 г/моль.

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Саксаглиптин растворим в воде и очень хорошо растворимо при низком pH, при этом отмечается минимальная растворимость 17,6 мг/мл в диапазоне рН от 1,2 до 8,7. Значение pKa саксаглиптина было равно 7,3. Коэффициент распределения октанол/вода (Do/w) при pH 7,0 составляет 0,607.

Саксаглиптин имеет вид от белого до почти белого, негигроскопичного кристаллического порошка, существующего в виде стабильного моногидрата. На сегодняшний день известна только одна полиморфная форма саксаглиптина (моногидрат свободного основания).

## 2.2 Лекарственная форма

### 2.2.1 Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2.2.2 Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-SXG (Р-САКСАГЛИПТИН) планируется выпускать в единственной дозировке – 5 мг.

Таблетки круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, почти белого цвета. Ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

### 2.2.3 Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы препарата DT-SXG, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг.

|  |  |
| --- | --- |
| **Компонент** | **Содержание, мг** |
| *Действующее вещество:* |  |
| Саксаглиптина гидрохлорид | 5,58 мг |
| в пересчете на саксаглиптин | 5,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |
| Лактозы моногидрат | 99,00 мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая тип 102 | 90,00 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 10,00 мг |
| Магния стеарат | 1,00 мг |
| **Масса таблетки без оболочки** | **205,58 мг** |
| Пленочная оболочка: [поливиниловый спирт – 52,26 %; тальк – 30,00 %, макрогол 3350\* – 14,74 %; полисорбат 80 – 3,00 %] | 33,00 мг |
| Хлороводородная кислота\*\* | До рН 1,7-2,3 |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой** | **238,58 мг** |
| **Примечание:**  \*макрогол с молекулярной массой 3350  \*\*используется 1М хлороводородная кислота, полученная из хлороводородной кислоты и воды Р | |

Препарат DT-SXG, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу вспомогательных веществ референтному препарату Онглиза® (АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания) (табл. 2-2).

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-SXG (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Онглиза® (АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания) в дозировке 5 мг.

| **Компонент** | **DT-SXG** | **Онглиза®** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* |  |  |
| Саксаглиптина гидрохлорид | 5,58 мг | 5,58 мг |
| в пересчете на саксаглиптин | 5,00 мг | 5,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |  |
| Лактозы моногидрат | 99,00 мг | 99,00 мг1 |
| Целлюлоза микрокристаллическая3 | 90,00 мг | 90,00 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 10,00 мг | 10,00 мг |
| Магния стеарат | 1,00 мг | 1,00 мг2 |
| **Масса таблетки без оболочки** | **205,58 мг** | **205,58 мг** |
| Пленочная оболочка4 | 33,00 мг | 26,00 мг + 7,00 мг |
| 1 М раствор хлористоводородной кислоты5 | До рН 1,7-2,3 | Необходимое количество |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой** | **238,58 мг** | **239,00 мг** |
| **Примечание:**  1 Количество лактозы может варьировать в зависимости от используемого количества магния стеарата.  2 Количество магния стеарата может варьировать в пределах 0,5-2 мг. Оптимальное количество 1 мг.  3 В составе препарата DT-SXG используется целлюлоза микрокристаллическая тип 102.  4 Состав пленочной оболочки препарата DT-SXG: Пленочная оболочка: [поливиниловый спирт – 52,26 %; тальк – 30,00 %, макрогол 3350 – 14,74 %; полисорбат 80 – 3,00 %], используется макрогол с молекулярной массой 3350.  Состав пленочной оболочки препарата Онглиза®: Опадрай II белый [поливиниловый спирт - 40%; титана диоксид – 24,25%, макрогол/ПЭГ 3350) – 20,2 %; тальк – 14,8 %] – 26,00 мг;  Опадрай II розовый [поливиниловый спирт – 40%, титана диоксид – 24,25%, макрогол/ПЭГ 3350) – 20,2, тальк – 14,8%, краситель железа оксид красный – 0,75%(Е 172)] – 7,00 мг.  5 При производстве препарата DT-SXG используется 1М хлороводородная кислота, полученная из хлороводородной кислоты и воды Р.  При производстве препарата Онглиза® в случае необходимости для доведения pH может использоваться 1М натрия гидроксид. | | |

Для доказательства эквивалентности препарата DT-SXG были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Онглиза® (АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания) в дозировке 5 мг. Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 50 об/мин, температуре 37 ± 0,5 оС и объеме среды – 900 мл.

Для испытания использовали три среды растворения: 0,1 М раствор хлороводородной кислоты (среда по НД), ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Анализ проб в точках 5, 10, 15, 20, 30, 45 мин выполняли методом ВЭЖК.

В результате исследований как исследуемого, так и референтного препарата, во всех средах растворения наблюдалось высвобождение более 85 % действующего вещества в течение 15 минут, что позволило считать кинетику растворения эквивалентной без математической оценки (в соответствии с требованиями Методических указаний Минздравсоцразвития «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» и с «Руководством по экспертизе лекарственных средств»). Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 2-3 и на рисунках 2-2 – 2-4.

**Таблица 2-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-SXG, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 5 мг, в сравнении с препаратом Онглиза®, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 5 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время. мин** | **Количество высвободившегося действующего вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **DT-SXG**  **(серия 010922)** | **Онглиза®**  **(серия RP278)** |
| 0,1 М раствор хлороводородной кислоты | 5 | 96,9 | 88,2 |
| 10 | 100,3 | 97,3 |
| 15 | 102,2 | 100,1 |
| 20 | 102,2 | 102,1 |
| 30 | 102,7 | 102,6 |
| 45 | 103,1 | 103,0 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***Эквивалентно без математической обработки*** | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 5 | 94,7 | 91,0 |
| 10 | 100,9 | 98,7 |
| 15 | 102,3 | 100,7 |
| 20 | 103,2 | 101,9 |
| 30 | 103,9 | 103,0 |
| 45 | 104,2 | 103,3 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***Эквивалентно без математической обработки*** | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 5 | 87,1 | 88,3 |
| 10 | 101,4 | 101,8 |
| 15 | 103,5 | 103,2 |
| 20 | 104,1 | 104,0 |
| 30 | 104,6 | 104,5 |
| 45 | 104,6 | 104,7 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***Эквивалентно без математической обработки*** | |

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-SXG и Онглиза® в дозировке 5 мг в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты.

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-SXG и Онглиза® в дозировке 5 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-SXG и Онглиза® в дозировке 5 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

### 2.2.4 Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена) с контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку, 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона коробочного.

Пачки помещают в групповую упаковку.

## 2.3 Правила хранения и обращения

### 2.3.1 Условия хранения и транспортировки

При температуре не выше 25°С.

### 2.3.2 Срок годности

2 года.

### 2.3.3 Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

### Список литературы

1. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата «Р-САКСАГЛИПТИН, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг» производства АО «Р Фарм», Россия и препарата «Онглиза, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг» производства АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП, США/«АстраЗенека ЮК Лимитед», Великобритания, от 07 октября 2022 г.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Так как препарат DT-SXG (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат саксаглиптина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату саксаглиптина Онглиза® (владелец РУ - АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-SXG были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата саксаглиптина. Поскольку лекарственный препарат DT-SXG является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Программа фармакологических исследований саксаглиптина включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики, фармакологической безопасности и фармакокинетических взаимодействий.

Саксаглиптин является мощным селективным ингибитором дипептидилпептидазы-4. Этот фермент селективно отщепляет дипептиды от N-конца олигопептидов с пролином или аланином в предпоследней позиции. Дипептидилпептидаза-4 инактивирует глюкагоноподобный пептид-1, основной инсулинотропный гормон. Таким образом, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, в том числе и саксаглиптин, повышают уровень глюкагоноподобного пептида-1 и потенцируют его биологические эффекты, усиливая постпрандиальную секрецию инсулина.

При пероральном приеме саксаглиптин хорошо всасывался у всех видов лабораторных животных (мышей, крыс, собак и макак). Время достижения максимальной концентрации в плазме крови варьировало от 0,5 до 2 часов. Показатель биодоступности препарата у разных видов лабораторных животных был равен 51-76 %. Период полувыведения саксаглиптина составлял от 2 до 4 часов. У лабораторных животных не было выявлено накопления препарата и его активного метаболита при многократном приеме. Саксаглиптин метаболизируется ферментами комплекса цитохрома Р450, в частности CYP3A4/5, и выводится с мочой и калом. Основной метаболит саксаглиптина у мышей, крыс, собак и макак, 5-гидрокси-саксаглиптин (BMS-510849) так же, как исходное соединение ингибирует дипептидилпептидазу-4 по механизму “медленного связывания”. Однако его активность приблизительно в 2-3 раза ниже.

Токсикологические исследования не выявили нежелательных эффектов при приеме саксаглиптина в дозах, сравнимых с терапевтическими. Среди клинически значимых неблагоприятных воздействий следует отметить изъязвление кожных покровов у собак и макак при приеме высоких доз препарата. Результаты исследований влияния саксаглиптина на сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему и дыхательную систему не предполагают рисков для человека при применении клинических доз. По результатам исследований токсичности при однократном введении саксаглиптин следует рассматривать как малотоксичное вещество. Саксаглиптин в дозах до 2000 мг/кг не вызывал нежелательных явлений у крыс и мышей. У макак максимальная безопасная доза препарата составляла 25 мг/кг. У грызунов саксаглиптин в дозе 4000 мг/кг приводил к транзиторному замедлению прибавки в весе и снижению активности и/или к смертельному исходу. В исследованиях при многократном введении у грызунов отмечались следующие проявления токсичности: анемия, тромбоцитопения, спленомегалия и пульмонарный гистиоцитоз, а у собак основной мишенью действия препарата был желудочно-кишечный тракт. Результаты специальных исследований показали, что перечисленные эффекты были связаны с торможением активности ДПП-8 и/или ДПП-9 после приема саксаглиптина. При этом соотношение экспозиций к экспозициям, наблюдаемым у человека при приеме в терапевтической дозе, в среднем составляло более 480.

У саксаглиптина не было выявлено генотоксичности в серии стандартных исследований и канцерогенности в 2-х летних исследованиях на мышах и крысах. Саксаглиптин, при применении наивысших доз, оказывал влияние фертильность самок и самцов крыс. В исследованиях на крысах и кроликах не было выявлено тератогенного действия. Саксаглиптин и его основной метаболит BMS-510849 легко преодолевали трансплацентарный барьер. Кроме того, препарат в значительном количестве проникал в молоко подопытных животных. Прием высоких доз саксаглиптина беременными и кормящими самками крыс и кроликов вызывал задержку роста эмбрионов и детенышей, но не оказывал влияния на постнатальную выживаемость, репродуктивную функцию и другие параметры развития потомства. Саксаглиптин не оказывает местного раздражающего действия на кожу или глаза, однако является потенциальным кожным сенсибилизатором.

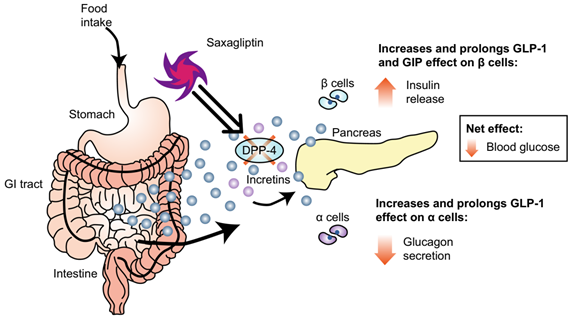
## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Саксаглиптин – это мощный селективный обратимый конкурентный ингибитор дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) прием саксаглиптина приводит к подавлению активности фермента ДПП-4 в течение 24 ч. После приема глюкозы внутрь ингибирование ДПП-4 приводит к 2-3 кратному увеличению концентрации глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), уменьшению концентрации глюкагона и усилению глюкозозависимой ответной реакции бета-клеток, что приводит к повышению концентрации инсулина и С-пептида. Высвобождение инсулина бета-клетками поджелудочной железы и снижение высвобождения глюкагона из панкреатических альфаклеток приводит к снижению гликемии натощак и постпрандиальной гликемии [1, 2].

Саксаглиптин примерно в 10 раз мощнее, чем вилдаглиптин, и ситаглиптин (значения средней константы ингибирования [Ki] составляют 1,3, 13 и 18 нМ, соответственно) в отношении ингибирования ДПП-4. Также, саксаглиптин обладает с 75-кратной селективностью к ДПП-4 по сравнению с ДПП-8 и ДПП-9. Несмотря на то что основной метаболит саксаглиптина в организме человека, 5-гидроксисаксаглиптин, в два раза менее эффективен, чем саксаглиптин (средняя Ki 2,6 нМ), он примерно в пять раз более эффективен, чем ситаглиптин и вилдаглиптин. Селективность 5-гидроксисаксаглиптина в отношении ДПП-4 по сравнению с ДПП-8 и ДПП-9 примерно в 160 раз выше, чем у саксаглиптин. Как саксаглиптин, так и его метаболит медленно связываются с ДПП-4 *in vitro* при температуре 37°С, период полураспада для значений диссоциации 50 и 23 мин, соответственно, по сравнению с не более, чем 3,5 мин для вилдаглиптина и ситаглиптина [3]. Механизм действия саксаглиптина представлен на рисунке ниже.

**Рисунок 3-1.** Механизм действия саксаглиптина [3].



**3.1.2.** **Первичная фармакодинамика**

**Фармакодинамика *in vitro***

Исследования, проведенные *in vitro* с использованием клонированных ферментов (ДПП4, ДПП8, ДПП9) лабораторных животных (мышей, крыс, яванских макак и макак-резус), показали, что саксаглиптин является эффективным ингибитором ДПП4. Как видно из данных, приведенных в [Таблице 3-1](#_Таблица_1._Эффект), у яванских макак саксаглиптин был соответственно в 6 и 14 раз эффективнее, чем вилдаглиптин и ситаглиптин (средние значения константы ингибирования [Ki] составили 1,1 нМ, 6,8 нМ и 15,6 нМ, соответственно) [4]. Селективность саксаглиптина в отношении ДПП-4 была в 350 и 55 раз выше, чем в отношении ДПП-8 и ДПП-9, соответственно [4]. Кинетические исследования взаимодействия саксаглиптина с ДПП-4 показали, что процесс ингибирования активности фермента состоит из двух этапов. Сначала происходит медленное формирование обратимых ковалентных связей между ингибитором и активным центром фермента, затем – такая же медленная диссоциация комплекса фермент-ингибитор. В результате, устанавливается медленное равновесие между активной и инактивированной формами фермента [5].

**Таблица 3-1.** Эффект ингибиторов ДПП4 на активность клонированных ферментов ДПП4, ДПП8, ДПП9 яванских макак при 37 °С [4].

|  | **ДПП4, Ki (нМ)** | **ДПП8, Ki (нМ)** | **ДПП9, Ki (нМ)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Саксаглиптин | 1,1 ± 0,2 (14) | 390 ± 82 (6) | 61 ± 5 (6) |
| 5-гидрокси-саксаглиптин | 2,9 ± 1,1 (13)\*\* | 2061 ± 658 (6)\*\* | 323 ± 60 (6)\* |
| Вилдаглиптин | 6,8 ± 2,0 (14)\*\* | 3692 ± 917 (7)\*\* | 125 ± 39 (7)\*\* |
| Ситаглиптин | 15,6 ± 3,6 (14)\*\* | 21949 ± 17461 (6)\*\* | 65757 ± 7966 (6)\*\* |
| **Примечание:**  Данные представлены как среднее значение ± ошибка среднего (количество независимых экспериментов).  \* - p<0,05; \*\* - p<0,001, по сравнению с саксаглиптином. | | | |

Основной метаболит саксаглиптина у мышей, крыс, собак, обезьян и человека, 5-гидрокси-саксаглиптин (BMS-510849), так же ингибирует ДПП-4 по механизму «медленного связывания» [6]. Однако его активность приблизительно в 2-3 раза ниже, чем активность исходного соединения. Так, ингибирующий эффект BMS-510849 в отношении клонированной ДПП-4 яванских макак был в 2,6 раза ниже (Ki=2,9 нМ), чем эффект саксаглиптина. Но даже в этом случае ингибирующая активность 5-гидрокси-саксаглиптина в 2 и 5 раз превосходила активность вилдаглиптина и ситаглиптина, соответственно [4]. Селективность 5-гидрокси-саксаглиптина в отношении ДПП-4 была в 710 и 111 раз выше, чем в отношении ДПП-8 и ДПП-9, соответственно. Аналогичные результаты были получены для клонированных ферментов мышей, крыс   
свиней [4, 7, 8, 9].

Таким образом, саксаглиптин и его основной метаболит BMS-510849 эффективно, но обратимо, ингибировали активность ДПП-4 в экспериментах *in vitro* [4, 5, 6]. Оба соединения показали высокую селективность ингибирования ДПП-4 по сравнению с другими ферментами, включая других членов семейства ДПП, в том числе ДПП-8 и ДПП-9. Характерной особенностью и саксаглиптина, и BMS-510849 является продолжительное взаимодействие с активным центром ДПП-4, но не ДПП-8 и ДПП -9 [4, 5, 6].

**Фармакодинамика *in vivo***

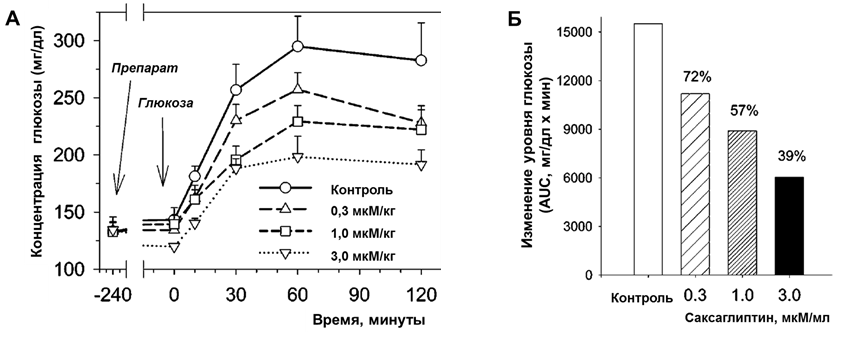
Исследования *ex vivo* образцов плазмы крови лабораторных животных (мышей, крыс, собак и яванских макак) показали, что при приеме *per os* саксаглиптин доза-зависимым образом ингибировал активность ДПП-4 10]. Так, через 7 часов после введения препарата крысам линии *Han-Wistar* в дозах 1 и 10 мг/кг уровень ингибирования активности фермента в плазме составил 70 и 90 %, соответственно, а через 24 часа после приема саксаглиптина  – 20 и 70 %, соответственно [10]. Снижение уровня глюкозы у крыс было обнаружено при концентрациях саксаглиптина в плазме ≥200 нМ (63 нг/мл) [7]. Максимальный эффект был получен при использовании препарата в дозах   
0,4-1,3 мг/кг [6]. У здоровых крыс саксаглиптин вызывал повышение концентрации активного ГПП-1 в кровотоке (максимальный эффект был отмечен при использовании препарата в дозе 1 мг/кг) [6]. Саксаглиптин в дозе 1 мг/кг, введенный за 45 минут до нагрузки глюкозой, на 50 % снижал подъем сахара крови у мышей линии *C57BL/6J*. Эффект препарата полностью пропадал, если нагрузку глюкозой осуществляли через 16 часов после его введения. При введении саксаглиптина в дозе 10 мг/кг снижение уровня сахара можно было выявить и через 16 часов после приема препарата [10].

Пероральный прием саксаглиптина ингибировал активность ДПП-4 в плазме, повышал уровень активного ГПП-1 и инсулина, а также увеличивал эффективность клиренса глюкозы у крыс и мышей с ожирением, инсулинорезистентностью и/или сахарным диабетом [7]. У крыс линии *Zuckerfa/fa*(с ожирением и инсулинорезистентностью) максимальное торможение подъема сахара крови саксаглиптином было отмечено при ингибировании активности ДПП-4 на ~60 % на фоне введения глюкозы в дозе 2 г/кг через 30 минут после приема препарата. Дальнейшее подавление активности фермента не повышало эффективность клиренса глюкозы [11]. Однократный прием *per os* саксаглиптина (0,3-3,0 мкМ/кг) доза-зависимым образом (на ~30% ̶ 60%) снижал уровень сахара в крови крыс линии *Zuckerfa/fa*после нагрузки глюкозой, проведенной через 4 часа после приема препарата ([Рисунок 3-2](#_Рисунок_2._Клиренс)). Сходным образом, на фоне однократного приема саксаглиптина (1,0-10,0 мкМ/кг) у мышей с ожирением (линия *ob/ob*) было отмечено доза-зависимое снижение уровня сахара в крови после нагрузки глюкозой, проведенной через час после введения препарата ([Рисунок 3-3](#_Рисунок_3._Динамика)). Падению уровня глюкозы в крови подопытных животных предшествовал подъем концентрации инсулина, наблюдавшийся через 15 минут после глюкозной нагрузки [11]. Следует отметить, что препарат оказывал более выраженный эффект на клиренс глюкозы у грызунов с диабетом, чем у здоровых животных [7].

У обезьян максимальное ингибирование активности ДПП-4 в плазме крови было отмечено при дозах саксаглиптина ≥0,1 мг/кг. Ингибирующий эффект препарата сохранялся до 8 часов (AUC0–24h 0,017 мкг\*ч/мл – саксаглиптин, 0,12 мкг\*ч/мл – BMS-510849 (активный метаболит), что почти в 1,7 – 4,3 раза ниже соответствующих параметров у людей при приеме стандартной дозы 5 мг/день) [7].

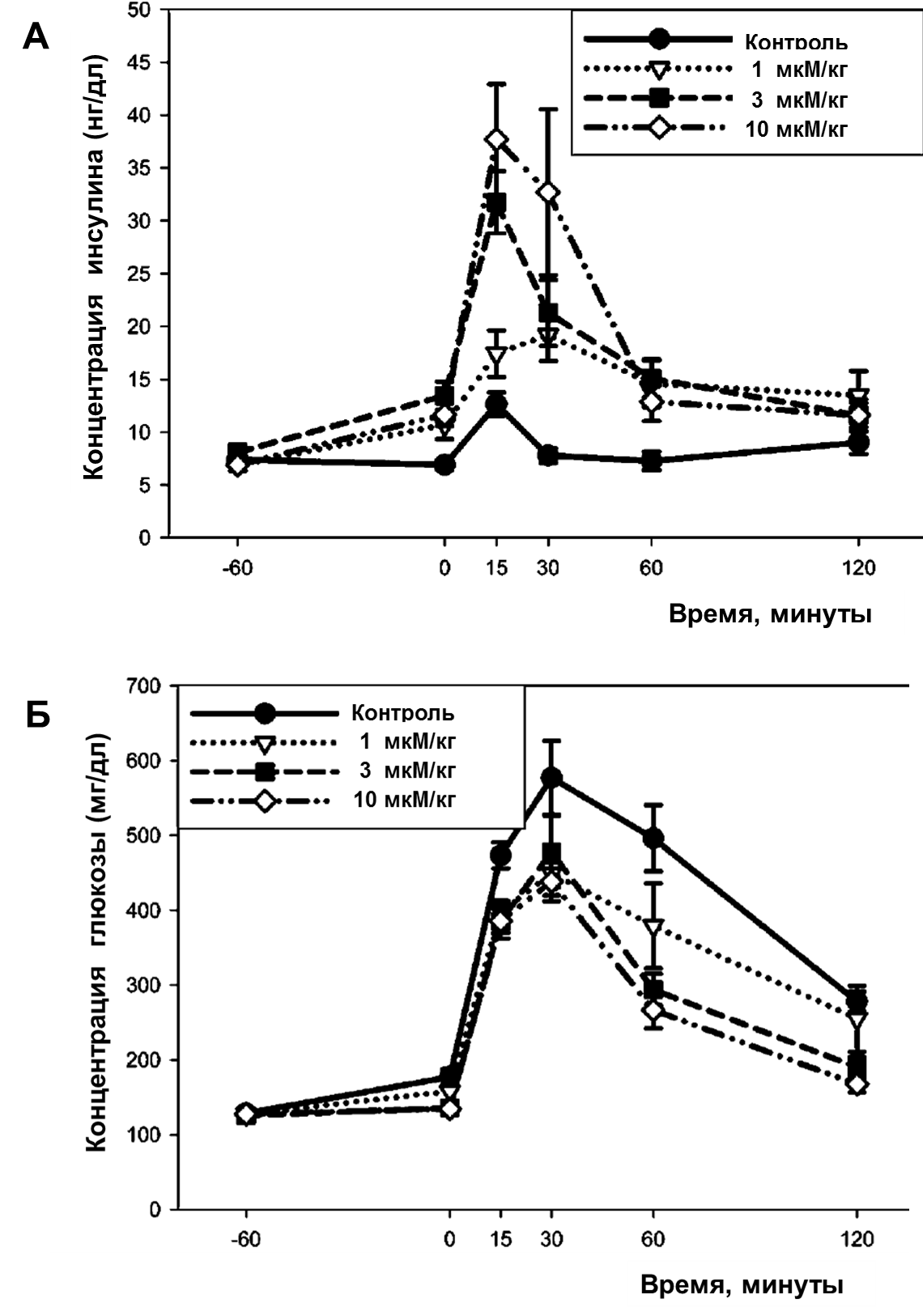
Длительные исследования с использованием крысиной модели сахарного диабета показали, что после 14 дней приема саксаглиптин (4 мг/кг/сутки) на 17 % снижал уровень глюкозы в плазме натощак [7]. В то же время при более длительном приеме препарата (в течение 35 дней) разницы в показателях углеводного обмена между группой контроля и группой, принимавшей саксаглиптин, обнаружено не было. Полученные результаты показывают, что эффективность саксаглиптина выше на ранних стадиях развития диабета. Подопытные животные с тяжелой формой диабета гораздо хуже отвечали на терапию [7].

**Рисунок 3-2.** Клиренс глюкозы у крыс линии *Zuckerfa/fa*на фоне приема саксаглиптина в разных дозах [11].



**Примечание:** нагрузка глюкозой проведена через 4 часа после приема препарата.

**Рисунок 3-3.** Динамика концентрация инсулина и уровня глюкозы в крови мышей линии *ob/ob* на фоне приема саксаглиптина [10].



**Примечание:** нагрузка глюкозой проведена через 1 час после приема препарата.

В экспериментах *in vivo* основной метаболит саксаглиптина BMS-510849 существенно уступал по эффективности исходному соединению за счет ограниченного объема распределения. Так, у крыс с сахарным диабетом BMS-510849 ограничивал подъем уровня глюкозы крови в 5-25 раз менее эффективно, чем исходный препарат [7].

**3.1.3.** **Вторичная фармакодинамика**

В экспериментах *in vitro* исследована потенциальная способность саксаглиптина и его основного метаболита BMS-510849 конкурировать за места связывания с радиолигандами 42 рецепторов и/или ионных каналов. Кроме того, был исследован потенциальный ингибирующий эффект этого препарата на активность 19 протеаз, не относящихся к семейству ДПП [7, 12]. Существенного влияния саксаглиптина и его метаболита на рецепторы, ионные каналы и ферменты обнаружено не было даже при использовании концентраций саксаглиптина более чем в 200 раз превышающих клиническое значение Cmax [7]. Саксаглиптин оказывал умеренный ингибирующий эффект на активность ДПП-8 и ДПП-9. Для клонированных ферментов яванских макак значения Ki были равны, соответственно, 390 и 61 нм (в 350 и 55 раз выше, чем значение Ki для ДПП-4; см. [Таблицу 3-1](#_Таблица_1._Эффект)) [4]. BMS-510849 также ингибировал активность ДПП-8 и ДПП-9. Значения Ki для клонированных ферментов яванских макак были равны, соответственно, 2061 и 323 нМ (см. [Таблицу 3-1](#_Таблица_1._Эффект)) [4]. Таким образом, BMS-510849 ингибировал активность ДПП-8 и ДПП-9 в 5 раз слабее, чем исходный препарат. Следует также отметить, что как саксаглиптин, так и BMS-510849 не ингибировали активность ДПП-8 и ДПП-9 по механизму «медленного связывания», который был обнаружен при взаимодействии этих соединений с ДПП-4 [7].

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* саксаглиптин и BMS-510849 оказывали выраженный ингибирующий эффект на активность ДПП-4, экспрессированной на поверхности Т лимфоцитов, но не вызывали нарушений активации Т-клеток [5]. ДПП-4 (или CD26) является ко-стимулирующей сигнальной молекулой, которая участвует в активации Т-лимфоцитов. Ингибирование активности Т-клеток происходит при концентрациях саксаглиптина во много раз превышающих концентрации препарата, которые ингибируют активность ДПП-4 [12].

**3.1.4. Фармакологическая безопасность**

Специальные исследования фармакологической безопасности саксаглиптина были ограничены изучением влияния препарата и его метаболита BMS-510849 на сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему, пищеварительный тракт и почки. Часть исследований фармакологической безопасности было проведено в рамках изучения общей токсичности препарата [7].

Суммарные данные о влиянии саксаглиптина на сердечно-сосудистую, центральную нервную систему, дыхательную систему и кожные покровы лабораторных животных приведены в [Таблице 3-4](#_Таблица_3._).

**Таблица 3-4.** Фармакологическая безопасность саксаглиптина у лабораторных животных [13].

| **Система органов** | **Вид животного / Название линии** | **Метод введения** | **Дозы** | **Количество и пол животных** | **Токсические эффекты** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Сердечно-сосудистая | Крысы/*Harlan SD* | Желудочный зонд | 0, 2, 20, 100мг/кг/день в течение 3-6 месяцев + период восстановления – 1 месяц | 37M/35F | Снижение среднего систолического давления на 17-19 % у самцов после приема 20 и 100 мг/кг/день в течение 1 недели или 13 недель (только для 100 мг/кг/день). Отсутствие любого эффекта после 25 недель приема |
| Сердечно-сосудистая | Собаки/Бигли | *Per os*, капсулы | 0, 10 мг/кг, однократный прием | 3M/3F | Изменений показателей ЭКГ, кровяного давления и частоты сердечных сокращений не обнаружено. |
| Сердечно-сосудистая | Собаки/Бигли | *Per os*, капсулы | 0, 1, 5, 25 мг/кг/день в течение 2 недель | 3M/3F | Изменений показателей ЭКГ, кровяного давления и частоты сердечных сокращений не обнаружено. |
| Сердечно-сосудистая | Собаки/Бигли | *Per os*, капсулы | 0, 0.2, 1, 5 мг/кг/день в течение 3 месяцев + период восстановления – 1 месяц | 5M/5F | После 1, 4 и 12 недель приема препарата изменений показателей ЭКГ, кровяного давления и частоты сердечных сокращений не обнаружено. |
| Сердечно-сосудистая | Собаки/Бигли | Желудочный зонд | 0, 1, 5, 25 мг/кг/день в течение 6 и 12 месяцев | 7M/7F | После 3, 6 и 12 месяцев приема препарата изменений показателей ЭКГ, кровяного давления и частоты сердечных сокращений не обнаружено. |
| Сердечно-сосудистая | Обезьяны/Яванские макаки | Желудочный зонд | 5, 25 мг/кг, однократный прием | 3M | Изменений показателей ЭКГ, кровяного давления и частоты сердечных сокращений не обнаружено. |
| Сердечно-сосудистая | Обезьяны/Яванские макаки | Желудочный зонд | 5, 25 мг/кг/день в течение 1-3 месяцев \* | 3-5M/3-5F | После 4 и 8 недель приема препарата изменений показателей ЭКГ, кровяного давления и частоты сердечных сокращений не обнаружено |
| Сердечно-сосудистая | Обезьяны/Яванские макаки | Желудочный зонд | 0, 0.03, 0.3, 3 мг/кг/день в течение 3 месяцев + период восстановления – 3 месяца | 7M/7F | В течение 12 недель приема препарата изменений показателей ЭКГ, кровяного давления и частоты сердечных сокращений не обнаружено |
| Центральная нервная система | Собаки/Бигли | *Per os*, капсулы | 0, 1, 5, 25 мг/кг/день в течение 2 недель | 3M/3F | Связанных с приемом препарата неврологических нарушений не выявлено (в том числе изменений ментального состояния, походки, позы, функции черепно-мозговых и периферических нервов, а также температуры тела. |
| Дыхательная система | Собаки/Бигли | *Per os*, капсулы | 0, 1, 5, 25 мг/кг/день в течение 2 недель | 3M/3F | Связанных с приемом препарата нарушений частоты, глубины и шума дыхания, а также изменений показателя насыщения крови кислородом обнаружено не было. |
| Дыхательная система | Собаки/Бигли | *Per os*, капсулы | 0, 0.2, 1, 5 мг/кг/день в течение 3 месяцев + период восстановления – 1 месяц | 5M/5F | Связанных с приемом препарата нарушений частоты, глубины и шума дыхания, а также изменений показателя насыщения крови кислородом в течение 1, 4 и 12 недели обнаружено не было. |
| Дыхательная система | Собаки/Бигли | Желудочный зонд | 0, 1, 5, 10 мг/кг/день в течение 6-12 месяцев | 7M/7F | Связанных с приемом препарата изменений показателя насыщения крови кислородом после 3, 6, 9 и 12 месяцев обнаружено не было. |
| Дыхательная система | Обезьяны/Яванские макаки | Желудочный зонд | 0, 0.03, 0.3, 3 мг/кг/день в течение 3 месяцев + период восстановления – 3 месяца | 7M/7F | Связанных с приемом препарата нарушений частоты, глубины и шума дыхания, а также изменений показателя насыщения крови кислородом в течение 12 недель обнаружено не было. |
| Кожные покровы | Собаки/Бигли | Желудочный зонд | 0, 1, 5, 10 мг/кг/день в течение 6-12 месяцев | 7M/7F | Эрозии, геморрагии и воспаление подушечек лап у животных, принимавших препарат в дозе 10 мг/кг/день, начиная с 33 недели у самок и с 41 недели у самцов |
| Кожные покровы | Обезьяны/Яванские макаки | Желудочный зонд | 0, 0.03, 0.3, 3 мг/кг/день в течение 3 месяцев + период восстановления – 1 месяц | 4M/4F | Мультифокальное поражение кожи стоп и хвоста у 1/4 самцов и у 4/4 самок, получавших препарат в дозе 3 мг/кг/сутки. |
| **Примечание:**  *Per os –* перорально; F – самки, M – самцы. | | | | | |

**Влияние саксаглиптина на сердечно-сосудистую систему**

В исследованиях *in vitro* была изучена потенциальная способность саксаглиптина конкурировать за места связывания со специфическими радиолигандами различных рецепторов, ионных каналов и ферментов [7, 13, 14]. Полученные результаты показывают, что саксаглиптин в концентрации 10 мкМ не оказывал выраженного эффекта (менее 25 % ингибирующего эффекта) на мишени, связанные с сердечно-сосудистой системой: адренэргические α1B и мускариновые М2 рецепторы, кальциевые каналы L-типа, ионные каналы GABA-A[α1B2γ2] и hNAV1.5, а также на активность ацетилхолинэстеразы и фосфодиэстеразы-3 ([Таблица 3-5](#_Таблица_2_Исследование)).

**Таблица 3-5.** Исследование потенциальной способности саксаглиптина конкурировать со специфическими радиолигандами рецепторов, ионных каналов и ферментов, обеспечивающих нормальное состояние сердечно-сосудистой системы [14**].**

| **Мишень** | **IC50 или EC50, мкМ** |
| --- | --- |
| Кальциевые каналы L-типа | >25 |
| Ионный канал GABA-A[α1B2γ2] | >30 |
| Кардиальный ионный канал hNAV1.5 | >30 |
| Адренэргические α1B | >30 |
| Мускариновые М2 рецепторы | >30 |
| Ацетилхолинэстераза | >60 |
| Фосфодиэстераза-3 | >30 |
| **Примечание:**  IC50 – концентрация полумаксимального ингибирования; EC50 – полумаксимальная эффективная концентрация. | |

В дополнительных исследованиях *in vitro* саксаглиптин (10 и 30 мкM) и его метаболит BMS-510849 (≤30 мкM) не оказывали существенного влияния на активность сердечных К+-каналов hERG (human Ether-a-go–go-Related Gene) [13, 14]. Так, саксаглиптин в концентрациях 10 и 30 мкМ (более чем в 200 раз превышающих значение клинического показателя Cmax) ингибировал кардиальный K+ ток на 5,1 ± 2,8 и 11,6 ± 4,8 %, соответственно. Сходные результаты были получены при исследовании эффектов BMS-510849, который в концентрациях 3, 10 и 30 мкМ ингибировал кардиальный K+ ток на 3,1±0,0, 3,8±1,4 и 7,3±1,9 %, соответственно [14]. Потенциальная способность саксаглиптина изменять длительность потенциала действия была исследована в экспериментах на волокнах Пуркинье кролика. Саксаглиптин и BMS-510849 в концентрациях до 30 мкМ не оказывали существенного влияния на длительность потенциала покоя, овершут, максимальную скорость нарастания потенциала действия (Vmax), а также длительность потенциала действия при 50 и 90% реполяризации (action potential duration, APD50, APD90). Таким образом, представляется маловероятным, что саксаглиптин и его метаболит BMS-510849 в максимальной терапевтической дозе 5 мг могут существенно повлиять на сердечную деятельность у человека (концентрации в плазме: саксаглиптин ~0,024 мкг/мл; BMS-510849 ~ 0,047 мкг/мл) [14].

Эффекты саксаглиптина при однократном внутривенном введении были исследованы на крысах, собаках и яванских макаках [13, 14]. Саксаглиптин в дозах ≥5,9 мг/кг не оказывал выраженного влияния на состояние сердечно-сосудистой системы у крыс и собак. В то же время при внутривенном введении яванским макакам саксаглиптина в дозах ≥ 3,4 мг/кг (максимальные концентрации препарата в плазме превышали значения клинического Cmax (для 5 мг *per os*) в ~280 раз) было отмечено снижение артериального давления (ниже 40 мм рт.ст.) и повышение частоты сердечных сокращений. Наблюдаемые эффекты были нерегулярными и не были связаны с активацией иммунных механизмов, в частности, с выбросом гистамина [6, 13, 14]. При внутривенном введении саксаглиптина в дозе 0,225 мг/кг побочных эффектов отмечено не было [14].

В исследованиях *in vivo* однократный пероральный прием саксаглиптина в дозе 10 мг/кг (значение Сmaх в 125 раз выше максимальной клинической дозы 5 мг) не влиял на параметры ЭКГ у подопытных собак [6, 14]. Аналогичные результаты были получены при многократном введениисаксаглиптина собакам в дозах 25 мг/кг/день в течение 2-х недель и 10 мг/кг/день в течение 12 мес (значение Сmaх в ~750 раз выше максимальной клинической дозы 5 мг) [14]. Сходным образом, однократное введение саксаглиптина в дозе 25 мг/кг, а также ежедневный прием препарата в дозах 20-30 мг/кг/день в течение 4 недель или 3 мг/кг/день в течение 3 месяцев (значение Cmax в ~120 раз выше максимальной клинической дозы 5 мг) не оказывали существенного влияния на показатели ЭКГ, кровяное давление и частоту сердечных сокращений у яванских макак [6, 14].

Умеренное транзиторное снижение (на 17-19%) среднего значения систолического кровяного давления (при отсутствии изменений частоты сердечных сокращений) было обнаружено у крыс в начале 6-месячного периода ежедневного приема саксаглиптина (значение Cmax в ~780 раз выше максимальной клинической дозы 5 мг) [14]. Исследования токсических эффектов при длительном ежедневном приеме саксаглиптина не выявили характерных для сердечной недостаточности изменений у крыс (6 мес), собак (1 год) и макак (3 мес) [14].

ГПП-1, помимо регуляции продукции инсулина, обладает вазодилятирующей активностью. Рецептор для ГПП-1 широко экспрессируется, как в сердечной мышце, так и в сосудистом русле [15]. Вазодилятирующий эффект ГПП-1 реализуется за счет двух независимых механизмов: 1) путем стимуляции специфического рецептора для ГПП-1; 2) путем активации ДПП-4 и образования неактивной формы ГПП-1, ГПП-1(9-36), которая вызывает продукцию оксида азота [16]. Введение ингибитора ДПП-4 нарушает баланс между этими двумя механизмами регуляции, что может приводить к учащению частоты сердечных сокращений и падению давления. Поскольку описанные выше парадоксальные эффекты саксаглиптина на кровяное давление и частоту сердцебиения у яванских макак наблюдаются при концентрациях препарата, многократно превышающих значение клинического Сmax, то можно предполагать, что наблюдаемые эффекты имеют ограниченную клиническую значимость [14].

Более поздние эксперименты *in vitro* с использованием изолированных сердец и кардиомиоцитов морских свинок показали, что саксаглиптин может нарушать кардиопроводимость независимо от ингибирования ДПП-4 [17]. Хотя основная мишень саксаглиптина, ДПП-4, отсутствует в кардиомиоцитах, препарат интернализируется и накапливается в этих клетках, вызывая электрофизиологические нарушения и снижение сократимости сердечной мышцы. При исследовании молекулярных механизмов неблагоприятных эффектов саксаглиптина на сердечную мышцу выяснилось, что препарат ингибирует активность оси Сa2+/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II (CaMKII) – Са2+-АТФаза 2а саркоплазматического ретикулума, а также нарушает работу Na+-Ca2+-обменника. В результате нарушается обратный транспорт ионов Ca2+ в саркоплазматический ретикулум [17. 18]. В условиях избытка ионов кальция в цитоплазме кардиомиоцитов в период диастолы развивается систолическая дисфункция и нарушается сократимость. Кроме того, саксаглиптин ингибирует активность протеинкиназы С, что приводит к нарушению функции протеинкиназа С-зависимых К+-каналов задержанного выпрямления. В результате, удлиняется потенциал действия и увеличивается интервал QTc. Важно отметить, что в экспериментах, проведенных на изолированных сердцах морских свинок, с использованием модели ишемия/реперфузия саксаглиптин утяжелял течение уже развившейся сердечной недостаточности [17].

Дальнейшие исследования неблагоприятных эффектов саксаглиптина показали, что основной мишенью препарата в кардиомиоцитах является ДПП-9. Обработка первичной культуры мышиных кардиомиоцитов TC-E-5007 (антагонист ДПП-8/ ДПП-9), а также нокдаун ДПП-9, (но не ДПП-8) полностью воспроизводили неблагоприятные эффекты саксаглиптина, включая нарушение Са2+-зависимой реполяризации и удлинение потенциала действия [18].

Параллельные исследования *in vivo* не подтвердили приведенные выше данные. Так, было показано, что прием саксаглиптина в дозе 10 мг/кг/день в течение 3 недель облегчал течение кардиальной диастолической дисфункции, вызванной введением ангиотензина II, у мышей линии *C57BL/6J* [19]. Более того, длительный прием (6 недель) саксаглиптина 10 мг/кг/день способствовал быстрому восстановлению сердечной деятельности после перенесенного инфаркта миокарда у крыс линии *Fischer F344* с диабетом II типа, индуцированным введением стрептозотоцина. Важно отметить, что положительный эффект саксаглиптина не был связан с нормализацией углеводного обмена у подопытных животных [20]. Аналогичные результаты были получены в экспериментах с использованием модели ишемия/реперфузия у крыс линии *Wistar albino* с индуцированным введением стрептозотоцина диабетом. Трехнедельный прием саксаглиптина в дозе 0,45 мг/кг оказывал кардиопротективный эффект за счет снижения уровня апоптоза и некроза в подвергшихся ишемии зонах миокарда [21].

Двухнедельный прием саксаглиптина (17,5 мг/кг с питьевой водой) крысами линии *Sprague Dawley* ослаблял проявления диастолической дисфункции и неблагоприятных перестроек миокарда, вызванных введением изопротеринола. При этом препарат не оказывал существенного влияния на концентрацию глюкозы в крови [22]. Исследование молекулярных механизмов протективного эффекта саксаглиптина при повреждениях миокарда, вызванных введением изопротеринола, показало, что препарат тормозит активность сигнального каскада AGE-RAGE в кардиомиоцитах, что сопровождается снижением оксидативного стресса и апоптоза в миокарде [23].

**Влияние саксаглиптина на остеогенез**

Влияние саксаглиптина на остеогенез было исследовано в экспериментах *in vivo* и *in vitro* [24]. Трехнедельный пероральный прием саксаглиптина в дозе 2 мг/кг/день здоровыми крысами линии *Sprague Dawley* приводил к статистически значимому уменьшению плотности остеобластов и остеоцитов в метафизарной части, снижению среднего веса проксимальной хрящевой зоны роста и повышению уровня активности тартрат-резистентной кислой фосфатазы (TRAP) в первичном губчатом слое бедренных костей [24]. *In vitro* саксаглиптин в дозах 1,5-15 мкМ ингибировал активацию киназы ERK и пролиферативный ответ первичных стромальных клеток костного мозга крыс в ответ на стимуляцию факторами роста (инсулин, IGF1, фетальная телячья сыворотка). Таким образом, пероральный прием саксаглиптина может изменять микроархитектонику трубчатых костей лабораторных животных [24].

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Доклинические исследования фармакодинамических лекарственных взаимодействий саксаглиптина не проводились [13].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Фармакокинетика, всасывание, распределение, метаболизм и выведение саксаглиптина были изучены в ходе серии исследований на мышах, крысах, кроликах, собаках и обезьянах при пероральном (п/о) и внутривенном (в/в) введении, в том числе с использованием 14С-саксаглиптина. Концентрацию саксаглиптина в плазме и сыворотке крови определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ/МС/МС). При попытках использования методики, валидированной для саксаглиптина, для определения концентраций метаболита BMS-510849, было обнаружено, что пики элюирования других моногидроксилированных метаболитов саксаглиптина имеют такие же масс-спектрометрические характеристики, что и метаболит BMS-510849. В связи с этим, был разработан и валидирован новый биоаналитический метод анализа концентраций как саксаглиптина, так и метаболита BMS-510849 в плазме крови мышей, крыс, кроликов, собак и обезьян. На сегодняшний день оба метода определения саксаглиптина являются пригодными, в то время как концентрацию основного метаболита можно определять только с помощью второго метода. Сравнение обоих методов показало завышенную оценку плазменных концентраций BMS-510849 при проведении анализа в соответствии с первой методикой (до 42,7%).

Фармакокинетические параметры саксаглиптина при однократном внутривенном и пероральном введении лабораторным животным представлены в [Таблице 3-6](#_Таблица_4._Основные).

**Таблица 3-6.** Основные фармакокинетические параметры саксаглиптина у лабораторных животных [25].

| **Лабораторные животные** | **Путь введения** | **Доза, мг/кг** | **Cmax, мкг/мл** | **Tmax, час** | **AUC0-∞, мкг⋅час/мл** | **T1/2, час** | **CL, мл/мин/кг** | **Vss, л/кг** | **F** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Крысы линии *Sprague Dawley* | i.v. (n=2) | 10,0 | 5,2 | - | 1,6 | 2,1 | 115 | 5,2 | - |
| p.o. (n=2) | 8,0 | 0,5 | 0,7 | 0,9 | - | - | - | 75 |
| Собаки породы Бигль | i.v. (n=2) | 5,9 | 10,1 | - | 10,7 | 3,0 | 9,3 | 1,3 | - |
| p.o. (n=2) | 5,2 | 2,7 | 1,2 | 7,3 | - | - | - | 76 |
| Яванские макаки | i.v. (n=1) | 3,4 | 5,4 | - | 3,0 | 4,4 | 14,5 | 1,8 | - |
| p.o. (n=2) | 3,4 | 1,0 | 1,0 | 2,0 | - | - | - | 51 |
| **Примечание:**  Данные представлены в виде средних величин; i.v. – внутривенно; p.o. – перорально. | | | | | | | | | |

**3.2.1. Всасывание**

При пероральном приеме саксаглиптин быстро абсорбируется у всех видов лабораторных животных (мышей, крыс, собак, обезьян). Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (Tmax) варьировало от 0,5 до 2 часов. Биодоступность (F) у разных видов лабораторных животных составляла 51-76% (у человека – 75%) [13, 25]. У всех видов лабораторных животных уровень саксаглиптина в плазме соответствовал введенной дозе и не зависел от пола. Исключением стали крысы, у которых при пероральном приеме одной и той же дозы саксаглиптина концентрация препарата в плазме у самцов была в 2 раза ниже, чем у самок.

Параллельно с фармакокинетическими показателями саксаглиптина были исследованы параметры его метаболита BMS-510849 [7, 13]. Значения показателей AUC и Cmax для BMS-510849 были пропорциональны введенной дозе саксаглиптина для всех лабораторных животных, кроме мышей. У мышей образование BMS-510849 из исходного соединения было лимитировано особенностями метаболизма [7]. В этой связи значения Cmax для BMS-510849 у мышей не были пропорциональны дозе введенного саксаглиптина. На основании показателей AUC можно предположить, что концентрации BMS-510849 в плазме лабораторных животных достигают значений, сравнимых и даже превышающих уровень исходного препарата: 30-70% уровня саксаглиптина у крыс, до 600 % у мышей и обезьян, до 100 % у собак [7]. Таким образом, есть все основания полагать, что часть фармакологических эффектов саксаглиптина опосредована его активным метаболитом BMS-510849. В [Таблице 3-7](#_Таблица_5._Содержание) представлены значения параметра AUC для саксаглиптина и BMS-510849 при введении препарата *per os* [25].

**Таблица 3-7.** Содержание в плазме крови саксаглиптина и его метаболита BMS-510849 у лабораторных животных при введении препарата *per os* [31].

| **Лабораторные животные** | **Дозы, мг/кг** | **AUC0-t, мкг⋅час/мл1** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Саксаглиптин** | **BMS-510849** |
| Крысы линии *Sprague Dawley* | 2 (n=3) | 0,19 | 0,06 |
| 20 (n=3) | 1,36 | 0,47 |
| 200 (n=4) | 18,01 | 4,46 |
| Собаки породы Бигль | 1 (n=3) | 1,41±0,36 | 1,15±0,57 |
| 5 (n=3) | 8,69±1,28 | 12,07±1,03 |
| 25 (n=3) | 46,50±26,05 | 17,47±0,37 |
| Яванские макаки | 5 (n=3) | 2,33±0,91 | 13,14±2,45 |
| 25 (n=3) | 13,77±2,13 | 88,38±10,37 |
| **Примечание:**  для собак и макак данные представлены как среднее ± S.D.  1Расчеты проводились от 0 точки до момента, когда концентрация соединений в плазме снижалась ниже границы чувствительности метода определения (от 8 до 24 часов). | | | |

**3.2.2. Распределение**

Средние значения объема распределения в состоянии стабильного равновесия (Vss) у лабораторных животных варьировали от 1,3-1,8 л/кг (у собак и обезьян) до 5,2 л/кг (у крыс) [7, 12, 13, 25]. Полученные параметры существенно превышают объемы экстраклеточных жидкостей исследованных лабораторных животных, что свидетельствует об экстрасосудистом распределении препарата [13, 14].

Саксаглиптин почти не связывается с белками плазмы. Так, у собак свободная фракция препарата составила ~95%. У мышей этот показатель был равен 73-75 %, у крыс – 82 %, а у обезьян – 80-99 % [7, 12, 13, 25].

После перорального приема [14C]-саксаглиптина максимальные концентрации радиоактивности были обнаружены в печени, мочевом пузыре, почках и пищеварительном тракте (слепая кишка> тонкий кишечник> толстый кишечник (искл. слепую кишку)> желудок> пищевод) [13]. Содержание радиоактивной метки в костном мозге, селезенке, щитовидной железе, тимусе и глазах было в 1,5-2 раза выше, чем в плазме [7, 13]. Концентрация препарата (AUC) в пигментированной коже в два раза превышала концентрацию препарата в непигментированных участках [7]. Саксаглиптин обладает ограниченной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. В головном мозге подопытных животных уровень саксаглиптина был минимальным и составил не более 10 % от уровня радиоактивности плазмы [7, 13]. В первые часы после приема *per os* уровень препарата в цельной крови был ниже уровня препарата в плазме (соотношение цельная кровь плазма=0,71-0,88). Однако через 12 часов после приема этот показатель повышался до 1,55, что свидетельствует о связывании радиоактивного материала эритроцитами [13].

Трансплацентарная проницаемость саксаглиптина была исследована у беременных крыс линии *Sprague Dawley* (18/21 день гестации) после перорального введения саксаглиптина в дозе 5 мг/кг (100 µCi/кг). Ассоциированная с саксаглиптином радиоактивность широко распределялась между тканями матери и плода, что свидетельствует о свободном проникновении саксаглиптина через трансплацентарный барьер [12, 13]. Сходным образом, саксаглиптин обнаруживался в молоке лактирующих крыс (7-9 день после родов). Концентрация препарата в молоке была сходна с таковой в материнской цельной крови и плазме [13].

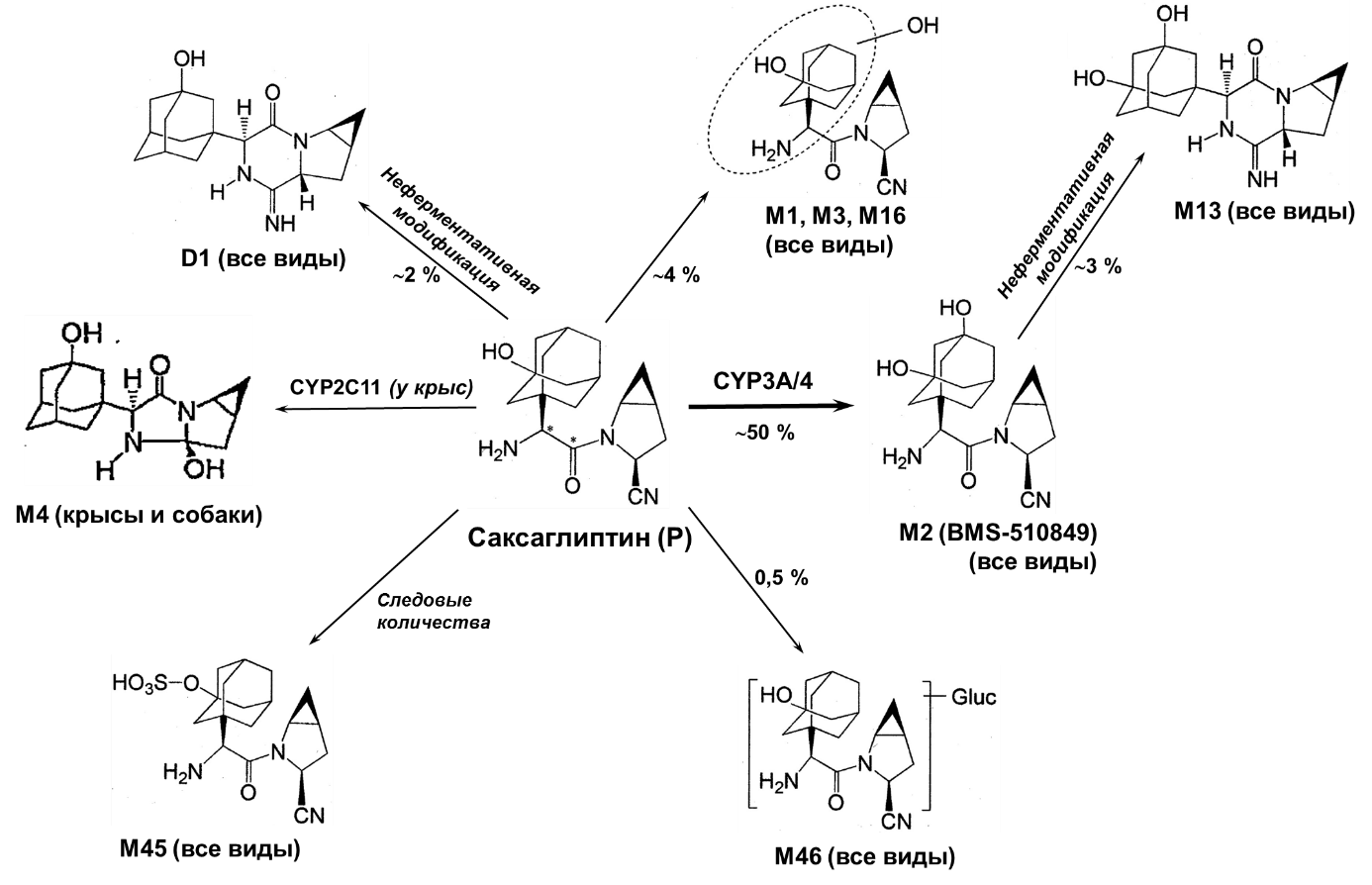
Профиль распределения BMS-510849 по тканям и органам показал качественное сходство с профилем саксаглиптина, но в количественном отношении отличался меньшим (на 80%) объемом распределения. Распространение основного метаболита большей частью ограничивалось сосудистым руслом [7, 13]. Также, как исходный препарат, BMS-510849 слабо связывался с белками. Свободная фракция метаболита у мышей, крыс, собак и людей составила ~100 %, у обезьян – 89 % [7, 13].

У большинства лабораторных животных не было выявлено накопления препарата и его активного метаболита при многократном приеме. У яванских макак накопление саксаглиптина происходило при приеме относительно высоких доз (≥ 2 мг/кг/день) [7].

**3.2.3. Метаболизм**

Метаболический профиль саксаглиптина и его активного метаболита BMS-510849 был исследован в экспериментах *in vitro* и *in vivo* у мышей, крыс, собак и яванских макак [13]. Исследования *in vitro* проводили с использованием первичных культур гепатоцитов и печеночных микросом лабораторных животных (мышей, крыс, собак и обезьян). Основной путь метаболизма саксаглиптина у всех видов лабораторных животных – это моногидроксилирование исходного соединения при участии фермента семейства цитохрома Р450 CYP3A/4 с образованием основного фармакологически активного метаболита BMS-510849 [7, 12, 13, 26]. Совместное введение саксаглиптина с ингибиторами CYP3A/4, кетоконазолом (ketoconazole) и дилтиаземом (diltiazem), приводило к повышению показателя AUC в 2,5 и 2,1 раза, соответственно [13]. Основной метаболит М2 (BMS-510849) обнаруживался в плазме, моче и кале обследованных лабораторных животных и человека при каждом тестировании. Кроме того, у всех видов лабораторных животных были обнаружены минорные метаболиты, некоторые из них (М1, М3, М13, М16, М46 и др.) были общими для всех изученных видов, включая человека, другие – были характерны только для одного или нескольких видов животных [13, 27]. Например, метаболит М4, имеющий кето-имидазолидиновую структуру и образующийся путем децианирования при участии CYP2C11, был обнаружен только у самцов крыс и собак породы бигль. Экспрессия CYP2C11 и образование избыточного количества цианидов является основной причиной токсического влияния саксаглиптина на ЦНС у самцов крыс [13].

**Рисунок 3-4.** Основные пути биотрансформации [14C]-саксаглиптина у лабораторных животных и человека [13, 27].

**Примечание:**

Метка [14C] была равномерно распределена между карбонильным и смежным с ним атомами углерода (обозначена \*). Расчетный поток радиоактивности через каждый путь представлен в виде % рядом с соответствующей стрелкой. D1, изомер саксаглиптина с кето-иминопиперазиновой кольцевой структурой, образуется в растворах.

Метаболические профили исследований *in vitro* с использованием микросом и первичных культур гепатоцитов животных различных видов обнаруживали существенное сходство. В то же время метаболические профили экспериментов *in vitro* и *in vivo* существенно отличались между собой [13]. В исследованиях *in vivo* удалось выявить 46 метаболитов саксаглиптина, в то время как в экспериментах *in vitro* было обнаружено от 3 до 6 метаболитов [13]. В общей сложности насчитывается свыше 50 минорных метаболитов саксаглиптина, которые предложено классифицировать следующим образом: 1) продукты гидроксилирования; 2) продукты прямого сульфатирования исходного соединения; 3) глюкуронидные конъюгаты; 4) продукты окисления; 5) продукты дегидратации; 6) продукты, образованные в результате комбинации перечисленных выше преобразований [13]. Основные метаболические пути и структура наиболее важных метаболитов саксаглиптина представлены на [Рисунке 3-4](#_Рисунок_4._Основные).

**3.2.4. Выведение**

Значения показателей общего клиренса саксаглиптина для крыс, собак и обезьян, составили, соответственно, 115, 9,3 и 14,5 мл/мин/кг [13, 25]. Следует также отметить, что у обезьян и собак клиренс саксаглиптина был почти в два раза ниже параметров функционального плазмотока печени (functional liver plasma flow; FLPF): 56 % и 52 %, соответственно. У крыс, напротив, клиренс саксаглиптина был почти в 4 раза выше, чем функциональный плазмоток печени, а период полувыведения препарата был равен 2,1 часа (у человека – 2,5 часа) [13]. У собак и обезьян саксаглиптин выводился медленнее, периоды полувыведения препарата были равны, соответственно, 3 и 4 часа (см. [Таблицу 3-8](#_Таблица_4._Основные)). Период полувыведения радиоактивности из тканей был длиннее, чем период полувыведения препарата из плазмы крови (2-4 часа). В частности, период полувыведения радиоактивности из пигментированных участков кожи и глаз, а также из тканей, участвующих в экскреции препарата, составлял, соответственно, 39, 93, 55 часов [7].

Исследования с использованием [14C]-саксаглиптина показали, что при пероральном введении препарата практически вся радиоактивная метка у крыс, собак и яванских макак экскретируется с мочой (36-58 % от общей дозы) и калом ([Таблица 3-8](#_Таблица_6._Экскреция)) [13]. В общей сложности, на саксаглиптин и его метаболит BMS-510849 приходится более 28 % экскретируемой дозы радиоактивности у крыс, собак и обезьян. Неметаболизированный саксаглиптин является доминирующим соединением, выводящимся с мочой, но в малом количестве обнаруживается в кале. При внутривенном введении [14C]-саксаглиптина лабораторным животным около 33 %, 40 %, 60 % препарата выводилось в неизменном виде с мочой, соответственно у крыс, собак и обезьян [13].

**Таблица 3-8.** Экскреция радиоактивной метки при пероральном введении [14C]-саксаглиптина лабораторным животным и человеку [13].

| **Виды** | **Временной интервал, часы** | **% восстановленной радиоактивности (Среднее±S.D.)** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Моча** | **Кал** | **Содержимое клетки и смывы** | **Всего** |
| Крысы | 0-168 | 46,3±6,7 | 42,1±8,5 | 5,0±2,3 | 93,4±7,9 |
| Собаки | 0-168 | 57,5±3,6 | 28,0±2,8 | 9,2±5,6 | 94,7±1,1 |
| Обезьяны | 0-168 | 36,4±9,0 | 47,3±10,9 | 5,4±3,4 | 89,1±2,0 |
| Человек | 0-168 | 74,9±5,1 | 22,1±9,5 | NA | 97,0±9,1 |

Билиарная экскреция саксаглиптина и его метаболита BMS-510849 была выявлена только у крыс. Метаболический профиль желчи качественно не отличался от метаболического профиля мочи. При сопоставлении данных экспериментов *in vivo* и *in vitro* было показано, что метаболические профили саксаглиптина в желчи и моче крыс обнаруживают сходство с метаболическим профилем препарата в культуральной среде крысиных первичных гепатоцитов [13].

**3.2.5. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Фармакокинетические лекарственные взаимодействия саксаглиптина и его метаболита BMS-510849 у лабораторных животных не исследовали. Поскольку саксаглиптин и его метаболит слабо взаимодействуют с белками плазмы, лекарственные взаимодействия за счет связывания общих белков маловероятны [12, 13].

Однако можно ожидать, что лекарственные средства и пищевые добавки, влияющие на активность фермента CYP3A/4, при совместном приеме с саксаглиптином будут существенно влиять на фармакокинетические параметры данного препарата. Так, введение крысам *Wistar* комбинации “рутин+саксаглиптин” в течение 8 дней приводило к снижению показателей Сmax и AUC для саксаглиптина. Рутин, который является индуктором CYP3A/4, активировал метаболизм саксаглиптина, что снижало биодоступность и антидиабетическую активность препарата [28]. В то же время кверцетин, который является ингибитором фермента CYP3A/4 и CYP2C9, повышал гипогликемическую активность саксаглиптина у крыс *Wistar* с индуцированным стрептозотоцином диабетом и у здоровых животных. Параллельно было отмечено повышение значений фармакокинетических параметров Cmax, AUC, T1/2, а также снижение клиренса препарата [29].

**3.2.5. Прочие фармакокинетические исследования**

В экспериментах *in vitro* было исследовано образование цианидов в процессе биотрансформации саксаглиптина и его метаболита BMS-510849 у лабораторных животных и человека. Полученные результаты показывают, что образование цианидов было максимальным при инкубации саксаглиптина с экспрессированной крысиной монооксидазой CYP2C11 [12, 13]. В экспериментах *in vivo*, ингибитор CYP2C11 циметидин снижал активность фермента и уровень метаболита М4 у самцов крыс, но не блокировал полностью продукцию цианидов [12]. Образование цианидов было обнаружено при биотрансформации саксаглиптина *in vitro* в микросомах самцов крыс, а также самцов и самок макак, но не у самок крыс, мышей и собак ([Таблица 3-9](#_Таблица_7._Образование)). Следует отметить, что децианированные метаболиты были обнаружены в мозге самцов и самок крыс, однако у самок их уровень был существенно ниже [12, 13]. Небольшие количества цианидов были выявлены при инкубации саксаглиптина с рекомбинантными ферментами семейства цитохрома Р450 различных видов животных и человека: CYP2C11 (у крыс), CYP2C21 (у собак), CYP2C8 и CYP2C19 (у человека) [12, 13]. Ген, кодирующий CYP2C19, имеет несколько полиморфных вариантов. В этой связи в популяции выделяют индивидуумов с низкой и высокой активностью фермента. В экспериментах *in vitro* была использована кДНК фермента с высокой активностью. В любом случае, исследования рекомбинантных форм CYP2C19, а также эксперименты с микросомами, показывают, что повышение концентрации цианидов до уровня, вызывающего повреждения, маловероятно даже у носителей аллельных вариантов, обуславливающих высокую активность этого фермента [12, 13].

**Таблица 3-9.** Образование цианидов при биотрансформации саксаглиптина [13].

| **Микросомы печени** | | **Рекомбинантные ферменты семейства цитохрома Р450** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Животные и люди (Пол М/Ж)** | **Концентрация цианидов (мкМ)** | **Ферменты (вид)** | **Концентрация цианидов (мкМ)** |
| Мыши (М) | <0,77\* | CYP2C11 (крысы) | 42 |
| Крысы (М) | 9,9 | CYP2C12 (крысы) | <0,77 |
| Крысы (Ж) | <0,77 | CYP2C13 (крысы) | <0,77 |
| Собаки (М) | <0,77 | CYP2C21 (собаки) | 8,1 |
| Макаки (М) | 3,0 | CYP2C8 (человек) | 1,7 |
| Макаки (Ж) | 1,5 | CYP2C9 (человек) | <0,77 |
| Человек (М/Ж)\*\* | <0,77 | CYP2C18 (человек) | <0,77 |
| CYP2C19 (человек) | 1,4 |
| **Примечание:**  Микросомы печени и рекомбинантные ферменты инкубировали с 100 мкМ саксаглиптина в течение 30 минут. Концентрацию цианидов в инкубационной смеси определяли методом HPLC с электрохимической детекцией.  \* - нижняя граница чувствительности метода 0,77 мкМ; \*\* - микросомы мужчин и женщин пулировали. | | | |

Исследования, проведенные на крысах линии *Goto-Kakizaki*, показали, что состояние депрессии существенно изменяет фармакокинетические показатели у подопытных животных с нарушением углеводного обмена. Крыс содержали в специфических стерильных условиях, пока у них не развивался диабет. У части подопытных животных индуцировали депрессию (путем повторных непредсказуемых стрессорных воздействий). Саксаглиптин крысам с диабетом вводили перорально в дозе 0,5 мг/кг. При исследовании фармакокинетических параметров было отмечено выраженное снижение показателей Cmax, Tmax, AUC, а также повышение клиренса саксаглиптина у крыс, находившихся в состоянии депрессии. Исследование активности ферментов комплекса цитохрома P450 в микросомах печени выявило существенное повышение активности CYP3A/4 у крыс в состоянии депрессии по сравнению с контрольной группой животных [30].

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

Исследования токсичности при однократном пероральном введении были проведены на мышах, крысах и яванских макаках [6, 7, 12, 13]. Саксаглиптин в дозах до 2000 мг/кг не вызывал нежелательных явлений у крыс и мышей. У макак максимальная безопасная доза препарата составляла 25 мг/кг. У грызунов саксаглиптин в дозе 4000 мг/кг приводил к транзиторному замедлению прибавки в весе и снижению активности и/или к смертельному исходу [6]. У макак выраженная токсичность и летальность обнаружена при использовании препарата в дозе 50 мг/кг [4-9].

Специальные исследования токсичности саксаглиптина при однократном внутривенном введении лабораторным животным не проводились. Однако при исследовании фармакологической безопасности было обнаружено, что внутривенное введение препарата в дозах ≥3,4 мг/кг яванским макакам вызывает снижение артериального давления и повышение частоты сердечных сокращений.

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Токсичность саксаглиптина при многократном пероральном введении была исследована у мышей (регулярный прием препарата в течение 3 мес), крыс (6 мес), собак (12 мес) и яванских макак (3 мес). Выбранные периоды исследования, виды лабораторных животных, размер экспериментальных групп и использование в эксперименте животных обоих полов полностью соответствовали стандартам ICH. Все исследования включали токсикокинетический анализ, а также расчет коэффициентов экспозиции (exposure ratio; ERAUC), который представляет собой соотношение показателей AUC0-24 лабораторного животного, получившего саксаглиптин в определенной дозе, и AUC0-24 человека, получившего максимальную клиническую дозу препарата 5 мг [7].

Повреждения головного мозга, локализованные в мозолистом теле, таламусе, дорсальном стриатуме, были обнаружены у самцов крыс, принимавших саксаглиптин в дозах ≥600 мг/кг/день в течение 3 мес или в дозах ≥150 мг/кг/день в течение 68 недель (ERAUC ≥397; [NOAEL, 75 мг/кг/день; ERAUC=192]). Клинические проявления интоксикации включали снижение активности, атаксию, затруднение дыхания, изменение биохимических параметров крови (повышение концентрации глюкозы, снижение уровня бикарбонатов), а также повышение количества ретикулоцитов в крови [7]. Таким образом, клинические проявления, а также характер и локализация повреждений полностью соответствовали специфическим признакам отравления цианидами [31, 32]. Распределение саксаглиптина в головном мозге подопытных животных было низким (менее 10 % от концентрации саксаглиптина и BMS-510849 в кровотоке). Проникновение препарата и его метаболита в головной мозг, а также уровень сывороточного тиоционата не зависели от пола животного [7, 13]. Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют об отсутствии непосредственного токсического эффекта саксаглиптина, BMS-510849, а также тиоционата, образующегося при метаболизме препарата. Эксперименты с кастрированными самцами крыс и специфическими ингибиторами ферментов показали, что нейротоксичность у самцов крыс была связана с трансформацией саксаглиптина в цианид при участии андрогенно-контролируемого фермента CYP2C11 [7].

Исследования *in vitro* показали, что помимо CYP2C11 (у крыс), несколько других ферментов семейства цитохрома Р450 могут осуществлять трансформацию саксаглиптина в цианиды, в частности CYP2C21 (у собак) и CYP2C8, CYP2C19 (у человека). Однако активность этих ферментов в 5 или более раз ниже, чем CYP2C11 [7, 12, 13]. Цианиды не образуется при трансформации метаболита BMS - 510849. Дециано-метаболит саксаглиптина (M4) не был обнаружен ни в плазме, ни в экскрементах обезьян или людей, получавших препарат [7].

Клинические симптомы поражения ЦНС (но не гистопатологические изменения) были обнаружены у других видов лабораторных животных. Основные симптомы интоксикации (снижение активности, атаксия, сгорбленная поза и/или хромота) были отмечены у мышей, принимавших саксаглиптин *per os* в дозе ≥1000 мг/кг/день (ERCmax >1100; ERAUC >1600), у собак, получавших препарат *per os* в дозе 50 мг/кг/день (ERCmax=1500; ERAUC >1380), а также у макак при приеме препарата *per* *os* в дозах ≥30 мг/кг/день (ERCmax=208; ERAUC=123) [7].

Некоторые из симптомов нарушения ЦНС могут быть связаны с фармакологической активностью саксаглиптина. ДПП-4 имеет множество эндогенных пептидных субстратов, в числе которых нейропептид Y (neuropeptide Y; NPY). Циркулирующий NPY может изменять вазомоторную активность, а также оказывать анксиолитическое и седативное действие. Крысы с низкой активностью ДПП-4 демонстрировали нейрофизиологические нарушения, в том числе снижение моторной активности. Ингибиторы ДПП-4 могут снижать уровень NPY в кровотоке, таким образом, приводить к развитию обнаруженных клинических симптомов поражения ЦНС.

Другие проявления токсических эффектов длительного приема саксаглиптина были связаны с развитием тромбоцитопении у крыс (NOAEL, 100 мг/кг/день; ERAUC ≥54) и макак (NOAEL, 3 мг/кг/день; ERAUC=19), а также анемии у мышей (NOAEL, 1000 мг/кг/день; ERAUC >1600), крыс (NOAEL 100 мг/кг/день; ERAUC ≥54) и макак (NOAEL, 3 мг/кг/день; ERAUC=19). Поражения лимфоидных органов проявлялись как спленомегалия и гиперплазия лимфоидной ткани селезенки, костного мозга и/или тимуса (легкой или умеренной степени выраженности) у мышей (NOAEL, 600 мг/кг/день; ERAUC=849), крыс (NOAEL 2 мг/кг/день; ERAUC ≥0,4) и макак (NOAEL, 0,3 мг/кг/день; ERAUC=1,4). Кроме того, прием саксаглиптина вызывал развитие легочного гистиоцитоза (минимальной степени тяжести) у мышей (NOAEL, 600 мг/кг/день; ERAUC=690) и крыс (NOAEL, 100 мг/кг/день; ERAUC ≥54) [7, 13].

Многократное введение саксаглиптина собакам приводило к токсическому поражению желудочно-кишечного тракта, которое проявлялось клиническими симптомами в виде рвоты и неоформленного стула необычного цвета (красного, зеленого, белого). На микроскопическом уровне были выявлены признаки атрофии ворсинок, некроз эпителия слизистой оболочки, подострое воспаление, истощение слизистых клеток (NOAEL, 10 мг/кг/день; ERAUC=39) [7, 13]. Кроме того, прием саксаглиптина в дозе ≥5 мг/кг/день в течение 12 месяцев приводил к растрескиванию и воспалению подушечек лап у подопытных животных (NOAEL, 1 мг/кг/день; ERAUC=3). При микроскопическом исследовании были обнаружены эрозии эпидермально-кератинового слоя, характеризующиеся вакуолизацией, паракератозом, отшелушиванием кератина, и/или геморрагиями [7, 13]. Мультифокальные воспалительные поражения кожи были отмечены у макак на руках, ногах и хвосте при приеме саксаглиптина в дозе 3 мг/кг/день. При повышении дозы препарата ≥10 мг/кг/день (NOAEL 0,3 мг/кг/день; ERAUC=1,4) воспаление распространялось также на дорсальную и абдоминальную поверхности тела, нос, лицо и мошонку. Кожные поражения у макак характеризовались эрозиями, изъязвлениями, отеком и некрозом. Следует отметить, что вилдаглиптин, который, как и саксаглиптин, относится к классу субстрат-подобных ингибиторов ДПП-4 [5], так же вызывал поражение кожных покровов у яванских макак [13]. Более того, оба препарата в высоких дозах вызывали сходные гематологические сдвиги у подопытных животных, в частности, регенеративную анемию и тромбоцитопению ([Таблица 3-10](#_Таблица_8._Изменение)). В то же время ситаглиптин, не субстрат-подобный ингибитор ДПП-4 [36], не вызывал воспалительных кожных реакций, а также изменений формулы крови у макак [13]. Таким образом, есть все основания полагать, что гематологические изменения, обнаруженные у макак, принимавших саксаглиптин, связаны с геморрагиями и изъязвлением кожных покровов [13].

**Таблица 3-10.** Изменение гематологических показателей у яванских макак, принимавших высокие дозы ингибиторов ДПП-4.

| **Показатели крови** | **Саксаглиптин, 10 мг/кг** | **Вилдаглиптин, 40/20\* мг/кг** | **Ситаглиптин, 40 мг/кг** |
| --- | --- | --- | --- |
| Эритроциты | -10% ÷ -34% | -16% ÷ -40% | — |
| Гемоглобин | -9% ÷ -35% | -16% ÷ -40% | — |
| Гематокрит | -10% ÷ -35% | -17% ÷ -43% | — |
| Ретикулоциты | Подъем в 2,3 – 15,4 раза | Подъем в 4,0 – 14,4 раза | — |
| Нейтрофилы | Подъем в 2,3 – 15,4 раза | Подъем в 10,8 раз | — |
| Тромбоциты | -23% ÷ -58% | -63% | — |
| Моноциты | Подъем в 2,1 – 5,2 раза | Подъем в 10,6 раз | — |
| Лимфоциты | Подъем в 1,9 – 3,7 раза | Снижение | — |
| **Примечание:**  Данные представлены в сравнении со значениями соответствующих гематологических показателей до приема препаратов. Яванские макаки принимали препараты в указанных дозах ежедневно в течение 6 недель.  \* - доза вилдаглиптина была снижена на 8 день до 20 мг/кг в связи с развитием у подопытных животных тяжелых отеков. | | | |

При приеме высоких доз саксаглиптина (ERAUC ≥35 – у крыс и ERAUC ≥2600 – у мышей) у грызунов отмечали увеличение веса печени. Однако гистопатологические изменения печени и нарушения биохимических показателей крови обнаружены не были. У макак при приеме саксаглиптина в дозах ≥10 мг/кг/день (ERAUC=25) воспаление и инфильтрация мононуклеарными клетками были выявлены в гипофизе, поджелудочной железе, половых органах, печени, почках, скелетных мышцах и мозге (в хориоидном сплетении). Следует отметить, что все перечисленные выше органы экспрессируют либо рецептор ГПП-1, либо ДПП-4 [15, 37]. Множественные очаги воспаления и инфильтрации были обнаружены в различных тканях и органах лабораторных животных при исследовании других ингибиторов ДПП-4 [15, 37].

Следует отметить, что описанные выше неблагоприятные эффекты саксаглиптина не связаны с ингибированием активности ДПП-4. Специальные исследования показали, что вызванные приемом саксаглиптина анемия, тромбоцитопения, спленомегалия и пульмонарный гистиоцитоз у грызунов, а также поражения желудочно-кишечного тракта у собак были связаны с торможением активности ДПП8 и/или ДПП9 [38], хотя, возможно, препарат ингибирует другие, еще неизвестные, мишени [39].

### 3.3.3. Генотоксичность

Генотоксические эффекты саксаглиптина были исследованы с помощью стандартных тестов ICH (включают исследования *in vitro* бактериальных мутаций и хромосомных аберраций в клетках млекопитающих, а также исследования кластогенности *in vivo*). В тесте Эймса с использованием стандартных штаммов *Salmonella typhimurium* и *Escherichia coli* для саксаглиптина, его примесей и метаболитов были получены отрицательные результаты [13]. Цитогенетическое исследование лимфоцитов человека показало, что саксаглиптин и его примеси при максимальных концентрациях (1000 мкг/мл) проявляет кластогенную активность *in vitro* [7]. В то же время кластогенность и признаки повреждения ДНК не были выявлены в микроядерном тесте после введения крысам саксаглиптина в дозах до 2000 мг/кг в течение 3 дней, в цитогенетическом исследовании после введения препарата в дозе 500 мг/кг в течение 1 месяца, а также при проведении анализа по репаративному синтезу ДНК после введения препарата в дозе 1500 мг/кг [13]. По мнению разработчиков, положительный результат при тестировании препарата на человеческих лимфоцитах связан с присутствием нескольких продуктов деградации, от которых частично или полностью удалось избавиться после усовершенствования процесса производства препарата [13].

Дополнительно были проведены исследования генотоксичности основного метаболита саксаглиптина, BMS-510849. Показано, что BMS-510849 не оказывал прямого мутагенного эффекта в тестах Эймса, а также не обладал кластогенной активностью *in vivo* [7, 13].

### 3.3.4. Канцерогенность

В длительных экспериментах, проведенных на грызунах (крысах и мышах), не было выявлено канцерогенной активности саксаглиптина [13].

Мыши получали саксаглиптин в дозах до 600 мг/кг в течение 2-х лет. При использовании высоких доз препарата 250 мг/кг и 600 мг/кг была обнаружена доза-зависимая смертность самцов (но не самок). Причина повышенной смертности и/или орган-мишень токсического поражения у самцов выявлены не были. Тем не менее, значительное количество животных выжило в течение 90 недель хронического приема препарата, что позволило провести адекватный статистический анализ частоты возникновения опухолей. После введения дозы 600 мг/кг значение показателя AUC превосходило значение такового после введения максимальной клинической дозы 5 мг в 869 раз (для самцов) и в 1165 раз (для самок). Уровень BMS-510849 в плазме подопытных животных, получавших саксаглиптин в дозе 600 мг/кг, в 337 раз (для самцов) и в 300 раз (для самок) превосходил уровень этого метаболита в плазме человека при использовании максимальной клинической дозы 5 мг [13].

Статистический анализ не выявил существенных различий в частотах развития опухолей в группе контроля и в группе животных, получавших саксаглиптин.

Аналогичные результаты были получены при пероральном введении высоких доз саксаглиптина крысам в течение 2 лет. Максимальная доза препарата для самцов составляла 150 мг/кг, для самок – 300 мг/кг. При использовании высоких доз препарата была выявлена повышенная смертность в группах самцов (но не самок). У самок были обнаружены минимальные гистопатологические изменения со стороны различных органов и тканей. При использовании саксаглиптина в дозе ≥ 75 мг/кг у самцов возникали повреждения мозга, связанные с продукцией цианидов [13].

Дозы 150 и 300 мг/кг по показателю AUC превосходили максимальную клиническую дозу 5 мг, соответственно, в 355 и в 2217 раз. Группы животных, получавшие саксаглиптин, не отличались от групп контроля по частоте возникновения опухолей. Не относящиеся к новообразованиям микроскопические изменения включали повреждения мозга, гардеровой железы, придатков яичка, мочевого пузыря и печени [13].

### 

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Все исследования репродуктивной токсичности саксаглиптина были проведены в соответствии со стандартами GCP. Влияние препарата на фертильность было изучено у самок и самцов крыс, на эмбриофетальную токсичность – у крыс и кроликов, на пре/постнатальное развитие – у крыс. Основные исследования включали токсикокинетический анализ, экспериментальные дозы саксаглиптина существенно превосходили максимальную клиническую дозу препарата 5 мг [7, 13].

Снижение фертильности у самцов крыс было обнаружено при приеме препарата в дозе 400 мг/кг/день *per os* (NOAEL, 200 мг/кг/день; ERAUC=69). У самок частота наступления беременности снижалась при введении препарата в дозе 750 мг/кг/день, *per os*. Для этой дозы препарата было отмечено прекращение овуляции и нарушение эстрального цикла. Повышенная пре- и пост-имплантационная гибель плодов была отмечена при использовании саксаглиптина в дозах ≥300 мг/кг/день (NOAEL, 125 мг/кг/день; ERAUC=47) [7, 13]. Принимая во внимание, что у мышей с дефицитом ДПП-4 не было отмечено нарушений фертильности [40], можно предположить, что влияние саксаглиптина, BMS-510849 и др. метаболитов на фертильность крыс не связано с их фармакологической активностью [7].

Саксаглиптин и/или его метаболиты легко преодолевали трансплацентарный барьер и накапливались в мозге плодов, нарушая формирование гематоэнцефалического барьера. Исследование влияния саксаглиптина на эмбриофетальное развитие показало, что прием препарата в дозе 900 мг/кг/день (материнская токсическая доза) снижал вес эмбрионов у крыс и повышал частоту отклонений от нормального развития у крыс и кроликов. Кроме того, у эмбрионов крыс и кроликов было обнаружено нарушение процесса остеогенеза. Так, у эмбрионов крыс, принимавших саксаглиптин, было отмечено повышение частоты незавершенной оссификации тазовых костей (NOAEL, 64 мг/кг/день; ERAUC=32). У эмбрионов крольчих, принимавших препарат, чаще возникали аномалии рожков подъязычной кости и чаще обнаруживалось повышенное количество локализаций оссификации в ребрах (NOAEL; 40 мг/кг/день; ERAUC=164) [7]. Поскольку описанные выше минимальные нарушения были обусловлены задержкой роста эмбрионов [41, 42] и значения NOAEL многократно превосходили минимальную клиническую дозу препарата, представляется маловероятным, что обнаруженные отклонения имеют клиническое значение [7]. Следует отметить, что в исследованиях, проведенных на крысах (ERAUC ≤709) и кроликах (ERAUC ≤1521), саксаглиптин не оказывал тератогенного действия [7, 13].

В исследованиях влияния саксаглиптина на пре- и постнатальное развитие детеныши самок, получавших саксаглиптин перорально в дозе ≥250 мг/кг/день (NOAEL, 100 мг/кг/день; ERAUC=47), начиная с 6-го дня гестации и на протяжении всей лактации, демонстрировали снижение прироста массы тела (~ на 20% в период грудного вскармливания и ~ на 10-15% в период после отлучения от груди). Прием саксаглиптина самками в период беременности и лактации (≤500 мг/кг/день *per os*) не оказывал влияния на постнатальную выживаемость, репродуктивную функцию и другие параметры развития детенышей [7, 13]. Так как саксаглиптин и/или его метаболиты неограниченно экскретируются с материнским молоком, остается невыясненным, связано ли замедление прибавки в весе детенышей с их неблагоприятным воздействием *in utero* и/или с употреблением токсичного молока и/или со снижением материнской заботы [7].

### 3.3.6. Местная переносимость

При исследовании местной переносимости было показано, что саксаглиптин не оказывает раздражающее действие на кожу кроликов (тестирование *in vivo*) или роговицу глаза крупного рогатого скота (тестирование *in vitro*), но в то же время является потенциальным сенсибилизатором кожи (анализ локальных лимфатических узлов у мышей) [7].

### 3.3.7. Иммунотоксичность

ДПП-4 (CD26) является ко-рецептором CD3 при активации и пролиферации Т-клеток. Влияние приема саксаглиптина на иммунную систему было изучено, как в самостоятельных исследованиях, так и в рамках исследования токсичности повторных доз препарата в качестве одной из конечных точек. В экспериментах *in vitro* саксаглиптин или BMS-510849 в концентрациях ≤10 мкМ не оказывали существенного ингибирующего действия на активацию Т-клеток. IC50 для ингибирования пролиферации Т-клеток составляла около 20 мкМ (6,7 мкг/мл; примерно в 280 раз больше клинического значения Cmax) [7]. Прием саксаглиптина в дозах ≤200 мг/кг/день (ERAUC=35) не оказывал иммунотоксического действия на крыс и не влиял на развитие зависимого от Т-клеток гуморального ответа на стимуляцию антигеном [7, 13]. Приведенные результаты полностью согласуются с данными исследований мышей с мутантными аллелями гена ДПП-4 [43]. Истощение лимфоидной ткани тимуса и/или его атрофия были единственным признаками иммунотоксичности саксаглиптина у грызунов (≥600 мг/кг/день у мышей и ≥300 мг/кг/день у крыс; ERAUC≥286). ДПП-8 и ДПП-9 также экспрессируются Т-лимфоцитами [38], однако, даже в предельно высоких концентрациях саксаглиптин оказывает умеренное ингибирующее действие на активность этих пептидаз и не способен вызвать явный иммунотоксический эффект.

## Список литературы

1. Green BD, Flatt PR, Bailey CJ. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors: A newly emerging drug class for the treatment of type 2 diabetes. Diab Vasc Dis Res. 2006 Dec;3(3):159-65. doi: 10.3132/dvdr.2006.024.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарат для медицинского применения Онглиза®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=65038757-2bea-47ef-a0fa-79fe9d684889
3. Boulton D. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Saxagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2016;56(1):11-24. doi:10.1007/s40262-016-0421-4.
4. Wang A, Dorso C, Kopcho L, Locke G, Langish R, Harstad E, Shipkova P, Marcinkeviciene J, Hamann L, Kirby MS. Potency, selectivity and prolonged binding of saxagliptin to DPP4: maintenance of DPP4 inhibition by saxagliptin in vitro and ex vivo when compared to a rapidly-dissociating DPP4 inhibitor. BMC Pharmacol. 2012 Apr 4; 12:2. doi: 10.1186/1471-2210-12-2. PMID: 22475049; PMCID: PMC3373380.
5. Kim YB, Kopcho LM, Kirby MS, Hamann LG, Weigelt CA, Metzler WJ, Marcinkeviciene J. Mechanism of Gly-Pro-pNA cleavage catalyzed by dipeptidyl peptidase-IV and its inhibition by saxagliptin (BMS-477118). Arch Biochem Biophys. 2006 Jan 1;445(1):9-18. doi: 10.1016/j.abb.2005.11.010.
6. Onglyza®, saxagliptin tablets (as saxagliptin hydrochloride) 2.5 and 5 mg. Oral Antihyperglycemic Agent, DPP-4 inhibitor, Incretin Enhancer. Product monograph. AstraZeneca Canada Inc., Ontario. Date of Revision: June 29, 2021.
7. Australian Government, Department of Health and Ageing, Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Saxagliptin Hydrochloride. Proprietary Product Name: Onglyza. Submission No: PM-2008-03469-3-5. Bristol-Myers Squibb Australia Pty Ltd PM-2008-03469-3-5 Final 13 April 2011
8. Onglyza® (saxagliptin): full prescribing information. AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850; USA 2017.
9. Boulton DW. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Saxagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor. Clin Pharmacokinet. 2017 Jan;56(1):11-24. doi: 10.1007/s40262-016-0421-4.
10. Thomas L, Eckhardt M, Langkopf E, Tadayyon M, Himmelsbach F, Mark M. (R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. J Pharmacol Exp Ther. 2008 Apr;325(1):175-82. doi: 10.1124/jpet.107.135723.
11. Augeri DJ, Robl JA, Betebenner DA, Magnin DR, Khanna A, Robertson JG, Wang A, Simpkins LM, Taunk P, Huang Q, Han SP, Abboa-Offei B, Cap M, Xin L, Tao L, Tozzo E, Welzel GE, Egan DM, Marcinkeviciene J, Chang SY, Biller SA, Kirby MS, Parker RA, Hamann LG. Discovery and preclinical profile of Saxagliptin (BMS-477118): a highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. J Med Chem. 2005 Jul 28;48(15):5025-37. doi: 10.1021/jm050261p.
12. European Medicines Agency. CHMP ASSESSMENT REPORT FOR Onglyza®. International Nonproprietary Name: saxagliptin. Procedure No. EMEA/H/C/001039. Doc.Ref.: EMEA/538345/2009 London, E14 4HB, UK.
13. Alavi F. Pharmacology/Toxicology Review and Evaluation. Saxagliptin (ONGLIZA®), 2008. Center for Drug Evaluation and Research. Application number 22-350. PHARMACOLOGY REVIEW(S). Part II.
14. Pollack PS, Chadwick KD, Smith DM, Billger M, Hirshberg B, Iqbal N, Boulton DW. Nonclinical and clinical pharmacology evidence for cardiovascular safety of saxagliptin. Cardiovasc Diabetol. 2017 Sep 13;16(1):113. doi: 10.1186/s12933-017-0595-6. PMID: 28903775; PMCID: PMC5598064.
15. Jax T. Treatment of patients with diabetes with GLP-1 analogues or DPP-4- inhibitors: a hot topic for cardiologists? Clin Res Cardiol. 2009 Feb;98(2):75-9. doi: 10.1007/s00392-008-0725-y.
16. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. Circulation. 2008 May 6;117(18):2340-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739938.
17. Koyani CN, Kolesnik E, Wölkart G, Shrestha N, Scheruebel S, Trummer C, Zorn-Pauly K, Hammer A, Lang P, Reicher H, Maechler H, Groschner K, Mayer B, Rainer PP, Sourij H, Sattler W, Malle E, Pelzmann B, von Lewinski D. Dipeptidyl peptidase-4 independent cardiac dysfunction links saxagliptin to heart failure. Biochem Pharmacol. 2017 Dec 1; 145:64-80. doi: 10.1016/j.bcp.2017.08.021.
18. Koyani CN, Trummer C, Shrestha N, Scheruebel S, Bourgeois B, Plastira I, Kickmaier S, Sourij H, Rainer PP, Madl T, Sattler W, Pelzmann B, Malle E, von Lewinski D. Saxagliptin but Not Sitagliptin Inhibits CaMKII and PKC via DPP9 Inhibition in Cardiomyocytes. Front Physiol. 2018 Nov 14; 9:1622. doi: 10.3389/fphys.2018.01622.
19. Brown SM, Smith CE, Meuth AI, Khan M, Aroor AR, Cleeton HM, Meininger GA, Sowers JR, DeMarco VG, Chandrasekar B, Nistala R, Bender SB. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition with Saxagliptin Ameliorates Angiotensin II-Induced Cardiac Diastolic Dysfunction in Male Mice. Endocrinology. 2017 Oct 1;158(10):3592-3604. doi: 10.1210/en.2017-00416.
20. Connelly KA, Advani A, Zhang Y, Advani SL, Kabir G, Abadeh A, Desjardins JF, Mitchell M, Thai K, Gilbert RE. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition improves cardiac function in experimental myocardial infarction: Role of stromal cell-derived factor-1α. J Diabetes. 2016 Jan;8(1):63-75. doi: 10.1111/1753-0407.12258.
21. Bradic J, Milosavljevic I, Bolevich S, Litvitskiy PF, Jeremic N, Bolevich S, Zivkovic V, Srejovic I, Jeremic J, Jovicic N, Mitrovic S, Jakovljevic V. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors attenuate cardiac ischaemia-reperfusion injury in rats with diabetes mellitus type 2. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2021 Apr;48(4):575-584. doi: 10.1111/1440-1681.13450.
22. Ikeda J, Kimoto N, Kitayama T, Kunori S. Cardiac DPP-4 inhibition by saxagliptin ameliorates isoproterenol-induced myocardial remodeling and cardiac diastolic dysfunction in rats. J Pharmacol Sci. 2016 Sep;132(1):65-70. doi: 10.1016/j.jphs.2016.08.008.
23. Kumar R, Bhargava P, Suchal K, Bhatia J, Arya DS. Targeting AGE-RAGE signaling pathway by Saxagliptin prevents myocardial injury in isoproterenol challenged diabetic rats. Drug Dev Res. 2021 Jun;82(4):589-597. doi: 10.1002/ddr.21779.
24. Sbaraglini ML, Molinuevo MS, Sedlinsky C, Schurman L, McCarthy AD. Saxagliptin affects long-bone microarchitecture and decreases the osteogenic potential of bone marrow stromal cells. Eur J Pharmacol. 2014 Mar 15; 727:8-14. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.01.028.
25. Fura A, Khanna A, Vyas V, Koplowitz B, Chang SY, Caporuscio C, Boulton DW, Christopher LJ, Chadwick KD, Hamann LG, Humphreys WG, Kirby M. Pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor saxagliptin in rats, dogs, and monkeys and clinical projections. Drug Metab Dispos. 2009 Jun;37(6):1164-1171. doi: 10.1124/dmd.108.026088.
26. Boulton DW. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Saxagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor. Clin Pharmacokinet. 2017 Jan;56(1):11-24. doi: 10.1007/s40262-016-0421-4.
27. Su H, Boulton DW, Barros A Jr, Wang L, Cao K, Bonacorsi SJ Jr, Iyer RA, Humphreys WG, Christopher LJ. Characterization of the *in vitro* and *in vivo* metabolism and disposition and cytochrome P450 inhibition/induction profile of saxagliptin in human. Drug Metab Dispos. 2012 Jul;40(7):1345-56. doi: 10.1124/dmd.112.045450.
28. Kandukoori NR, Uppu P, Yellu NR. Study of alterations in pharmacokinetics and pharmacodynamics of Saxagliptin in the presence of Rutin: An interaction study in rats. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2020 Nov; 10(11): 081-086. doi:10.7324/JAPS.2020.101111.
29. Sowjanya C, Rao AR, Veeresham C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of quercetin with saxagliptin in normal and diabetic rats. Pharmacologia. 2017; 8: 90-94.
30. Xia Z, Wei H, Duan J, Zhou T, Yang Z, Xu F. Chronic unpredicted mild stress-induced depression alter saxagliptin pharmacokinetics and CYP450 activity in GK rats. PeerJ. 2016 Jan 21;4: e1611. doi: 10.7717/peerj.1611.
31. Brierley JB, Brown AW, Calverley J. Cyanide intoxication in the rat: physiological and neuropathological aspects. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1976 Feb;39(2):129-40. doi: 10.1136/jnnp.39.2.129.
32. Levine S, Stypulkowski W. Experimental cyanide encephalopathy. AMA Arch Pathol. 1959 Mar;67(3):306-23.
33. Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. Diabetes Care. 2007 Jun;30(6):1335-43. doi: 10.2337/dc07-0228.
34. Karl T, Hoffmann T, Pabst R, von Hörsten S. Behavioral effects of neuropeptide Y in F344 rat substrains with a reduced dipeptidyl-peptidase IV activity. Pharmacol Biochem Behav. 2003 Jul;75(4):869-79. doi: 10.1016/s0091-3057(03)00154-0.
35. Karl T, Hoffmann T, Pabst R, von Hörsten S. Extreme reduction of dipeptidyl peptidase IV activity in F344 rat substrains is associated with various behavioral differences. Physiol Behav. 2003 Oct;80(1):123-34. doi: 10.1016/s0031-9384(03)00229-4.
36. Shubrook JH, Colucci RA, Schwartz FL. Exploration of the DPP-4 inhibitors with a focus on saxagliptin. Expert Opin Pharmacother. 2009 Dec;10(17):2927-34. doi: 10.1517/14656560903456046.
37. Holst JJ, Deacon CF. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. Diabetes. 1998 Nov;47(11):1663-70. doi: 10.2337/diabetes.47.11.1663.
38. Lankas GR, Leiting B, Roy RS, Eiermann GJ, Beconi MG, Biftu T, Chan CC, Edmondson S, Feeney WP, He H, Ippolito DE, Kim D, Lyons KA, Ok HO, Patel RA, Petrov AN, Pryor KA, Qian X, Reigle L, Woods A, Wu JK, Zaller D, Zhang X, Zhu L, Weber AE, Thornberry NA. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. Diabetes. 2005 Oct;54(10):2988-94. doi: 10.2337/diabetes.54.10.2988.
39. Burkey BF, Hoffmann PK, Hassiepen U, Trappe J, Juedes M, Foley JE. Adverse effects of dipeptidyl peptidases 8 and 9 inhibition in rodents revisited. Diabetes Obes Metab. 2008 Nov;10(11):1057-61. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00860. x.
40. Marguet D, Baggio L, Kobayashi T, Bernard AM, Pierres M, Nielsen PF, Ribel U, Watanabe T, Drucker DJ, Wagtmann N. Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Jun 6;97(12):6874-9. doi: 10.1073/pnas.120069197.
41. Fritz H, Hess R. Ossification of the rat and mouse skeleton in the perinatal period. Teratology. 1970 Nov;3(4):331-8. doi: 10.1002/tera.1420030409.
42. Fritz H. Prenatal ossification in rabbits as indicative of fetal maturity. Teratology. 1975 Jun;11(3):313-9. doi: 10.1002/tera.1420110310.
43. Vora KA, Porter G, Peng R, Cui Y, Pryor K, Eiermann G, Zaller DM. Genetic ablation or pharmacological blockade of dipeptidyl peptidase IV does not impact T cell-dependent immune responses. BMC Immunol. 2009 Apr 9; 10:19. doi: 10.1186/1471-2172-10-19.

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Так как препарат DT-SXG (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат саксаглиптина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату саксаглиптина Онглиза® (владелец РУ - АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-SXG были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата саксаглиптина. Поскольку лекарственный препарат DT-SXG является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах саксаглиптина у человека, полученные в исследованиях препарата Онглиза®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-SXG пока не проводились.

Саксаглиптин (BMS-477118) был первоначально разработан компанией Bristol-Myers-Squibb, которая в 2007 году стала частью Astra Zeneca. FDA и EMA одобрили саксаглиптин, соответственно, 31 июля и 31 сентября 2009 года. В дорегистрационный и регистрационный периоды было проведено 24 клинико-фармакологических исследования, в которых приняли участие 673 человека, из них – 620 получали саксаглиптин. Большинство участников (583/673) этих исследований были здоровыми добровольцами. Эффективность и безопасность саксаглиптина как в форме монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами (метформином, тиазолидиндионами, препаратами сульфонилмочевины, ингибиторами SGLT2) подтверждена результатами более 30 клинических исследований.

Самая высокая изученная повторная доза, применявшаяся в течении 2 недель, составила 400 мг. При этом не наблюдалось дозозависимых нежелательных реакций, а также не отмечено влияния препарата на интервал QT.

После перорального введения препарат быстро всасывается (значение медианы Tmax – менее 2 часов), при приеме натощак – значение Tmax обычно составляет 0,5-0,75 часа. У человека и лабораторных животных главный путь метаболизма саксаглиптина – это моногидроксилирование исходного соединения при участии ферментов семейства цитохрома Р450 CYP3A4/5 с образованием основного фармакологически активного метаболита 5-гидрокси-саксаглиптина или BMS-510849. Минорные метаболиты образуются путем гидроксилирования по другим позициям, а также за счет глюкуронирования или сульфатирования исходного соединения. Саксаглиптин и его активный метаболит BMS-510849 практически не связываются с белками плазмы. Свободная фракция саксаглиптина и BMS-510849 составляет около 100%.

Исследование баланса масс показало, что через 24 часа после перорального приема [14C]-саксаглиптина 71,4% общей радиоактивности было выведено с мочой, а 13,9% – с фекалиями. Почечный клиренс саксаглиптина (230 мл/мин) был приблизительно в 2 раза выше, чем клиренс креатинина и клиренс BMS-5108 (100 мл/мин), что свидетельствует об активной почечной секреции нетрансформированного препарата. Согласно данным ранних исследований при пероральном приеме стандартной дозы 5 мг средний период полувыведения для саксаглиптина и BMS-5108 составил, соответственно, 2,5 и 3,1 часа, с последующим моно-экспоненциальным снижением Cmax. Относительно недавнее усовершенствование биоаналитических методов позволило уточнить фармакокинентические параметры саксаглиптина и BMS-5108. В частности, было установлено, что фаза их элиминации состоит из двух частей, а период полувыведения препарата и его метаболита составляет, соответственно, 6,7 и 8,1 часа. Возраст, пол, расовая принадлежность оказывали минимальное влияние на фармакокинетические показатели саксаглиптина и BMS-510849. Повторный прием стандартных доз препарата не сопровождался его накоплением в различных тканях и органах.

Регистрационные исследования эффективности и безопасности саксаглиптина (Онглиза®) были проведены у пациентов сахарным диабетом 2 типа.

Эффективность и безопасность саксаглиптина как в форме монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами (метформином, тиазолидиндионами, препаратами сульфонилмочевины, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2 – sodium/glucose cotransporter-2)) подтверждена результатами более 30 клинических исследований, большая часть из которых была проведена в пострегистрационный период.

Для определения безопасности, эффективности и оценки влияния саксаглиптина на гликемический контроль, было проведено 6 двойных слепых контролируемых клинических исследования. В исследования были рандомизированы в общей сложности 4148 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, включая 3021 пациента, получавших саксаглиптин. Первичной конечной точкой всех исследований эффективности саксаглиптина в качестве монотерапии и в комбинациях с другими гипогликемическими препаратами было снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) через 24 недели после начала приема препарата (или ранее/позже, если исследование данного показателя в точке «24 недели» не проводили). В качестве вторичных конечных точек в большинстве исследований использовались уровень глюкозы в плазме натощак (ГПН) и постпрандиальная гликемия (ППГ).

Лечение саксаглиптином в дозе 5 мг один раз в день приводило к клинически и статистически значимым улучшениям показателей гликированного гемоглобина (HbA1c), ГПН и ППГ по сравнению с плацебо при монотерапии, в комбинации с метформином (в качестве начальной или дополнительной терапии), в сочетании с сульфонилмочевиной и в сочетании с тиазолидиндионом. Не было выявлено изменений массы тела, связанных с саксаглиптином. Снижение уровня HbA1c наблюдалось в разных подгруппах, включая пол, возраст, расу и исходный индекс массы тела (ИМТ), а более высокий исходный уровень HbA1c был связан с более значительным скорректированным средним изменением по сравнению с исходным уровнем при приеме саксаглиптина

Анализ данных исследований II-III фаз клинических исследований саксаглиптина показал, что нежелательные явления, зарегистрированные у более 5% всех пациентов, получавших саксаглиптин в дозах 2,5 и 5 мг, включали головную боль, назофарингиты, инфекции верхних дыхательных путей и мочеполового тракта. Эти данные отражают опыт применения саксаглиптина у 882 пациентов, средняя продолжительность применения саксаглиптина составила 21 неделю. Средний возраст пациентов составил 55 лет, 1,4% были в возрасте 75 лет и старше, 48,4% пациентов - мужчины. В исследовании участвовали 67,5% представителей европеоидной расы, 4,6% афроамериканцев, 17,4% азиатов, другие 10,5% и 9,8% были испанцами и латиноамериканцами. На исходном уровне популяция страдала диабетом в среднем 5,2 года, а средний уровень HbA1c составлял 8,2%. ИМТ у большинства пациентов был в диапазоне 28-32 кг/м2 (полностью соответствуют значениям данного параметра у больных сахарным диабетом 2 типа).

В четырех исследованиях было обнаружено снижение абсолютного количества лимфоцитов. Однако клиническое значение данного изменения остается недоказанным. Единственный случай лимфопении был обнаружен у пациента, получавшего лучевую терапию в связи с раком простаты. В общей сложности было зафиксировано 127 случаев развития гипогликемии (в основном у пациентов, принимавших саксаглиптин в комбинации с глибенкламидом), однако только 11 из них были признаны подтвержденными. Развитие серьезных нежелательных явлений было задокументировано во всех клинических исследованиях, только 4 из них имели связь с приемом саксаглиптина. Прием саксаглиптина не оказывал существенного влияния на изменение веса пациентов.

Прекращение терапии из-за побочных реакций произошло у 2,2%, 3,3% и 1,8% пациентов, получавших саксаглиптин 2,5 мг, 5 мг и плацебо соответственно. Наиболее частые побочные реакции (отмеченные как минимум у 2 пациентов, получавших саксаглиптин 2,5 мг, или по крайней мере у 2 пациентов, получавших саксаглиптин 5 мг), связанные с преждевременным прекращением терапии, включали лимфопению (0,1% и 0,5% против 0% соответственно), сыпь (0,2% и 0,3% по сравнению с 0,3%), повышение уровня креатинина в крови (0,3% и 0% по сравнению с 0%) и повышение уровня креатинфосфокиназы в крови (0,1% и 0,2% по сравнению с 0%).

Детальное исследование безопасности терапии саксаглиптином пришлось на пострегистрационный период. В частности, в этот период было проведено двухлетнее клиническое исследование SAVOR-TIMI 53, которые было специально спланировано таким образом, чтобы объективно оценить влияние саксаглиптина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В нем принимали участие 16492 пациента, страдающих сахарным диабетом II типа, с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или факторами риска развития кардиоваскулярных осложнений. Согласно результатам исследования SAVOR-TIMI 53, прием саксаглиптина на 27% увеличивал риск госпитализации в связи с развитием сердечной недостаточности. Вопрос о влиянии саксаглиптина на развитие сердечной недостаточности до настоящего времени считается спорным. Возможно, прием саксаглиптина в комбинации дапаглифлозином (ингибитор SGLT2), который существенно снижает риск развития сердечной недостаточности, может компенсировать возможный неблагоприятный эффект саксаглиптина на сердечно-сосудистую систему.

## 4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека

**4.1.1. Фармакокинетика**

В дорегистрационный и регистрационный периоды было проведено 24 клинико-фармакологических исследования, в которых приняли участие 673 человека, из них – 620 получали саксаглиптин. Большинство участников (583/673) этих исследований были здоровыми добровольцами [1, 2, 3]. Характеристика основных клинико-фармакологических исследований приведена в Таблице 4-1.

**Таблица 4-1.** Описание фармакокинетических исследований саксаглиптина [1, 2, 3]

| **Код** | **Исследование (Доза)** | **Лекарственная форма** | **N** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Фармакокинетика** | | | |
| CV181001 | Возрастающая единичная доза (1-100 мг) | Питьевой раствор и капсулы | 54 |
| CV181002 | Повторный прием возрастающих доз препарата, пациенты с сахарным диабетом 2 типа (2,5 – 50 мг) | Капсулы | 30 |
| CV181010 | Повторный прием возрастающих доз препарата (40 - 400 мг) | Капсулы | 40 |
| CV181004 | 14C-ADME (50 мг), однократный прием 14C-саксаглиптина | Питьевой раствор | 6 |
| **Биофармацевтика** | | | |
| CV181034 | Влияние приема пищи при однократном приеме (10 мг) | Таблетки (поздняя ЛФ) | 14 |
| CV181003 | Относительная биодоступность при однократном приеме (40 мг) | Капсулы *vs* таблетки (ранняя ЛФ) | 16 |
| CV181021 | Относительная биодоступность при однократном приеме (5 мг) | Капсулы *vs* таблетки (ранняя ЛФ) | 16 |
| CV181036 | Относительная биодоступность при однократном приеме (10 мг) | Таблетки (поздняя ЛФ) *vs* таблетки (ранняя ЛФ) | 12 |
| CV181037 | Относительная биодоступность при однократном приеме (5 мг) | Капсулы *vs* таблетки (поздняя ЛФ) | 16 |
| **Особые группы** | | | |
| CV181018 | Влияние возраста и пола (единичная доза,10 мг) | Таблетки (ранняя ЛФ) | 56 |
| CV181019 | Пациенты с почечной недостаточностью (10 мг) | Таблетки (ранняя ЛФ) | 40 |
| CV181020 | Пациенты с печеночной недостаточностью (10 мг) | Таблетки (ранняя ЛФ) | 36 |
| **Лекарственные взаимодействия** | | | |
| CV181005 | Кетоназол (200 мг 2 раза в день) + саксаглиптин (10 мг) | Таблетки (поздняя ЛФ) | 14 |
| CV181052 | Дигоксин (0,25 мг) + Саксаглиптин (10 мг) | Таблетки (ранняя ЛФ) | 14 |
| CV181053 | Дилтиазем (360 мг) + Саксаглиптин (10 мг) | Таблетки (поздняя ЛФ) | 14 |
| CV181017 | Метформин (1000 мг) + Саксаглиптин (100 мг) | Таблетки (поздняя ЛФ) | 18 |
| CV181026 | Глибенкламид (5 мг) + Саксаглиптин (10 мг) | Таблетки (поздняя ЛФ) | 30 |
| CV181028 | Пиоглитазон (45 мг) + Саксаглиптин (10 мг) | Таблетки (поздняя ЛФ) | 30 |
| CV181035 | Противоязвенные препараты (Маалокс®: гидроксид алюминия/гидроксид магния/симетикон; фамотидин; омепразол) + саксаглиптин (10 мг) | Таблетки (поздняя ЛФ) | 15 |
| CV181033 | Симвастатин (40 мг) + Саксаглиптин (10 мг) | Таблетки (ранняя ЛФ) | 24 |
| **Примечание:**  N – число участников, принимавших саксаглиптин.  Поздняя лекарственная форма – таблетки, покрытые пленочной оболочкой. | | | |

**Всасывание**

Растворимость саксаглиптина в воде при клинической дозе 5 мг относительно высока в широком диапазоне значений pH (≥16,9 мг/мл для pH 0,7-8,7) [1, 2]. По данным исследования CV181128 абсолютная биодоступность саксаглиптина при пероральном приеме составляет около 50% (48-52% у разных индивидуумов) [2, 4]. Согласно результатам анализа баланса масс (исследование CV181004 с использованием 50 мг [14C]-саксаглиптина) абсорбция саксаглиптина при пероральном приеме ≥ 7% [1, 2].

После введения *per os* препарат быстро всасывался (значение медианы Tmax менее 2 часов), при приеме натощак – значение Tmax обычно составляло 0,5-0,75 часа. Приведенные выше данные были получены в исследовании CV181037 с использованием таблеток 5 мг (в ЛФ, применяемой в клинической практике – таблетки, покрытые пленочной оболочкой) и участием здоровых добровольцев [2]. В более раннем исследовании CV181002 с использованием капсул 5 мг и участием пациентов с диабетом II типа значение показателя Tmax достигало 2,5 часов, при этом испытуемые получали препарат вместе с завтраком. Значения максимальной концентрации (Cmax) при приеме клинических таблеток (CV181037) и капсул (CV181002) составило, соответственно, 24,5 и 23,0 нг/мл [17].

Согласно результатам исследования CV181001, при приеме саксаглиптина (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) вместе с жирной пищей значение Cmax снижалось на 28%, показатель AUC повышался на 32%, среднее значение Tmax возрастало до 1,25 часа. Специальное исследование CV181034, проведенное позднее, подтвердило изменение показателей AUC (повышение на 27%) и Tmax (удлинение на 0,5 часа) при приеме саксаглиптина вместе с едой. При этом значение Cmax не претерпевало существенных изменений [2]. Колебания рН желудка (CV181035), по-видимому, не влияют на фармакокинетику саксаглиптина. Так, совместный прием препарата с   
Маалокс®, омепрозолом или фамотидином существенно не изменял его фармакокинетические параметры [1, 2].

Период полувыведения саксаглиптина (5 мг, натощак) и его основного метаболита BMS-510849 составляли, соответственно, 2,5 и 3,1 часа (CV181037). При увеличении дозы саксаглиптина до 400 мг/день длительность периода полувыведения не претерпевала существенных изменений (CV181001, CV181002, CV181010), что свидетельствует о линейности распределения и клиренса препарата [2].

**Распределение**

У здоровых добровольцев при однократном приеме саксаглиптина (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг) показатель AUC0-∞ составлял 77,6 нг\*час/мл. У пациентов с сахарным диабетом (CV181002), принимавших капсулы (5 мг), этот показатель был равен 77,0 нг\*час/мл (День 1) и 81,0 нг\*час/мл (День 14) [2].

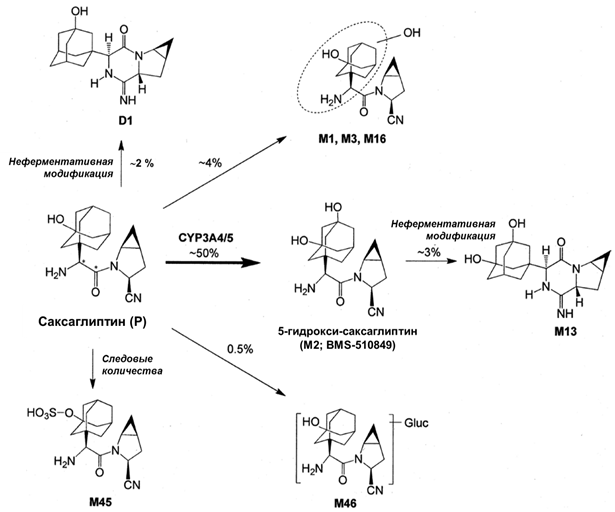
После однократного или повторного приема саксаглиптина в дозах от 5 до 400 мг натощак или во время еды, показатель AUC для BMS-510849 в 2-7 раз превосходил соответствующий параметр исходного соединения (CV181001; CV181002;   
CV181010) [2]. Соотношение саксаглиптин/BMS-510849 было относительно постоянным, как при однократном, так и при многократном приеме (CV181001, CV181002, CV181010) [1, 2, 4]. Индивидуальная вариабельность значений соотношения саксаглиптин/BMS-510849 была описана как типичная для субстрата CYP3A4/5 (30% коэффициент вариации для AUC, независимо от дозы). Кроме того, распределение значений AUC для саксаглиптина и BMS-510849 было непрерывным, без каких-либо признаков би- или полимодального распределения, которые могли бы указывать на метаболический полиморфизм (например, CYP3A5) [2].

Согласно данным исследования абсолютной биодоступности (CV181128), средний объем распределения саксаглиптина у здоровых нормальных субъектов составлял 123 л [2]. Методом равновесного диализа было показано, что саксаглиптин и его основной метаболит BMS-510849 практически не связываются с белками плазмы. Свободная фракция саксаглиптина и BMS-510849 составляла около 100%. Оценка общей радиоактивности крови и плазмы после однократного приема [14C]-саксаглиптина (CV181004) продемонстрировала, что концентрация препарата и его метаболитов в эритроцитах ниже, чем в плазме (соотношение плазма/кровь - 0,62) [1, 2, 4].

**Метаболизм**

У человека и лабораторных животных главный путь метаболизма саксаглиптина – это моногидроксилирование исходного соединения при участии ферментов семейства цитохрома Р450 CYP3A4/5 с образованием основного фармакологически активного метаболита 5-гидрокси-саксаглиптина или BMS-510849 [1, 2, 5, 6]. Кинетические исследования показали, что каталитическая активность CYP3A4 приблизительно в 4 раза превосходит активность CYP3A5 [4]. Таким образом, даже у индивидуумов с высокой активностью CYP3A5 основную роль в образовании метаболита М2 играет CYP3A4. Вариант фермента CYP3A5\*3 с низкой каталитической активностью встречается у 90% представителей белой расы, 72% уроженцев Азии, 63% латиноамериканцев и 32% чернокожих [7]. Популяционный анализ данных клинических исследований II/III фазы показал, что расовая принадлежность не влияет на параметры экспозиции саксаглиптина и BMS-510849, что подтверждает минимальный вклад CYP3A5 в метаболизм препарата [4]. Минорные метаболиты образуются путем гидроксилирования по другим позициям, а также за счет глюкуронирования или сульфатирования исходного соединения. Кроме того, небольшие количества саксаглиптина и BMS-510849 (метаболит М2) подвергаются внутримолекулярной циклизации и формируют соединения с кето-иминопиперазиновой кольцевой структурой, D1 и M13, соответственно (~2-3% от концентрации препарата и его основного метаболита, соответственно; Рисунок 4-1) [4]. Образование продуктов циклического амидина усиливается во влажной щелочной среде [8]. Эксперименты *in vitro* показали, что реакции циклизации и образование D1 и M13 являются неферментативными процессами [4].

**Рисунок 4-1.** Основные пути биотрансформации саксаглиптина [4].



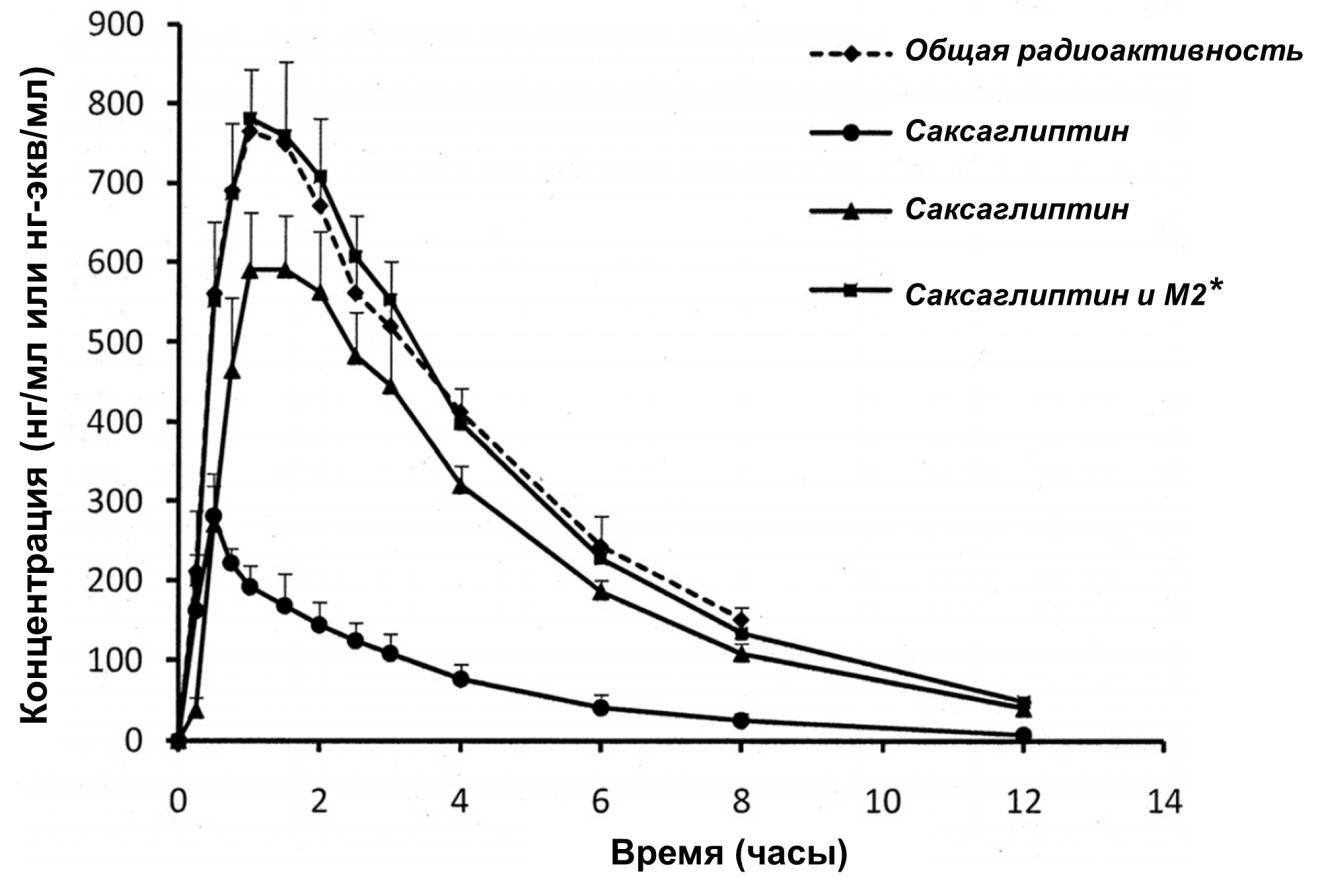
**Примечание:**

Метка [14C] была равномерно распределена между карбонильным и смежным с ним атомами углерода (обозначена \*). Расчетный поток радиоактивности через каждый путь представлен в виде % рядом с соответствующей стрелкой. D1, изомер саксаглиптина с кето-иминопиперазиновой кольцевой структурой, образуется в растворах.

Фармакокинетические данные (Рисунок 4-2) и результаты биотрансформационного профилирования (Рисунок 4-3) показали, что неметаболизированный препарат и BMS-510849 составляют основную часть относящихся к саксаглиптину компонентов, выявляемых в плазме [4]. В исследованиях с [14C]-саксаглиптином на долю неметаболизированного препарата и BMS-510849 приходилось, соответственно, 22 и 72% показателя AUC общей радиоактивности. Минорные метаболиты, обнаруженные в плазме, включали другие продукты гидроксилирования, соединения, образующиеся в результате глюкуронирования или сульфатирования, а также продукты реакции циклизации D1 и M13 [4].

Хотя саксаглиптин и его активный метаболит BMS-510849 содержат цианидный фрагмент, в метаболическом профиле человека следы цианидов отсутствовали (CV181031). Продукция цианидов обеспечивается ферментами CYP2C11 и CYP2C (в меньшей степени), которые у человека не экспрессируются [2].

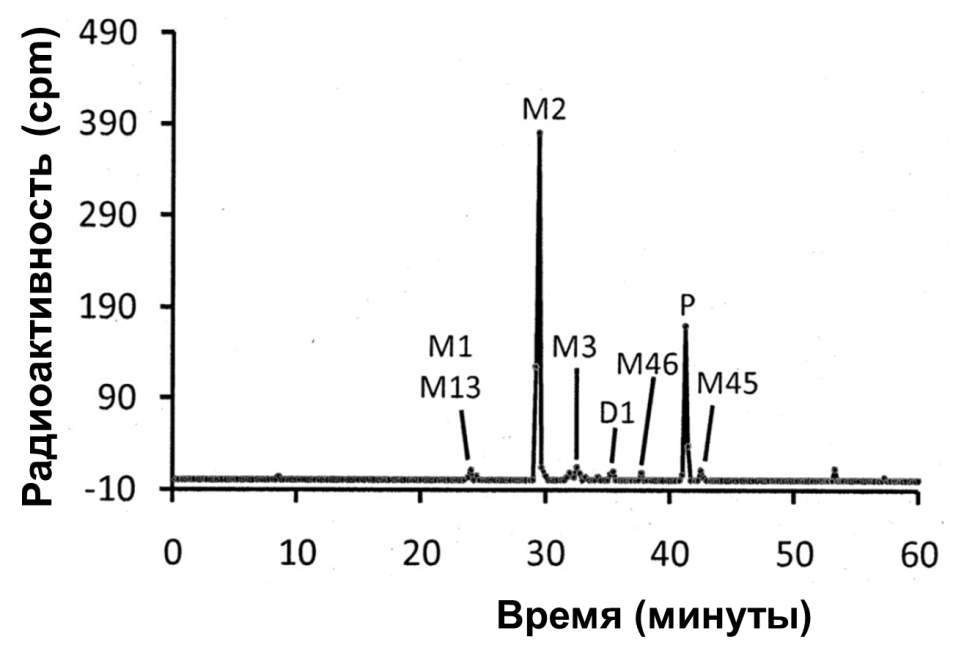
**Рисунок 4-2.** Кинетический профиль общей радиоактивности, саксаглиптина и его метаболита М2 в плазме здоровых добровольцев после перорального приема 50 мг (91,5 µCi) [14C]-саксаглиптина [4].



**Примечание:**

\* - может содержать примеси других гидроксилированных метаболитов саксаглиптина. Базируясь на результатах исследования профиля радиоактивности в образцах плазмы, можно ожидать, что примесь других продуктов гидроксилирования составляет не более 9% от концентрации М2 в каждой временной точке.

**Рисунок 4-3.** Профиль биотрансформации саксаглиптина в плазме через 4 часа после приема *per os* 50 мг (91,5 µCi) [14C]-саксаглиптина [4].



**Выведение**

Открытое нерандомизированное исследование баланса масс (CV181004) показало, что через 24 часа после перорального приема [14C]-саксаглиптина 71,4% общей радиоактивности было выведено с мочой, а 13,9% – с фекалиями [2, 4]. При 7-дневном наблюдении – 75% общей радиоактивности выводилось с мочой и 22% – с фекалиями. В моче на долю саксаглиптина приходилось 24% общей радиоактивности, на долю BMS-510849 – 36%, на долю минорных метаболитов -15%. В фекалиях на долю саксаглиптина приходилось 22% общей радиоактивности, на долю BMS-510849 – 8,4% [2, 4, 5].

Почечный клиренс саксаглиптина (230 мл/мин) был приблизительно в 2 раза выше, чем клиренс креатинина и клиренс BMS-510849 (100 мл/мин), что свидетельствует об активной почечной секреции нетрансформированного препарата [2, 5]. Однако, в экспериментах *in vitro*, не удалось идентифицировать конкретный почечный транспортер, обеспечивающий активную секрецию препарата [2, 5].

Согласно данным ранних исследований при пероральном приеме стандартной дозы 5 мг средний период полувыведения для саксаглиптина и BMS-510849 составил, соответственно, 2,5 и 3,1 часа, с последующим моно-экспоненциальным снижением Cmax [1, 2, 5]. Относительно недавнее усовершенствование биоаналитических методов позволило уточнить фармакокинентические параметры саксаглиптина и BMS-5108. В частности, было установлено, что фаза их элиминации состоит из двух частей, и период полувыведения препарата и его метаболита составляет, соответственно, 6,7 и 8,1 часа [5, 9].

**Линейность фармакокинетики**

Значения показателей Cmax и AUC саксаглиптина и его основного метаболита увеличивались пропорционально дозе. При повторном применении препарата один раз в сутки в любой дозировке не наблюдалось заметной кумуляции саксаглиптина или его основного метаболита. Не было выявлено зависимости клиренса саксаглиптина и его основного метаболита от дозы и времени при применении саксаглиптина один раз в сутки в дозах от 2,5 мг до 400 мг на протяжении 14 дней.

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

***Пациенты с нарушением функции почек***

Открытое исследование саксаглиптина в однократной пероральной дозе 10 мг было проведено для изучения его фармакокинетики у пациентов с различной степенью тяжести хронического нарушения функции почек в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек. В исследование были включены пациенты с нарушениями функции почек, которые на основании клиренса креатинина были классифицированы как нарушения легкой степени (приблизительная расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) > 45 до < 90 мл/мин/1 ,73 м2), средней степени (приблизительная рСКФ > 30 до < 45 мл/мин/1 ,73 м2) или тяжелой степени (приблизительная рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м2), а также пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на гемодиализе.

Степень нарушения функции почек не влияла на Сmax саксаглиптина или его основного метаболита. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени средние значения AUC саксаглиптина и его основного метаболита были соответственно в 1 ,2 и 1,7 раза выше, чем средние значения AUC у пациентов с нормальной функцией почек. Поскольку такое повышение значения не является клинически значимым, коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой степени не требуется. У пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени, а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, значения AUC саксаглиптина и его основного метаболита были соответственно в 2,1 и 4,5 раза выше, чем значения AUC у пациентов с нормальной функцией почек.

***Пациенты с нарушением функции печени***

У пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по Чайлд-Пью), средней (класс В по Чайлд-Пью) и тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью) экспозиция саксаглиптина была соответственно в 1,1, 1,4 и 1,8 раза выше, а экспозиция основного метаболита была соответственно на 22%, 27% и 33 % ниже, чем у здоровых добровольцев.

***Пожилые пациенты (в возрасте ≥65 лет)***

У пожилых пациентов (65-80 лет) значение AUC саксаглиптина было примерно на 60% выше, чем у пациентов молодого возраста (18-40 лет). Это не считается клинически значимым, поэтому коррекции дозы саксаглиптина только на основании возраста не требуется.

**Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Саксаглиптин не оказывал существенного влияния на фармакокинетику метформина (CV181017) [10], глибенкламида (CV181026) [10], пиоглитазона (CV181028) [10], дигоксина (CV181052) [2, 5], симвастатина (CV181033) [2, 5], дилтиазема (CV181053) [11] и кетоконазола (CV181005) [11], дапаглифлозина [12], а также этинилэстрадиола и норгестимата [13].

В свою очередь метформин (CV181017) 10], глибенкламид (CV181026) [10], пиоглитазон (CV181028) [10], дигоксин (CV181052) [2, 5], симвастатин (CV181033) [11], дилтиазем (CV181053) 11] и кетоконазол (CV181005) [11], гидроксид алюминия + гидроксид магния + симетикон (CV282035) [2, 5], фамотидин (CV181035) [2, 5], омепразол [2, 5] не оказывали существенного влияния на фармакокинетические параметры саксаглиптина. Следует отметить, что совместный прием саксаглиптина и кетоконазола или дилтиазема (ингибиторов CYP3A4) сопровождался значительным ростом (в 2-2,5 раза) показателя AUC саксаглиптина. Однако пропорциональное снижение значений показателя AUC BMC-510849, уравновешивало изменения фармакокинетики препарата [11]. Снижение дозы саксаглиптина при совместном приеме с мощными ингибиторами CYP3A4 рекомендовано только в США [14].

Совместный прием саксаглиптина (5 мг) и противотуберкулезного антибиотика рифампицина (600 мг; мощный индуктор CYP3A4) здоровыми добровольцами в течение 6 дней снижал среднее геометрическое значение Cmax и AUC0-∞ саксаглиптина на 53 и 76%, соответственно. При этом среднее геометрическое значение Cmax для BMS-510849 повышалось на 39%, а значение показателя AUC0-∞ не претерпевало существенных изменений [15]. Значение показателя AUC0-∞ для активных субстанций [саксаглиптин + BMS-510849] снижалось на 27%. Исследование активности ДПП-4 в образцах плазмы пациентов *ex vivo* не выявило клинически значимого снижения ингибирующей активности саксаглиптина при совместном приеме с рифампицином. В этой связи коррекция дозы саксаглиптина при совместном приеме с рифампицином была признана нецелесообразной [5, 15].

**4.1.2. Фармакодинамика**

Основными мишенями ДПП-4 являются инкретины, ГПП-1 и ГИП, участвующие в регуляции углеводного обмена. Торможение активности ДПП-4 приводит к повышению концентрации активных форм инкретинов и потенцирует их физиологические эффекты: повышение постпрандиальной секреции инсулина и снижение продукции глюкагона [1, 5].

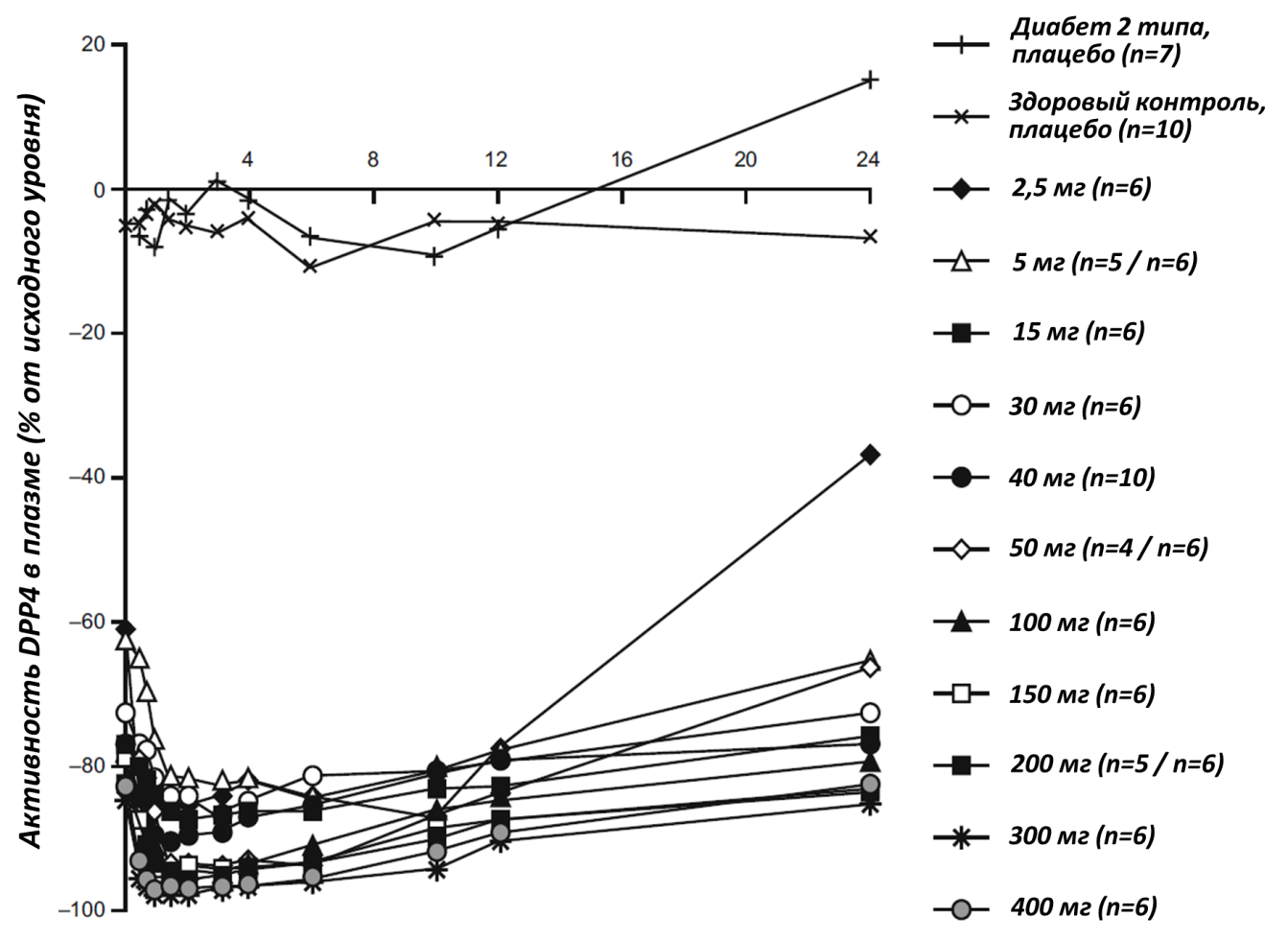
Фармакодинамика саксаглиптина была изучена в восьми клинических исследованиях [1]. Все исследования, кроме одного, включали здоровых добровольцев, получавших возрастающие дозы препарата. Исследование CV181002 было выполнено с участием больных сахарным диабетом 2 типа [1, 2].

Основными конечными точками исследований фармакодинамики саксаглиптина (CV181001, CV181002, CV181008, CV181010, CV181011, CV181037) служили: уровень ингибирования ДПП-4 (сравнение активности фермента в образцах плазмы до и после приема разных доз препарата); концентрация активного субстрата в плазме крови (сравнение концентрации активного ГПП-1 в образцах плазмы до и после приема разных доз препарата); показатели углеводного обмена (уровень глюкозы в плазме, сыворотке крови или интерстициальной жидкости, концентрации инсулина и HbA1с) [1, 2].

Регулярный прием саксаглиптина в дозах ≥5 мг/день обеспечивал эквивалентность максимального ингибирующего эффекта (Emax) и общего ингибирующего эффекта [AUEC, площадь под кривой “Изменение активности ДПП-4 в плазме (% от исходного уровня)- время”] в течение 24-часового интервала дозирования (Рисунок 4-4) [5]. При регулярном приеме саксаглиптина в дозе 2,5 мг значение AUEC для активности ДПП-4 в плазме было относительно низким, что может объяснить, по крайней мере частично, почему эта доза обычно показывала неоптимальное улучшение маркеров гликемического контроля по сравнению с дозами ≥5 мг [16, 17]. Сходным образом, приблизительно одинаковые значения AUEC для активности ДПП-4 в плазме при приеме саксаглиптина в дозах ≥5 мг позволяют объяснить, почему дозы 5 и 10 мг были одинаково эффективны в долгосрочных исследованиях [16, 18].

При приеме саксаглиптина в дозе 5 мг/день, однократно, полупериод ингибирующего действия препарата в отношении активности ДПП-4 в плазме достигал 26,9 часа [1, 2, 5, 14]. Следует отметить, что ингибирующее действие саксаглиптина на активность ДПП-4 в плазме длится намного дольше, чем полупериод выведения препарата и его активного метаболита 5-гидроксисаксоглиптина, 6,7 и 8,1 часа, соответственно [9]. Такое несоответствие можно объяснить низкой скоростью диссоциации комплексов ДПП-4 – саксаглиптин и ДПП4 – 5-гидроксисаксаглиптин. К сожалению, препарат и его основной метаболит имеют сравнительно низкие, близкие к пределам детектирования в человеческой плазме, значения Ki (0,1 и 0,2 нг/мл, соответственно) [9], что существенно затрудняет исследование их фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий. Как у здоровых добровольцев, получавших саксаглиптин в дозах 40-400 мг/ день, так и у больных сахарным диабетом 2 типа, получавших саксаглиптин в стандартной дозе 5 мг/день, было отмечено 2-3 кратное повышение уровня активных инкретинов, ГПП-1 и ГИП [5, 19]. Наблюдаемое повышение уровня активных форм ГПП-1 и ГИП не зависело от дозы саксаглиптина. У испытуемых, страдающих сахарным диабетом II типа, было обнаружено снижение постпрандиальной концентрации глюкагона и повышение ответа β-клеток на стимуляцию глюкозой, что, в конечном итоге, приводило к повышению уровня постпрандиального инсулина [5, 19].

**Рисунок 4-4.** Изменение активности ДПП-4 в плазме здоровых добровольцев и больных сахарным диабетом 2 типа после 14-дневного приема саксаглиптина в дозах 2,5-400 мг/день, однократно [5].



**Специфичность**

*Влияние на сердечно-сосудистую систему*

Прием саксаглиптина в дозах до 40 мг/день не приводил к клинически значимому удлинению интервала QTc (CV181032; CV181002; CV181010). Саксаглиптин в дозах 10 и 40 мг не влиял на частоту сердечных сокращений [2].

*Влияние на иммунную систему*

Прием саксаглиптина в дозе 100 мг приводил к развитию гриппоподобного синдрома, который сопровождался снижением количества лимфоцитов (CV181017;   
CV181005) [2].

## 4.2. Безопасность и эффективность

В ходе рандомизированных, контролируемых, двойных слепых клинических исследований (включая опыт разработки и пострегистрационный период) более 17 000 пациентов с сахарным диабетом 2 типа получали лечение саксаглиптином. Наиболее значимые клинические исследования фаз 2 и 3 представлены в Таблице 4-2.

Эффективность и безопасность саксаглиптина как в форме монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами (метформином, тиазолидиндионами, препаратами сульфонилмочевины, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2 – sodium/glucose cotransporter-2)) подтверждена результатами более 30 клинических исследований. Анализ данных исследований II-III фаз клинических исследований саксаглиптина показал, что нежелательные явления, зарегистрированные у более 5% всех пациентов, получавших саксаглиптин в дозах 2,5 и 5 мг, включали головную боль, назофарингиты, инфекции верхних дыхательных путей и мочеполового тракта.

Детальное исследование безопасности терапии саксаглиптином пришлось на пострегистрационный период. В частности, в этот период было проведено двухлетнее клиническое исследование SAVOR-TIMI 53, которые было специально спланировано таким образом, чтобы объективно оценить влияние саксаглиптина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В нем принимали участие 16492 пациента, страдающих сахарным диабетом II типа, с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или факторами риска развития кардиоваскулярных осложнений. Согласно результатам исследования SAVOR-TIMI 53, прием саксаглиптина на 27% увеличивал риск госпитализации в связи с развитием сердечной недостаточности. Вопрос о влиянии саксаглиптина на развитие сердечной недостаточности до настоящего времени считается спорным. Возможно, прием саксаглиптина в комбинации дапаглифлозином (ингибитор SGLT2), который существенно снижает риск развития сердечной недостаточности, может компенсировать возможный неблагоприятный эффект саксаглиптина на сердечно-сосудистую систему.

**Таблица 4-2.** Характеристика основных исследований эффективности и безопасности саксаглиптина (2 и 3 фазы клинических исследований).

| **Код** | **Цели исследования**  **(популяция исследования)** | **Участники (все/получавшие препарат)** | **Длительность, короткий период (весь период)** | **Дозы саксаглиптина** | **Тип исследования** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Монотерапия, рандомизированные, двойные-слепые, плацебо-контролируемые исследования (за исключением исследования CV181041)*** | | | | | |
| CV181008 | Исследование клинической эффективности и безопасности приема различных доз саксаглиптина (HbA1с 6,8-9,7%) | 423/315 | 12 недель или  6 недель | 2,5, 5, 10, 20, 40 мг/ день однократно или 100 мг/день однократно | Исследование в параллельных группах |
| CV181011 | Исследование клинической эффективности и безопасности саксаглиптина (HbA1с 7-10%) | 401/306 | 24 недели  (206 недель) | 2,5, 5, 10 мг/ день однократно | Многоцентровое (n=137) исследование с участием больных сахарным диабетом 2 типа, которым не удается стабилизировать уровень сахара диетой и физическими упражнениями |
| CV181038 | Исследование клинической эффективности и безопасности саксаглиптина (HbA1с 7-10%) | 365/291 | 24 недели  (76 недель) | 2,5, 5, или 2,5/5 мг/ день однократно утром или 5мг однократно вечером | Многоцентровое (n=72) исследование с участием больных сахарным диабетом 2 типа, которым не удается стабилизировать уровень сахара диетой и физическими упражнениями |
| CV181041 | Исследование механизма действия саксаглиптина (HbA1с 6-8%) | 36/20 | 12 недель  (116 недель) | 5 мг/ день однократно | Многоцентровое (n=3), открытое, плацебо-контролируемое исследование |
| ***Дополнительная терапия, плацебо-контролируемые исследования*** | | | | | |
| CV181013 | Исследование клинической эффективности и безопасности саксаглиптина в комбинации с тиазолидиндионом (HbA1с 7-10.5%) | 565/381 | 24 недели  (76 недель) | 2,5 или 5 мг/ день однократно + тиазолидиндион | Многоцентровое (n=172) исследование с участием больных сахарным диабетом 2 типа, которым не удается стабилизировать уровень сахара монотерапией тиазолидиндионом |
| CV181014 | Исследование клинической эффективности и безопасности саксаглиптина в комбинации с метформином (HbA1с 7-10%) | 743/564 | 24 недели  (206 недель) | 2,5, 5, 10 мг/ день однократно + метформин | Многоцентровое (n=152) исследование с участием больных сахарным диабетом 2 типа, которым не удается стабилизировать уровень сахара монотерапией метформином |
| CV181040 | Исследование клинической эффективности и безопасности саксаглиптина в комбинации с глибенкламидом (HbA1с 7,5-10,0%) | 768/501 | 24 недели  (76 недель) | 2,5 или 5 мг/ день однократно + глибенкламид | Многоцентровое (n=132) исследование с участием больных сахарным диабетом 2 типа, которым не удается стабилизировать уровень сахара препаратами сульфонилмочевины |
| ***Начальная комбинированная терапия, исследование с активным препаратом сравнения*** | | | | | |
| CV181039 | Исследование клинической эффективности и безопасности саксаглиптина в комбинации с метформином (HbA1с 8-12%) | 1306/978 | 24 недели  (76 недель) | 5 или 10 мг/ день однократно + метформин или 10 мг/ день однократно | Многоцентровое (n=196), рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности комбинации саксаглиптина и метформина в качестве начальной терапии при сахарном диабете II типа (сравнение с монотерапией саксаглиптином) |

**4.2.1. Эффективность применения саксаглиптина в рамках регистрационных исследований**

Для определения безопасности, эффективности и оценки влияния саксаглиптина на гликемический контроль, в общей сложности 4148 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, включая 3021 пациента, получавших саксаглиптин, были рандомизированы в 6 двойных слепых контролируемых клинических исследований. Первичной конечной точкой всех исследований эффективности саксаглиптина в качестве монотерапии и в комбинациях с другими гипогликемическими препаратами было снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) через 24 недели после начала приема препарата (или ранее/позже, если исследование данного показателя в точке «24 недели» не проводили). В качестве вторичных конечных точек в большинстве исследований использовались уровень глюкозы в плазме натощак (ГПН) и постпрандиальная гликемия (ППГ).

Лечение саксаглиптином в дозе 5 мг один раз в день приводило к клинически и статистически значимым улучшениям показателей гликированного гемоглобина (HbA1c), ГПН и ППГ по сравнению с плацебо при монотерапии, в комбинации с метформином (в качестве начальной или дополнительной терапии), в сочетании с сульфонилмочевиной и в сочетании с тиазолидиндионом. Не было выявлено изменений массы тела, связанных с саксаглиптином. Снижение уровня HbA1c наблюдалось в разных подгруппах, включая пол, возраст, расу и исходный индекс массы тела (ИМТ), а более высокий исходный уровень HbA1c был связан с более значительным скорректированным средним изменением по сравнению с исходным уровнем при приеме саксаглиптина.

**4.2.1.1. Саксаглиптин в качестве монотерапии**

Было проведено два двойных слепых плацебо-контролируемых исследования продолжительностью 24 недели для оценки эффективности и безопасности монотерапии саксаглиптином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В обоих исследованиях прием саксаглиптина один раз в сутки приводил к значительному улучшению уровня HbA1c (см. Таблицу 4-3). Результаты этих исследований были подтверждены двумя последующими 24-недельными региональными (азиатскими) исследованиями монотерапии, в которых саксаглиптин 5 мг сравнивали с плацебо [21].

**4.2.1.2. Стартовая комбинированная терапия с метформином**

Для оценки эффективности и безопасности саксаглиптина в дозе 5 мг в комбинации с метформином в качестве начальной комбинированной терапии у ранее не получавших лечения пациентов с неадекватным гликемическим контролем (HbA1c 8-12%) было проведено 24-недельное исследование. Начальная терапия комбинацией саксаглиптина 5 мг с метформином (n=306) обеспечила значительное улучшение показателей HbA1c, ГПН и ППГ по сравнению с только саксаглиптином (n=317) или только метформином (n=313) в качестве начальной терапии. Снижение уровня HbA1c от исходного уровня до 24-й недели наблюдалось во всех подгруппах, определенных по исходному уровню HbA1c, при этом большее снижение наблюдалось у пациентов с исходным уровнем HbA1c ≥ 10% (см. Таблицу 4-3). Улучшения показателей HbA1c, ГПН и ППГ после начальной терапии комбинацией саксаглиптина 5 мг с метформином сохранялись до 76 недели. Изменение HbA1c для саксаглиптина 5 мг в комбинации с метформином (n=177) по сравнению с только метформином (n=147) составило -0,5 % на 76 неделе [21].

**4.2.1.3. Комбинированная терапия при отсутствии адекватного гликемического контроля**

**Саксаглиптин в комбинации с метформином**

Было проведено дополнение к плацебо-контролируемому исследованию метформина продолжительностью 24 недели для оценки эффективности и безопасности саксаглиптина в комбинации с метформином у пациентов с неадекватным гликемическим контролем (HbA1c 7-10%), получавших только метформин. Саксаглиптин (n=186) обеспечил значительное улучшение показателей HbA1c, ГПН и ППГ по сравнению с плацебо (n=175). Улучшение показателей HbA1c, ГПН и ППГ после лечения саксаглиптином 5 мг на фоне приема метформина сохранялось до 102-й недели. Изменение HbA1c для саксаглиптина 5 мг на фоне приема метформина (n=31) по сравнению с плацебо + метформин (n=15) составило -0,8 % на 102 неделе [21].

**Саксаглиптин в комбинации с метформином в сравнении с комбинацией препаратов сульфонилмочевины и метформина**

Для оценки эффективности и безопасности саксаглиптина в дозе 5 мг в комбинации с метформином (428 пациентов) по сравнению с препаратами сульфонилмочевины (глипизид, 5 мг при необходимости титруют до 20 мг, средняя доза 15 мг) в комбинации с метформином (430 пациентов) у 858 пациентов с неадекватным гликемическим контролем (HbA1c 6,5–10 %), принимавших только метформин было проведено 52-недельное исследование. Средняя доза метформина составляла примерно 1900 мг в каждой группе лечения. Через 52 недели группы саксаглиптина и глипизида имели сходное среднее снижение HbA1c по сравнению с исходным уровнем в анализе по протоколу (-0,7% против -0,8% соответственно, средний исходный уровень HbA1c 7,5% для обеих групп). Сходные результаты были получены для популяции ITT. Снижение ГПН было немного меньше в группе саксаглиптина, так же в этой группе было больше случаев прекращения лечения (3,5% против 1,2%) из-за недостаточной эффективности, основанной на критериях ГПН, в течение первых 24 недель исследования. Саксаглиптин также значительно реже приводил к развитию гипогликемии: 3% (19 событий у 13 пациентов) по сравнению с 36,3% (750 событий у 156 пациентов) для глипизида. У пациентов, получавших саксаглиптин, наблюдалось значительное снижение массы тела, в то время как у пациентов, получавших глипизид, наблюдалось увеличение массы тела (-1,1 кг против +1,1 кг) [21].

**Комбинация саксаглиптина с метформином в сравнении с комбинацией ситаглиптина с метформином**

Для оценки эффективности и безопасности саксаглиптина 5 мг в комбинации с метформином (403 пациента) по сравнению с ситаглиптином 100 мг в комбинации с метформином (398 пациентов) у 801 пациента с неадекватным гликемическим контролем на фоне монотерапии метформином было проведено 18-недельное исследование. Через 18 недель саксаглиптин не уступал ситаглиптину в среднем снижении уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем. Снижение HbA1c по сравнению с исходным уровнем соответственно для саксаглиптина и ситаглиптина в первичном анализе в популяции PP (per protocol) составило -0,5% (среднее и медиана) и -0,6% (среднее и медиана). При финальном анализе всех полученных данных среднее снижение составило -0,4% и -0,6% соответственно для саксаглиптина и ситаглиптина, при этом медиана снижения составила -0,5% для обеих групп [21].

**Комбинация саксаглиптина с глибенкламидом**

Для оценки эффективности и безопасности саксаглиптина в комбинации с глибенкламидом у пациентов с неадекватным гликемическим контролем на момент включения (HbA1c 7,5-10%) на фоне приема субмаксимальной дозы глибенкламида было проведено дополнительное плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 24 недели. Саксаглиптин в комбинации с фиксированной промежуточной дозой сульфонилмочевины (глибенкламид 7,5 мг) сравнивали с титрованием до более высокой дозы глибенкламида (приблизительно у 92% пациентов в группе плацебо + глибенкламид было выполнено повышение дозы глибенкламида до конечной общей суточной дозы 15 мг). Саксаглиптин (n=250) обеспечил значительное улучшение показателей HbA1c, ГПН и ППГ по сравнению с титрованием до более высокой дозы глибенкламида (n=264). Улучшение показателей HbA1c и ППГ после лечения саксаглиптином в дозе 5 мг сохранялось до 76-й недели. Изменение HbA1c в группе саксаглиптина в дозе 5 мг (n=56) по сравнению с группой глибенкламида с увеличенной дозой + плацебо (n=27) составило -0,7% на 76-й неделе [21].

**Комбинация саксаглиптина с инсулином (с метформином или без него)**

Для оценки эффективности и безопасности саксаглиптина в комбинации со стабильной дозой инсулина (исходное среднее значение: 54,2 ЕД) у пациентов с неадекватным гликемическим контролем (HbA1c ≥ 7,5% и ≤ 11%) на монотерапии инсулином (n=141) или на инсулине в комбинации со стабильной дозой метформина (n=314) в общей сложности 455 пациентов с сахарным диабетом 2 типа приняли участие в 24-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Добавление саксаглиптина 5 мг к инсулину с метформином или без него обеспечило значительное улучшение HbA1c и ППГ через 24 недели по сравнению с добавлением плацебо к инсулину с метформином или без него. Сходное снижение уровня HbA1c по сравнению с плацебо было достигнуто у пациентов, получавших саксаглиптин в дозе 5 мг в дополнение к инсулину, независимо от применения метформина (-0,4% для обеих подгрупп). Улучшение по сравнению с исходным уровнем HbA1c сохранялось в группе, получавшей саксаглиптин в дополнение к инсулину, по сравнению с группой, получавшей плацебо в дополнение к инсулину с метформином или без него на неделе 52. Изменение HbA1c в группе саксаглиптина (n = 244) по сравнению с плацебо (n = 124) составило -0,4% на 52-й неделе [21].

**Комбинация саксаглиптина с тиазолидиндионами**

Для оценки эффективности и безопасности саксаглиптина в комбинации с тиазолидиндионом (ТЗД) у пациентов с неадекватным гликемическим контролем (HbA1c 7-10,5%) при монотерапии ТЗД было проведено плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 24 недели. Саксаглиптин (n=183) обеспечил значительное улучшение НПГ и ППГ при лечении в дозе 5 мг, которое сохранялись до 76-й недели. Изменение HbA1c для саксаглиптина 5 мг (n=82) по сравнению с ТЗД + плацебо (n=53) составило -0,9% на 76-й неделе [21].

**Добавление саксаглиптина к комбинированной терапии метформином и сульфонилмочевиной**

Для оценки эффективности и безопасности саксаглиптина (5 мг один раз в день) в комбинации с метформином + сульфонилмочевина (SU) у пациентов с неадекватным гликемическим контролем (HbA1c ≥ 7% и ≤ 10%) в общей сложности 257 пациентов с сахарным диабетом 2 типа приняли участие в 24-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Саксаглиптин (n=127) обеспечил значительное улучшение показателей HbA1c и ППГ по сравнению с плацебо (n=128). Изменение HbA1c для саксаглиптина по сравнению с плацебо составило -0,7% на 24-й неделе [21].

**Добавление саксаглиптина к комбинированной терапии дапаглифлозином с метформином**

В 24-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, сравнивали саксаглиптин в дозе 5 мг с плацебо в качестве дополнительной терапии у лиц с HbA1c 7–10,5%, получавших дапаглифлозин (ингибитор SGLT2) и метформин. Пациенты, завершившие первоначальный 24-недельный период исследования, имели право участвовать в контролируемом 28-недельном продленном исследования (52 недели).

Пациенты, получавшие саксаглиптин в сочетании с дапаглифлозином и метформином (n=153), достигли статистически значимого (p-значение <0,0001) большего снижения HbA1c по сравнению с группой, получавшей плацебо в сочетании с дапаглифлозином и метформином (n=162) через 24 недели (см. Таблицу 4-3). Эффект снижения HbA1c, наблюдаемый на 24-й неделе, сохранялся и на 52-й неделе. Профиль безопасности саксаглиптина, добавленного к дапаглифлозину с метформином в течение длительного периода лечения, соответствовал таковому, наблюдаемому в течение 24-недельного периода лечения в этом исследовании, а также в исследовании, в котором саксаглиптин и дапаглифлозин назначались одновременно в качестве дополнительной терапии пациентам, получавшим метформин.

*Доля пациентов, достигших уровня HbA1c < 7%.*

Доля пациентов, достигших уровня HbA1c <7% на 24-й неделе, была выше в группе, получавшей саксаглиптин 5 мг в сочетании с дапаглифлозином и метформином - 35,3% (95%, ДИ (28,2, 42,4)), по сравнению с группой, получавшей в сочетании с дапаглифлозином и метформином - 23,1% (95%, ДИ (16.9, 29.3)). Эффект снижения HbA1c, наблюдаемый на 24-й неделе, сохранялся на 52-й неделе [21].

**Таблица 4-3.** Ключевые результаты эффективности препарата Онглиза 5 мг в сутки в плацебо-контролируемых исследованиях монотерапии и в исследованиях дополнительной комбинированной терапии [21].

|  | **Средний исходный уровень HbA1c(%)** | **Среднее изменение2 в сравнении с исходным на неделе 24** | **Среднее изменение уровня HbA1c (%) на неделе 24 (95% ДИ)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Исследования монотерапии** | | | |
| CV181011 (n=103) | 8,0 | − 0,5 | − 0,6 (-0,9, -0,4)3 |
| CV181038 (n=69) | 7,9 | − 0,7 (утро) | − 0,4 (- 0,7, - 0,1)4 |
| (n=70) | 7,9 | − 0,6 (вечер) | − 0,4 (-0,6, -0,1)5 |
| **Исследования дополнительной и комбинированной терапии** | | | |
| CV181014: дополнительная к метформину терапия (n=186) | 8,1 | − 0,7 | − 0,8 (-1,0, -0,6)3 |
| CV181040: дополнительная терапия к сульфонилмочевине1 (n=250) | 8,5 | − 0,6 | − 0,7 (-0,9, -0,6)3 |
| D1680L00006: дополнительная терапия к комбинации метформина и сульфонилмочевины (n=257) | 8,4 | − 0,7 | − 0,7 (-0,9, -0,5)3 |
| CV181013: дополнительная к ТЗД терапия (n=183) | 8,4 | − 0,9 | − 0,6 (-0,8, -0,4)3 |
| CV181039: изначальная комбинация с метформином 6 |  |  |  |
| Общая популяция (n=306) | 9,4 | − 2,5 | − 0,5 (-0,7, -0,4)7 |
| Исходный уровень HbA1c ≥ 10% (n=107) | 10,8 | − 3,3 | − 0,6 (-0,9, -0,3)8 |
| SCV181168: последовательное дополнение к терапии комбинацией дапаглифлозином и метформином (n=315) | 7,9 | − 0,5 | − 0,4 (-0,5, -0,2)9 |
| CV181057: дополнительная к инсулину терапия (+/- метформин) | 8,7 | − 0,7 | − 0,4 (-0,6, -0,2)3 |
| Общая популяция (n=300) | | | |
| **Примечание:**  n = число рандомизированных пациентов (первичный анализ в популяции ITT), по которым доступными данные. 1 В группе плацебо общая суточная доза глибенкламида была увеличена с 7,5 до 15 мг. 2 Скорректированное среднее изменение по сравнению с исходным уровнем с поправкой на исходное значение (ANCOVA). 3 p<0,0001 в сравнении с плацебо. 4 p=0,0059 в сравнении с плацебо. 5 p=0,0157 в сравнении с плацебо. 6 Доза метформина была увеличена с 500 до 2000 мг в сутки в зависимости от переносимости. 7 Среднее изменение HbA1c представляет собой разницу между группами, получавшими саксаглиптин + метформин и только метформин (p<0,0001).  8 Среднее изменение HbA1c представляет собой разницу между группами, получавшими саксаглиптин + метформин и только метформин. 9 Среднее изменение HbA1c представляет собой разницу между группами саксаглиптин + дапаглифлозин + метформин и дапаглифлозин + метформин (p<0,0001). | | | |

**Добавление саксаглиптина и дапаглифлозина к терапии метформином**

Для сравнения комбинации саксаглиптина и дапаглифлозина, добавленных одновременно к метформину, по сравнению с саксаглиптином или дапаглифлозином, добавленных к метформину, было проведено 24-недельное рандомизированное двойное слепое активно-контролируемое исследование в общей сложности у 534 взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неадекватным контролем гликемии на фоне приема только метформина (HbA1c 8%-12%). Пациенты были рандомизированы в одну из трех групп лечения, получавших саксаглиптин 5 мг и дапаглифлозин 10 мг в сочетании с метформином, саксаглиптин 5 мг и плацебо в сочетании с метформином или дапаглифлозин 10 мг и плацебо в комбинации с метформином.

Группа саксаглиптина и дапаглифлозина достигла значительно большего снижения HbA1c по сравнению с группой саксаглиптина или группой только дапаглифлозина через 24 недели (см. Таблицу 4-4).

**Таблица 4-4.** HbA1c на неделе 24 в активно-контролируемом исследовании сравнения комбинации саксаглиптина и дапаглифлозина, добавляемых одновременно с метформином, с только саксаглиптином или только дапаглифлозином, или добавляемых к метформину [21].

| **Параметр эффективности** | **Саксаглиптин 5 мг + дапаглифлозин 10 мг + метформин** | **Саксаглиптин 5 мг + метформин** | **Дапаглифлозин 10 мг + метформин** |
| --- | --- | --- | --- |
| **N=1792** | **N=1762** | **N=1792** |
| HbA1c (%) на неделе 241 | | | |
| Исходное значение (среднее) | 8,93 | 9,03 | 8,87 |
| Изменение по сравнению с исходным уровнем (скорректированное средне3) | − 1,47 | − 0,88 | − 1,20 |
| (95% ДИ) | (-1,62, -1,31) | (-1,03, -0,72) | (-1,35, -1,04) |
| Отличие от комбинации саксаглиптина с метформином (скорректированное среднее3) | − 0,594 | − | − |
| (95% ДИ) | (-0,81, -0,37) |  |  |
| Отличие от комбинации дапаглифлозина с метформином (скорректированное среднее3) | − 0,275 | − | − |
| (95% ДИ) | (-0,48, -0,05) |  |  |
| **Примечание:**  1 LRM (longitudinal repeated measures) – проводилось длительное повторное измерение, использовались значения до применения терапии спасения). 2 Рандомизированные и пролеченные пациенты с исходным измерением и, по крайней мере, 1 измерением эффективности после исходного уровня. 3 Наименьшие квадраты с учетом исходных значений. 4 p-значение < 0,0001. 5 p-значение = 0,0166. | | | |

*Доля пациентов, достигших уровня HbA1c < 7%.*

В группе комбинации саксаглиптина с дапаглифлозином 41,4% пациентов (95% ДИ (34,5, 48,2)) достигли уровня HbA1c менее 7% по сравнению с 18,3% пациентов (95% ДИ (13,0, 23,5)) в группе саксаглиптина, и 22,2% пациентов (95% ДИ (16,1, 28,3)) в группе дапаглифлозина [21].

**4.2.1.4. Исследования эффективности и безопасности у особых групп пациентов**

**Пациенты с почечной недостаточностью**

Для оценки лечебного эффекта саксаглиптина в дозе 2,5 мг один раз в день по сравнению с плацебо у 170 пациентов (85 пациентов, получавших саксаглиптин, и 85 пациентов, получавших плацебо) с сахарным диабетом 2 типа (HbA1c 7,0-11%) и почечной недостаточностью (умеренная (n=90), тяжелая (n=41) или терминальная почечная недостаточность (n=39)) было проведено 12-недельное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. В этом исследовании 98,2% пациентов получали другие сахароснижающие препараты (75,3% — инсулин и 31,2% — пероральные сахароснижающие препараты; некоторые пациенты получали комбинацию инсулина и пероральных препаратов. Саксаглиптин значительно снижал уровень HbA1c по сравнению с плацебо; изменение HbA1c для саксаглиптина составило -0,9% на 12-й неделе (изменение HbA1c на -0,4% для плацебо). Улучшение уровня HbA1c после лечения саксаглиптином в дозе 2,5 мг сохранялось до 52-й недели, однако число пациентов, прошедших 52 недели без изменения сахароснижающего препарата, было низким (26 пациентов в группе саксаглиптина по сравнению с 34 пациентами в группе плацебо). Частота подтвержденных эпизодов гипогликемии была несколько выше в группе саксаглиптина (9,4%) по сравнению с группой плацебо (4,7%), хотя количество субъектов с любыми эпизодами гипогликемии не отличалось между группами лечения. Негативного влияния на функцию почек, определяемого по значению расчетной скорости клубочковой фильтрации или клиренса креатинина на 12-й и 52-й неделе, не наблюдалось [21].

**Дети**

Европейское агентство лекарственных средств отложило обязательство по представлению результатов исследований саксаглиптина в одной или нескольких подгруппах детей при лечении сахарного диабета 2 типа [21].

**Пациенты пожилого возраста**

GENERATION — 52-недельное исследование гликемического контроля с участием 720 пожилых пациентов, средний возраст которых составил 72,6 года; 433 субъекта (60,1%) были в возрасте до 75 лет и 287 субъектов (39,9%) были в возрасте ≥ 75 лет. Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших уровня HbA1c < 7% без подтвержденной или тяжелой гипогликемии. Не было разницы в проценте ответивших: 37,9% (саксаглиптин) и 38,2% (глимепирид) пациентов достигли первичной конечной точки. Меньшая доля пациентов в группе саксаглиптина (44,7%) по сравнению с группой глимепирида (54,7%) достигла целевого уровня HbA1c 7,0%. У меньшей доли пациентов в группе саксаглиптина (1,1%) по сравнению с группой глимепирида (15,3%) наблюдались подтвержденные или тяжелые эпизоды гипогликемии [21].

### 4.2.2. Безопасность саксаглиптина в рамках регистрационных исследований и пострегистрационного применения

Анализ данных клинических исследований саксаглиптина показал, что нежелательные явления, зарегистрированные у более 5 % всех пациентов, получавших саксаглиптин в дозах 2,5 и 5 мг, включали головную боль, назофарингиты, инфекции верхних дыхательных путей и мочевыводящих путей. Схожий спектр нежелательных явлений (за исключением инфекций мочевыводящих путей тракта) был зафиксирован в клинических исследованиях другого ингибитора ДПП-4 – ситаглиптина. Эти данные отражают опыт применения саксаглиптина у 882 пациентов, средняя продолжительность применения саксаглиптина составила 21 неделю. Средний возраст пациентов составил 55 лет, 1,4% были в возрасте 75 лет и старше, 48,4% пациентов - мужчины. В исследовании участвовали 67,5% представителей европеоидной расы, 4,6% афроамериканцев, 17,4% азиатов, другие 10,5% и 9,8% были испанцами и латиноамериканцами. На исходном уровне популяция страдала диабетом в среднем 5,2 года, а средний уровень HbA1c составлял 8,2%. ИМТ у большинства пациентов был в диапазоне 28-32 кг/м2 (полностью соответствуют значениям данного параметра у больных сахарным диабетом 2 типа).

В четырех исследованиях было обнаружено снижение абсолютного количества лимфоцитов. Однако клиническое значение данного изменения остается недоказанным. Единственный случай лимфопении был обнаружен у пациента, получавшего лучевую терапию в связи с раком простаты. В общей сложности было зафиксировано 127 случаев развития гипогликемии (в основном у пациентов, принимавших саксаглиптин в комбинации с глибенкламидом), однако только 11 из них были признаны подтвержденными. Развитие серьезных нежелательных явлений было задокументировано во всех клинических исследованиях, только 4 из них имели связь с приемом саксаглиптина. Прием саксаглиптина не оказывал существенного влияния на изменение веса пациентов.

Прекращение терапии из-за побочных реакций произошло у 2,2%, 3,3% и 1,8% пациентов, получавших саксаглиптин 2,5 мг, 5 мг и плацебо соответственно. Наиболее частые побочные реакции (отмеченные как минимум у 2 пациентов, получавших саксаглиптин 2,5 мг, или по крайней мере у 2 пациентов, получавших саксаглиптин 5 мг), связанные с преждевременным прекращением терапии, включали лимфопению (0,1% и 0,5% против 0% соответственно), сыпь (0,2% и 0,3% по сравнению с 0,3%), повышение уровня креатинина в крови (0,3% и 0% по сравнению с 0%) и повышение уровня креатинфосфокиназы в крови (0,1% и 0,2% по сравнению с 0%) [21].

**4.2.2.1. Общие данные по безопасности саксаглиптина в регистрационных исследованиях**

В таблице 4-5 представлены распространенные побочные реакции, за исключением гипогликемии, связанные с применением саксаглиптина. Эти побочные реакции чаще возникали при приеме саксаглиптина, чем при приеме плацебо, и наблюдались по крайней мере у 5% пациентов, получавших препарат саксаглиптин.

**Таблица 4-5.** Побочные реакции в плацебо-контролируемых исследованиях\*, отмеченные у ≥5% пациентов, получавших саксаглиптин в дозе 5 мг, и чаще, чем у пациентов, получавших плацебо [21].

| **Показатель** | **% пациентов** | |
| --- | --- | --- |
| **Саксаглиптин 5 мг** | **Плацебо** |
| **N=882** | **N=799** |
| Инфекции верхних дыхательных путей | 7,7 | 7,6 |
| Инфекции мочевыводящих путей | 6,8 | 6,1 |
| Головная боль | 6,5 | 5,9 |
| **Примечание:**  \* 5 плацебо-контролируемых исследований включают два исследования монотерапии и одно исследование дополнительной комбинированной терапии с каждым из следующих препаратов: метформином, тиазолидиндионом или глибуридом. В таблице представлены данные за 24 недели независимо от гликемического восстановления. | | |

У пациентов, принимавших саксаглиптин в дозировке 2,5 мг, головная боль (6,5%) была единственной побочной реакцией, о которой сообщалось с частотой <5% и чаще, чем у пациентов, принимавших плацебо.

Наблюдалось событие тромбоцитопении, соответствующее диагнозу идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Связь этого события с приемом саксаглиптина неизвестна.

Прекращение терапии из-за побочных реакций произошло у 2,2%, 3,3% и 1,8% пациентов, получавших саксаглиптин 2,5 мг, 5 мг и плацебо соответственно. Наиболее частые побочные реакции (отмеченные как минимум у 2 пациентов, получавших саксаглиптин 2,5 мг, или по крайней мере у 2 пациентов, получавших саксаглиптин 5 мг), связанные с преждевременным прекращением терапии, включали лимфопению (0,1% и 0,5% против 0% соответственно), сыпь (0,2% и 0,3% по сравнению с 0,3%), повышение уровня креатинина в крови (0,3% и 0% по сравнению с 0%) и повышение уровня креатинфосфокиназы в крови (0,1% и 0,2% по сравнению с 0%) [21].

**4.2.2.2. Данные по отдельным нежелательным явлениям в клинических исследованиях**

**Оценка обусловленных саксаглиптином сосудистых событий, зарегистрированных у пациентов с сахарным диабетом - исследование тромболизиса при инфаркте миокарда (SAVOR).**

SAVOR – исследование сердечно-сосудистых событий у 16 492 пациентов с HbA1c ≥ 6,5% и <12% (12 959 с установленным сердечно-сосудистым заболеванием; 3533 только с множественными факторами риска), которые были рандомизированы для добавления саксаглиптина (n = 8280) или плацебо (n = 8212) к региональным стандартам оказания помощи при имеющихся факторах риска HbA1c и сердечно-сосудистых заболеваний. Исследуемая популяция включала лиц ≥65 лет (n=8561) и ≥75 лет (n=2330) с нормальной или легкой почечной недостаточностью (n=13 916), а также умеренной (n=2240) или тяжелой (n=336) почечной недостаточностью.

Первичная конечная точка безопасности (noninferiority, не меньшей эффективности) и эффективности (superiority, преимущества) представляла собой комбинированную конечную точку, состоящую из времени до первого возникновения любого из следующих серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE – major adverse cardiovascular events): сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный ишемический инсульт.

После наблюдения в течение 2 лет исследование достигло своей основной конечной точки безопасности, продемонстрировав, что саксаглиптин не увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с диабетом 2 типа по сравнению с плацебо при добавлении к текущей базовой терапии.

Никаких преимуществ не наблюдалось в отношении MACE или смертности по любой причине.

Один компонент вторичной комбинированной конечной точки - госпитализация по поводу сердечной недостаточности, возникал чаще в группе саксаглиптина (3,5%) по сравнению с группой плацебо (2,8%), с номинальной статистической значимостью в пользу плацебо (ОР = 1,27; (95% ДИ: 1,07, 1,51); p = 0,007). Клинически значимые факторы, предсказывающие повышенный относительный риск при лечении саксаглиптином, не могут быть окончательно идентифицированы. Субъекты с повышенным риском госпитализации по поводу сердечной недостаточности, независимо от назначенного лечения, могут быть идентифицированы по известным факторам риска сердечной недостаточности, таким как исходная история сердечной недостаточности или нарушение функции почек. Тем не менее, пациенты, принимавшие саксаглиптин, с сердечной недостаточностью или нарушением функции почек в анамнезе, на исходном уровне не имели повышенного риска по сравнению с плацебо в отношении первичных или вторичных комбинированных конечных точек или смертности от всех причин.

Другая вторичная конечная точка - смертность от всех причин, наблюдалась с частотой 5,1% в группе саксаглиптина и 4,6% в группе плацебо (см. Таблицу 4-6). Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была сбалансирована по группам лечения. Был численный дисбаланс в не сердечно-сосудистых смертях, с большим количеством событий на саксаглиптин (1,8%), чем на плацебо (1,4%) (ОР = 1,27; (95% ДИ: 1,00, 1,62); Р = 0,051).

HbA1C был ниже при приеме саксаглиптина по сравнению с плацебо по данным предварительного анализа [21].

**Таблица 4-6.** Первичные и вторичные клинические конечные точки по группам лечения в исследовании SAVOR\* [21].

| **Конечная точка** | **Саксаглиптин** | | **Плацебо** | | **Отношение рисков (95% ДИ)†** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **(N=8280)** | | **(N=8212)** | |
| **Субъекты с событиями n (%)** | **Частота событий на 100 пациенто-лет** | **Субъекты с событиями n (%)** | **Частота событий на 100 пациенто-лет** |
| Первичная комбинированная | 613 | 3,76 | 609 | 3,77 | 1,00 |
| конечная точка: МАСЕ | (7,4) |  | (7,4) |  | (0,89, 1,12)‡,§, # |
| Вторичная комбинированная | 1059 | 6,72 | 1034 | 6,60 | 1,02 |
| Конечная точка: MACE-плюс | (12,8) |  | (12,6) |  | (0,94, 1,11)¶ |
| Все случаи смерти | 420 | 2,50 | 378 | 2/26 | 1,11 |
| (5,1) |  | (4,6) |  | (0,96, 1,27)¶ |
| **Примечание:**  \* Популяция ITT. † Отношение рисков скорректировано с учетом исходной функции почек и исходной категории риска сердечно-сосудистых заболеваний. ‡ p-value <0,001 для non-inferiority (основано на ОР <1,3) в сравнении с плацебо. § p-value = 0,99 для superiority (основано на ОР <1,0) в сравнении с плацебо. # События последовательно накапливались с течением времени, не было заметных различий частоты событий для саксаглиптина и плацебо с течением времени. ¶ Значимость не тестировалась. | | | | | |

**Переломы**

Частота переломов составила 1,0 и 0,6 на 100 пациенто-лет, соответственно, для саксаглиптина (объединенный анализ 2,5 мг, 5 мг и 10 мг) и плацебо. Дозировка 10 мг не является утвержденной дозировкой. Частота переломов у пациентов, получавших саксаглиптин, не увеличивалась с течением времени. Причинно-следственная связь не установлена, и доклинические исследования не продемонстрировали неблагоприятного воздействия саксаглиптина на кости [22].

**Периферические отеки**

В исследовании комбинированной терапии саксаглиптина и ТЗД, частота периферических отеков была выше для саксаглиптина 5 мг по сравнению с плацебо (8,1% и 4,3%, соответственно). Частота периферических отеков при приеме саксаглиптина 2,5 мг составила 3,1%. Ни одна из зарегистрированных нежелательных реакций в виде периферических отеков не привела к отмене исследуемого препарата. Частота периферических отеков для саксаглиптина 2,5 мг и 5 мг по сравнению с плацебо составила 3,6% и 2% по сравнению с 3% при монотерапии, 2,1% и 2,1% по сравнению с 2,2% при применении в качестве дополнительной терапии к метформину и 2,4% и 1,2% по сравнению с 2,2% в качестве дополнительной терапии к глибуриду [22].

**Нежелательные реакции при сопутствующем применении инсулина**

В исследовании с добавлением саксаглиптина к инсулину, частота нежелательных явлений, включая серьезные нежелательные явления и прекращение лечения из-за нежелательных явлений, была одинаковой для саксаглиптина и плацебо, за исключением подтвержденной гипогликемии [22].

**Гипогликемия**

Данные о побочных реакциях гипогликемии были основаны на всех сообщениях о гипогликемии. Одновременное измерение уровня глюкозы не требовалось или было нормальным у некоторых пациентов. Поэтому невозможно окончательно установить, что все эти сообщения отражают истинную гипогликемию.

В добавления саксаглиптина к глибуриду общая частота зарегистрированных случаев гипогликемии была выше для саксаглиптина 2,5 мг и 5 мг (13,3% и 14,6%) по сравнению с плацебо (10,1%). Частота подтвержденной гипогликемии в этом исследовании, определяемая как симптомы гипогликемии, сопровождающиеся уровнем глюкозы крови из пальца ≤50 мг/дл, составила 2,4% и 0,8% для саксаглиптина 2,5 мг и 5 мг и 0,7% для плацебо. Частота развития гипогликемии при приеме саксаглиптина 2,5 мг и 5 мг в монотерапии по сравнению с плацебо составила 4% и 5,6% по сравнению с 4,1% соответственно, 7,8% и 5,8% по сравнению с 5% при применении в качестве дополнительной терапии к метформину и 4,1%. и 2,7% по сравнению с 3,8% в качестве дополнительной терапии к ТЗД. Частота сообщений о гипогликемии составила 3,4% у ранее не получавших лечения пациентов, принимавших саксаглиптин 5 мг в сочетании с метформином, и 4% у пациентов, принимавших только метформин.

В активно-контролируемом исследовании, в котором сравнивали дополнительную терапию саксаглиптином 5 мг и глипизидом у пациентов с неадекватным контролем на фоне монотерапии метформином, частота гипогликемии составила 3% (19 случаев у 13 пациентов) при приеме саксаглиптина 5 мг по сравнению с 36,3% (750 случаев) у 156 пациентов) с глипизидом. Подтвержденная симптоматическая гипогликемия (сопровождающаяся уровнем глюкозы в крови из пальца ≤50 мг/дл) не была зарегистрирована ни у одного из пациентов, получавших саксаглиптин, и у 35 пациентов, получавших глипизид (8,1%) (p<0,0001).

В исследовании дополнительного назначения саксаглиптина к инсулину, общая частота зарегистрированных случаев гипогликемии составила 18,4% для саксаглиптина 5 мг и 19,9% для плацебо. Тем не менее, частота подтвержденной симптоматической гипогликемии (сопровождающейся уровнем глюкозы в крови из пальца <50 мг/дл) была выше при приеме саксаглиптина 5 мг (5,3%) по сравнению с плацебо (3,3%).

В исследовании дополнительного назначения саксаглиптина к метформину и сульфонилмочевине, общая частота зарегистрированных случаев гипогликемии составила 10,1% для саксаглиптина 5 мг и 6,3% для плацебо. Подтвержденная гипогликемия была зарегистрирована у 1,6% пациентов, получавших саксаглиптин, и ни у одного из пациентов, получавших плацебо [22].

**Реакции гиперчувствительности**

Связанные с гиперчувствительностью явления, такие как крапивница и отек лица, в объединенном анализе 5 исследований до 24 недели были зарегистрированы у 1,5%, 1,5% и 0,4% пациентов, получавших саксаглиптин 2,5 мг, 5 мг и плацебо соответственно. Ни одно из этих явлений у пациентов, получавших саксаглиптин, не потребовало госпитализации и не было оценено исследователями как угрожающее жизни. Один пациент, получавший саксаглиптин, в этом объединенном анализе был выведен из-за генерализованной крапивницы и отека лица [22].

**Почечная недостаточность**

В исследовании SAVOR побочные реакции, связанные с почечной недостаточностью, включая лабораторные изменения (т.е. удвоение уровня креатинина в сыворотке по сравнению с исходным уровнем и уровень креатинина в сыворотке >6 мг/дл), были зарегистрированы у 5,8% (483/8280) пациентов, получавших саксаглиптин и у 5,1% (422/8212) субъектов, получавших плацебо. Наиболее часто сообщаемыми побочными реакциями были нарушения функции почек (2,1% против 1,9%), острая почечная недостаточность (1,4% против 1,2%) и хроническая почечная недостаточность (0,8% против 0,9%) в группах саксаглиптина и плацебо соответственно. От исходного уровня до конца лечения наблюдалось среднее снижение рСКФ на 2,5 мл/мин/1,73 м2 у пациентов, получавших саксаглиптин, и среднее снижение на 2,4 мл/мин/1,73 м2 у пациентов, получавших плацебо. У большего числа пациентов, рандомизированных в группу саксаглиптина (421/5227, 8,1%), по сравнению с пациентами, рандомизированными в группу плацебо (344/5073, 6,8%), наблюдалось снижение рСКФ с >50 мл/мин (т.е. нормальная функция почек или легкая степень почечной недостаточности) до ≤50 мл/мин (т. е. при средней или тяжелой степени почечной недостаточности). Доля субъектов с почечными побочными реакциями увеличивалась с ухудшением исходной почечной функции и повышением возраста, независимо от назначенного лечения [22].

**Инфекции**

В базе данных открытых контролируемых клинических исследований саксаглиптина на сегодняшний день было 6 (0,12%) сообщений о туберкулезе среди 4959 пациентов, получавших саксаглиптин (1,1 на 1000 пациенто-лет), по сравнению с отсутствием сообщений о туберкулезе среди 2868 пациентов, получавших препарат сравнения. Два из этих шести случаев были подтверждены лабораторными исследованиями. В остальных случаях информация была ограничена или диагноз туберкулез был только предполагаемым. Ни один из шести случаев не произошел в Соединенных Штатах или в Западной Европе. Один случай произошел в Канаде у пациента родом из Индонезии, который недавно посетил Индонезию. Продолжительность лечения саксаглиптином до сообщения о туберкулезе колебалась от 144 до 929 дней. Количество лимфоцитов после лечения постоянно находилось в пределах референтного диапазона в четырех случаях. У одного пациента до начала лечения саксаглиптином была выявлена лимфопения, которая оставалась стабильной на протяжении всего лечения саксаглиптином. У последнего пациента количество изолированных лимфоцитов было ниже нормы примерно за четыре месяца до сообщения о туберкулезе. Спонтанных сообщений о туберкулезе, связанном с использованием саксаглиптина, не было. Причинно-следственная связь не была оценена, и на сегодняшний день слишком мало случаев, чтобы определить, связано ли развитие туберкулеза с использованием саксаглиптина.

На сегодняшний день в базе данных открытых контролируемых клинических исследований зарегистрирован один случай потенциальной оппортунистической инфекции у пациента, получавшего саксаглиптин, у которого зарегистрировано подозрение на сепсис пищевого происхождения со смертельным исходом, вызванный сальмонеллезом, примерно через 600 дней лечения саксаглиптином. Спонтанных сообщений об оппортунистических инфекциях, связанных с применением саксаглиптина не поступало [22].

**Жизненно важные показатели**

Клинически значимых изменений основных показателей жизнедеятельности у пациентов, получавших саксаглиптин, не наблюдалось [22].

**Лабораторные показатели**

Наблюдалось дозозависимое снижение абсолютного числа лимфоцитов при применении саксаглиптина. От исходного среднего абсолютного числа лимфоцитов, равного примерно 2200 клеток/мкл, среднее снижение составило примерно 100 и 120 клеток/мкл при приеме саксаглиптина 5 мг и 10 мг, соответственно, по сравнению с плацебо, и наблюдалось через 24 недели в объединенном анализе пяти плацебо- контролируемых клинических исследований. Подобные эффекты наблюдались при назначении саксаглиптина в дозе 5 мг в начальной комбинации с метформином по сравнению с монотерапией метформином. Для саксаглиптина в дозе 2,5 мг не наблюдалось никакой разницы по сравнению с плацебо. Доля пациентов, у которых количество лимфоцитов было ≤750 клеток/мкл, составила 0,5%, 1,5%, 1,4% и 0,4% в группах, принимавших саксаглиптин 2,5 мг, 5 мг, 10 мг и плацебо, соответственно. У большинства пациентов не наблюдалось рецидивов при повторном применении саксаглиптина, хотя у некоторых пациентов наблюдалось рецидивирующее снижение после повторного введения, что приводило к прекращению приема саксаглиптина. Снижение количества лимфоцитов не было связано с клинически значимыми побочными реакциями. Дозировка 10 мг не является утвержденной дозировкой.

В исследовании SAVOR наблюдалось среднее снижение числа лимфоцитов приблизительно на 84 клетки/мкл при применении саксаглиптина по сравнению с плацебо. Доля пациентов, у которых наблюдалось снижение числа лимфоцитов до ≤750 клеток/мкл, составила 1,6% (136/8280) и 1,0% (78/8212) в группе саксаглиптина и плацебо, соответственно.

Клиническое значение этого снижения количества лимфоцитов по сравнению с плацебо неизвестно. При наличии клинических показаний, например, в условиях необычной или длительной инфекции, следует измерять число лимфоцитов. Влияние саксаглиптина на число лимфоцитов у пациентов с отклонениями в числе лимфоцитов (например, при инфицировании вирусом иммунодефицита человека) неизвестно [22].

**4.2.2.3. Пострегистрационные данные**

На сегодняшний день саксаглиптин зарегистрирован в странах Европы, Азии, Японии, Австралии, США и Канаде. В России препарат зарегистрирован и используется с 2010 г. В июле 2009 года саксаглиптин был одобрен FDA, как препарат, применяющийся для лечения сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов. В 2009 г. саксаглиптин получил одобрение Европейского Медицинского Агентства (ЕМА).

Дополнительные побочные реакции были выявлены во время пострегистрационного применения саксаглиптина. Поскольку об этих реакциях сообщается добровольно из популяции неопределенного размера, как правило, невозможно надежно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с применением саксаглиптина. Среди побочных реакций, выявленных в ходе пострегистрационного наблюдения следует отметить реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек и эксфолиативные поражения кожи, острый панкреатит и тяжелую и инвалидизирующую артралгию [22].

## Список литературы

1. European Medicines Agency. CHMP ASSESSMENT REPORT FOR Onglyza®. International Nonproprietary Name: saxagliptin. Procedure No. EMEA/H/C/001039. Doc.Ref.: EMEA/538345/2009 London, E14 4HB, UK.
2. Australian Government, Department of Health and Ageing, Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Saxagliptin Hydrochloride. Proprietary Product Name: Onglyza. Submission No: PM-2008-03469-3-5. Bristol-Myers Squibb Australia Pty Ltd PM-2008-03469-3-5 Final 13 April 2011.
3. Lowy N. Saxagliptin (OnglizaTM) Clinical Review (s). Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: 22-350. June 30, 2009.
4. Su H, Boulton DW, Barros A Jr, Wang L, Cao K, Bonacorsi SJ Jr, Iyer RA, Humphreys WG, Christopher LJ. Characterization of the *in vitro* and *in vivo* metabolism and disposition and cytochrome P450 inhibition/induction profile of saxagliptin in human. Drug Metab Dispos. 2012 Jul;40(7):1345-56. doi: 10.1124/dmd.112.045450.
5. Boulton DW. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Saxagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor. Clin Pharmacokinet. 2017 Jan;56(1):11-24. doi: 10.1007/s40262-016-0421-4.
6. Alavi F. Pharmacology/Toxicology Review and Evaluation. Saxagliptin (ONGLIZA®), 2008. Center for Drug Evaluation and Research. Application number 22-350. PHARMACOLOGY REVIEW(S).
7. Xie HG, Wood AJ, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR. Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences. Pharmacogenomics. 2004 Apr;5(3):243-72. doi: 10.1517/phgs.5.3.243.29833.
8. Jones GS, Savage SA, Ivy S, Benitez PL, Ramirez A. Kinetic and mechanistic insight into the thermodynamic degradation of saxagliptin. J Org Chem. 2011 Dec 16;76(24):10332-7. doi: 10.1021/jo202052a.
9. Xu XS, Demers R, Gu H, Christopher LJ, Su H, Cojocaru L, Boulton DW, Kirby M, Stouffer B, Humphreys WG, Arnold ME. Liquid chromatography and tandem mass spectrometry method for the quantitative determination of saxagliptin and its major pharmacologically active 5-monohydroxy metabolite in human plasma: method validation and overcoming specific and non-specific binding at low concentrations. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2012 Mar 15;889-890:77-86. doi: 10.1016/j.jchromb.2012.01.033.
10. Patel CG, Kornhauser D, Vachharajani N, Komoroski B, Brenner E, Handschuh del Corral M, Li L, Boulton DW. Saxagliptin, a potent, selective inhibitor of DPP-4, does not alter the pharmacokinetics of three oral antidiabetic drugs (metformin, glyburide or pioglitazone) in healthy subjects. Diabetes Obes Metab. 2011 Jul;13(7):604-14. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01381.x.
11. Patel CG, Li L, Girgis S, Kornhauser DM, Frevert EU, Boulton DW. Two-way pharmacokinetic interaction studies between saxagliptin and cytochrome P450 substrates or inhibitors: simvastatin, diltiazem extended-release, and ketoconazole. Clin Pharmacol. 2011;3:13-25. doi: 10.2147/CPAA.S15227.
12. Coppenrath VA, Hydery T. Dapagliflozin/Saxagliptin Fixed-Dose Tablets: A New Sodium-Glucose Cotransporter 2 and Dipeptidyl Peptidase 4 Combination for the Treatment of Type 2 Diabetes. Ann Pharmacother. 2018 Jan;52(1):78-85. doi: 10.1177/1060028017731111.
13. Upreti VV, Hsiang CB, Li L, Xu X, LaCreta FP, Boulton DW. Effect of saxagliptin on the pharmacokinetics of the active components of Ortho-Cyclen(®), a combined oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate, in healthy women. Diabetes Obes Metab. 2012 Dec;14(12):1155-7. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01635.x.
14. Onglyza® (saxagliptin): full prescribing information. AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850; USA 2017.
15. Upreti VV, Boulton DW, Li L, Ching A, Su H, Lacreta FP, Patel CG. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of saxagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2011 Jul;72(1):92-102. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03937.x.
16. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, Chen RS; Saxagliptin 014 Study Group. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. Diabetes Care. 2009 Sep;32(9):1649-55. doi: 10.2337/dc08-1984.
17. Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, Nepal S, List J, Chen R; CV181-011 Study Investigators. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin. 2009 Oct;25(10):2401-11. doi: 10.1185/03007990903178735.
18. Rosenstock J, Gross JL, Aguilar-Salinas C, Hissa M, Berglind N, Ravichandran S, Fleming D. Long-term 4-year safety of saxagliptin in drug-naive and metformin-treated patients with Type 2 diabetes. Diabet Med. 2013 Dec;30(12):1472-6. doi: 10.1111/dme.12267.
19. Henry RR, Smith SR, Schwartz SL, Mudaliar SR, Deacon CF, Holst JJ, Duan RY, Chen RS, List JF. Effects of saxagliptin on β-cell stimulation and insulin secretion in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2011 Sep;13(9):850-8. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01417.x.
20. Borja-Hart NL, Whalen KL. Saxagliptin: a new dipeptidyl peptidase 4 inhibitor for type 2 diabetes. Ann Pharmacother. 2010 Jun;44(6):1046-53. doi: 10.1345/aph.1P003.
21. EMA. Summary of product characteristics. Onglyza. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onglyza-epar-product-information\_en.pdf
22. FDA. Highlights of prescribing information. Onglyza (saxagliptin) tablets for oral use. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2016/022350s014lbl.pdf

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-SXG (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат саксаглиптина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату саксаглиптина Онглиза® (владелец РУ - АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-SXG были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата саксаглиптина. Поскольку лекарственный препарат DT-SXG является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Программа фармакологических исследований саксаглиптина включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики, фармакологической безопасности и фармакокинетических взаимодействий.

Саксаглиптин является мощным селективным ингибитором дипептидилпептидазы-4. Этот фермент селективно отщепляет дипептиды от N-конца олигопептидов с пролином или аланином в предпоследней позиции. Дипептидилпептидаза-4 инактивирует глюкагоноподобный пептид-1, основной инсулинотропный гормон. Таким образом, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, в том числе и саксаглиптин, повышают уровень глюкагоноподобного пептида-1 и потенцируют его биологические эффекты, усиливая постпрандиальную секрецию инсулина.

При пероральном приеме саксаглиптин хорошо всасывался у всех видов лабораторных животных (мышей, крыс, собак и макак). Время достижения максимальной концентрации в плазме крови варьировало от 0,5 до 2 часов. Показатель биодоступности препарата у разных видов лабораторных животных был равен 51-76 %. Период полувыведения саксаглиптина составлял от 2 до 4 часов. У лабораторных животных не было выявлено накопления препарата и его активного метаболита при многократном приеме. Саксаглиптин метаболизируется ферментами комплекса цитохрома Р450, в частности CYP3A4/5, и выводится с мочой и калом. Основной метаболит саксаглиптина у мышей, крыс, собак и макак, 5-гидрокси-саксаглиптин (BMS-510849) так же, как исходное соединение ингибирует дипептидилпептидазу-4 по механизму “медленного связывания”. Однако его активность приблизительно в 2-3 раза ниже.

Токсикологические исследования не выявили нежелательных эффектов при приеме саксаглиптина в дозах, сравнимых с терапевтическими. Среди клинически значимых неблагоприятных воздействий следует отметить изъязвление кожных покровов у собак и макак при приеме высоких доз препарата. Результаты исследований влияния саксаглиптина на сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему и дыхательную систему не предполагают рисков для человека при применении клинических доз. По результатам исследований токсичности при однократном введении саксаглиптин следует рассматривать как малотоксичное вещество. Саксаглиптин в дозах до 2000 мг/кг не вызывал нежелательных явлений у крыс и мышей. У макак максимальная безопасная доза препарата составляла 25 мг/кг. У грызунов саксаглиптин в дозе 4000 мг/кг приводил к транзиторному замедлению прибавки в весе и снижению активности и/или к смертельному исходу. В исследованиях при многократном введении у грызунов отмечались следующие проявления токсичности: анемия, тромбоцитопения, спленомегалия и пульмонарный гистиоцитоз, а у собак основной мишенью действия препарата был желудочно-кишечный тракт. Результаты специальных исследований показали, что перечисленные эффекты были связаны с торможением активности ДПП-8 и/или ДПП-9 после приема саксаглиптина. При этом соотношение экспозиций к экспозициям, наблюдаемым у человека при приеме в терапевтической дозе, в среднем составляло более 480.

У саксаглиптина не было выявлено генотоксичности в серии стандартных исследований и канцерогенности в 2-х летних исследованиях на мышах и крысах. Саксаглиптин, при применении наивысших доз, оказывал влияние фертильность самок и самцов крыс. В исследованиях на крысах и кроликах не было выявлено тератогенного действия. Саксаглиптин и его основной метаболит BMS-510849 легко преодолевали трансплацентарный барьер. Кроме того, препарат в значительном количестве проникал в молоко подопытных животных. Прием высоких доз саксаглиптина беременными и кормящими самками крыс и кроликов вызывал задержку роста эмбрионов и детенышей, но не оказывал влияния на постнатальную выживаемость, репродуктивную функцию и другие параметры развития потомства. Саксаглиптин не оказывает местного раздражающего действия на кожу или глаза, однако является потенциальным кожным сенсибилизатором.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что саксаглиптин имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Лекарственный препарат Р-САКСАГЛИПТИН (код продукта - DT-SXG), таблетки, покрытые пленочной оболочкой (АО «Р-Фарм», Россия), является воспроизведенным препаратом по отношении к оригинальному препарату Онглиза®. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату саксаглиптина Онглиза® (владелец РУ - АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания). Препарат DT-SXG продемонстрировал эквивалентность референтному препарату Онглиза® в сравнительном тесте кинетики растворения, и, следовательно, на него можно экстраполировать литературные доклинические данные оригинального препарата Онглиза®, и рекомендовать препарат Р-САКСАГЛИПТИН (DT-SXG) для клинического исследования биоэквивалентности у здоровых добровольцев.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Оригинальный препарата саксаглиптина Онглиза® был зарегистрирован в РФ 25.08.2010. Саксаглиптин – пероральный ингибитор фермента ДПП-4, который зарегистрирован для лечения сахарного диабета 2 типа.

Так как препарат DT-SXG (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат саксаглиптина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату саксаглиптина Онглиза® (владелец РУ - АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-SXG были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата саксаглиптина. Поскольку лекарственный препарат DT-SXG является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах саксаглиптина у человека, полученные в исследованиях препарата Онглиза®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-SXG пока не проводились.

Саксаглиптин (BMS-477118) был первоначально разработан компанией Bristol-Myers-Squibb, которая в 2007 году стала частью Astra Zeneca. FDA и EMA одобрили саксаглиптин, соответственно, 31 июля и 31 сентября 2009 года. В дорегистрационный и регистрационный периоды было проведено 24 клинико-фармакологических исследования, в которых приняли участие 673 человека, из них – 620 получали саксаглиптин. Большинство участников (583/673) этих исследований были здоровыми добровольцами. Эффективность и безопасность саксаглиптина как в форме монотерпаии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами (метформином, тиазолидиндионами, препаратами сульфонилмочевины, ингибиторами SGLT2) подтверждена результатами более 30 клинических исследований.

Самая высокая изученная повторная доза, применявшаяся в течении 2 недель, составила 400 мг. При этом не наблюдалось дозозависимых нежелательных реакций, а также не отмечено влияния препарата на интервал QT.

После перорального введения препарат быстро всасывается (значение медианы Tmax – менее 2 часов), при приеме натощак – значение Tmax обычно составляет 0,5-0,75 часа. У человека и лабораторных животных главный путь метаболизма саксаглиптина – это моногидроксилирование исходного соединения при участии ферментов семейства цитохрома Р450 CYP3A4/5 с образованием основного фармакологически активного метаболита 5-гидрокси-саксаглиптина или BMS-510849. Минорные метаболиты образуются путем гидроксилирования по другим позициям, а также за счет глюкуронирования или сульфатирования исходного соединения. Саксаглиптин и его активный метаболит BMS-510849 практически не связываются с белками плазмы. Свободная фракция саксаглиптина и BMS-510849 составляет около 100%.

Исследование баланса масс показало, что через 24 часа после перорального приема [14C]-саксаглиптина 71,4% общей радиоактивности было выведено с мочой, а 13,9% – с фекалиями. Почечный клиренс саксаглиптина (230 мл/мин) был приблизительно в 2 раза выше, чем клиренс креатинина и клиренс BMS-5108 (100 мл/мин), что свидетельствует об активной почечной секреции нетрансформированного препарата. Согласно данным ранних исследований при пероральном приеме стандартной дозы 5 мг средний период полувыведения для саксаглиптина и BMS-5108 составил, соответственно, 2,5 и 3,1 часа, с последующим моно-экспоненциальным снижением Cmax. Относительно недавнее усовершенствование биоаналитических методов позволило уточнить фармакокинентические параметры саксаглиптина и BMS-5108. В частности, было установлено, что фаза их элиминации состоит из двух частей, а период полувыведения препарата и его метаболита составляет, соответственно, 6,7 и 8,1 часа. Возраст, пол, расовая принадлежность оказывали минимальное влияние на фармакокинетические показатели саксаглиптина и BMS-510849. Повторный прием стандартных доз препарата не сопровождался его накоплением в различных тканях и органах.

Регистрационные исследования эффективности и безопасности саксаглиптина (Онглиза®) были проведены у пациентов сахарным диабетом 2 типа.

Эффективность и безопасность саксаглиптина как в форме монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами (метформином, тиазолидиндионами, препаратами сульфонилмочевины, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2 – sodium/glucose cotransporter-2)) подтверждена результатами более 30 клинических исследований, большая часть из которых была проведена в пострегистрационный период.

Для определения безопасности, эффективности и оценки влияния саксаглиптина на гликемический контроль, было проведено 6 двойных слепых контролируемых клинических исследования. В исследования были рандомизированы в общей сложности 4148 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, включая 3021 пациента, получавших саксаглиптин. Первичной конечной точкой всех исследований эффективности саксаглиптина в качестве монотерапии и в комбинациях с другими гипогликемическими препаратами было снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) через 24 недели после начала приема препарата (или ранее/позже, если исследование данного показателя в точке «24 недели» не проводили). В качестве вторичных конечных точек в большинстве исследований использовались уровень глюкозы в плазме натощак (ГПН) и постпрандиальная гликемия (ППГ).

Лечение саксаглиптином в дозе 5 мг один раз в день приводило к клинически и статистически значимым улучшениям показателей гликированного гемоглобина (HbA1c), ГПН и ППГ по сравнению с плацебо при монотерапии, в комбинации с метформином (в качестве начальной или дополнительной терапии), в сочетании с сульфонилмочевиной и в сочетании с тиазолидиндионом. Не было выявлено изменений массы тела, связанных с саксаглиптином. Снижение уровня HbA1c наблюдалось в разных подгруппах, включая пол, возраст, расу и исходный индекс массы тела (ИМТ), а более высокий исходный уровень HbA1c был связан с более значительным скорректированным средним изменением по сравнению с исходным уровнем при приеме саксаглиптина

Анализ данных исследований II-III фаз клинических исследований саксаглиптина показал, что нежелательные явления, зарегистрированные у более 5% всех пациентов, получавших саксаглиптин в дозах 2,5 и 5 мг, включали головную боль, назофарингиты, инфекции верхних дыхательных путей и мочеполового тракта. Эти данные отражают опыт применения саксаглиптина у 882 пациентов, средняя продолжительность применения саксаглиптина составила 21 неделю. Средний возраст пациентов составил 55 лет, 1,4% были в возрасте 75 лет и старше, 48,4% пациентов - мужчины. В исследовании участвовали 67,5% представителей европеоидной расы, 4,6% афроамериканцев, 17,4% азиатов, другие 10,5% и 9,8% были испанцами и латиноамериканцами. На исходном уровне популяция страдала диабетом в среднем 5,2 года, а средний уровень HbA1c составлял 8,2%. ИМТ у большинства пациентов был в диапазоне 28-32 кг/м2 (полностью соответствуют значениям данного параметра у больных сахарным диабетом 2 типа).

В четырех исследованиях было обнаружено снижение абсолютного количества лимфоцитов. Однако клиническое значение данного изменения остается недоказанным. Единственный случай лимфопении был обнаружен у пациента, получавшего лучевую терапию в связи с раком простаты. В общей сложности было зафиксировано 127 случаев развития гипогликемии (в основном у пациентов, принимавших саксаглиптин в комбинации с глибенкламидом), однако только 11 из них были признаны подтвержденными. Развитие серьезных нежелательных явлений было задокументировано во всех клинических исследованиях, только 4 из них имели связь с приемом саксаглиптина. Прием саксаглиптина не оказывал существенного влияния на изменение веса пациентов.

Прекращение терапии из-за побочных реакций произошло у 2,2%, 3,3% и 1,8% пациентов, получавших саксаглиптин 2,5 мг, 5 мг и плацебо соответственно. Наиболее частые побочные реакции (отмеченные как минимум у 2 пациентов, получавших саксаглиптин 2,5 мг, или по крайней мере у 2 пациентов, получавших саксаглиптин 5 мг), связанные с преждевременным прекращением терапии, включали лимфопению (0,1% и 0,5% против 0% соответственно), сыпь (0,2% и 0,3% по сравнению с 0,3%), повышение уровня креатинина в крови (0,3% и 0% по сравнению с 0%) и повышение уровня креатинфосфокиназы в крови (0,1% и 0,2% по сравнению с 0%).

Детальное исследование безопасности терапии саксаглиптином пришлось на пострегистрационный период. В частности, в этот период было проведено двухлетнее клиническое исследование SAVOR-TIMI 53, которые было специально спланировано таким образом, чтобы объективно оценить влияние саксаглиптина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В нем принимали участие 16492 пациента, страдающих сахарным диабетом II типа, с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или факторами риска развития кардиоваскулярных осложнений. Согласно результатам исследования SAVOR-TIMI 53, прием саксаглиптина на 27% увеличивал риск госпитализации в связи с развитием сердечной недостаточности. Вопрос о влиянии саксаглиптина на развитие сердечной недостаточности до настоящего времени считается спорным. Возможно, прием саксаглиптина в комбинации дапаглифлозином (ингибитор SGLT2), который существенно снижает риск развития сердечной недостаточности, может компенсировать возможный неблагоприятный эффект саксаглиптина на сердечно-сосудистую систему.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения препарата DT-SXG, как и препарата сравнения Онглиза®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований монотерапии саксаглиптином и опыт пострегистрационного применения саксаглиптина). При применении саксаглиптина, как в рамках клинических исследований, так и при пострегистрационном применении, наблюдались нежелательные явления (в том числе и не связанные с применением саксаглиптина), перечисленные в таблице ниже.

**Таблица 5-1.** Частота возникновения НРЛ, отмеченных в клинических исследованиях монотерапии саксаглиптином и при пострегистрационном наблюдении, по системно-органным классам.

| **Нежелательная реакция** | **Частота** н**ежелательных реакций** |
| --- | --- |
| ***Инфекции и инвазии*** | |
| Инфекция верхних  дыхательных путей | Часто |
| Инфекция  мочевыводящих путей | Часто |
| Гастроэнтерит | Часто |
| Синусит | Часто |
| ***Нарушения со стороны иммунной системы*** | |
| Реакции гиперчувствительности 1 | Нечасто |
| Анафилактические реакции,  включая анафилактический шок 1 | Редко |
| ***Нарушения со стороны нервной системы*** | |
| Головокружение | Часто |
| Головная боль | Часто |
| ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*** | |
| Боль в животе | Часто |
| Диарея2 | Часто |
| Тошнота1 | Часто |
| Рвота | Часто |
| Панкреатит1 | Нечасто |
| Запор1 | Частота неизвестна |
| ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*** | |
| Сыпь1 | Часто |
| Дерматит1 | Нечасто |
| Зуд1 | Нечасто |
| Крапивница1 | Нечасто |
| Ангионевротический отек 1 | Редко |
| Буллезный пемфигоид1 | Частота неизвестна |
| ***Общие расстройства и нарушения в месте введения*** | |
| Утомляемость | Часто |
| **Примечание:**  1 Нежелательные реакции отмечены при пострегистрационном наблюдении.  2 Частота развития диареи составила 4,1% (36/882) в группе саксаглиптина 5 мг и 6,1% (49/799) в группе плацебо. | |

Учитывая, что лекарственный препарат DT-SXG, разработанный АО «Р-Фарм», представляет собой воспроизведенный препарат саксаглиптина, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Онглиза®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания), в связи с этим, предполагается, что соотношение риска и пользы для DT-SXG является положительным.

В планируемом исследовании по протоколу № CA10890174 каждый доброволец получит по 2 дозы саксаглиптина 5 мг натощак. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 7 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности саксаглиптина и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с саксаглиптином, в исследовании будет запрещен.

Кроме того, за добровольцами будет производится периодический контроль, включающий физикальное обследование, а также контроль лабораторных показателей, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза, панкреатическая амилаза, панкреатическая липаза, триглицериды, общий холестерин, креатинин, клиренс креатинина (КК), скорость клубочковой фильтрации (СКФ)) и общий анализ мочи. Это позволит своевременно выявить развитие НР, оказать необходимую помощь добровольцу (если такая потребуется) и при необходимости вывести его из исследования.

В настоящем исследовании предусмотрено включение здоровых добровольцев как мужского, так и женского пола. Допустимость включения как мужчин, так и женщин подтверждается результатами ранее проводившихся исследований фармакокинетики и с участием здоровых добровольцев.[[1]](#footnote-1) С целью обеспечения максимальной безопасности применения саксаглиптина у добровольцев женского пола, в рамках настоящего исследования будут учтены критерии, являющиеся противопоказаниями к назначению саксаглиптина у женщин, в частности лактация и беременность. Для предотвращения приема саксаглиптина беременными женщинами, в исследовании предусмотрено проведение теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом на скрининге и перед каждым приемом саксаглиптина.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве:

* Монотерапии;
* Стартовой комбинированной терапии с метформином;
* Комбинированная терапия с метформином, тиазолидиндионами, производными сульфонилмочевины, метформином и ингибиторами натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа, метформином и производными сульфонилмочевины, инсулином (в том числе в комбинации с метформином) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии.

### 5.3.2. Противопоказания

* Гиперчувствительность к саксаглиптину и другим компонентам препарата.
* Серьезная реакция гиперчувствительности в анамнезе, включающая анафилаксию, анафилактический шок и ангионевротический отек, к любому ингибитору ДПП-4.
* Сахарный диабет 1 типа.
* Диабетический кетоацидоз.
* Терминальная стадия почечной недостаточности, требующая проведения гемодиализа.
* Печеночная недостаточность тяжелой степени.
* Врожденная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и глюкозогалактозная мальабсорбция.
* Беременность и период грудного вскармливания.
* Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучались).

**С осторожностью:**

* Нарушение функции почек при рСКФ <45 мл/мин/1,73 м2;
* Пожилые пациенты;
* Совместное применение с производными сульфонилмочевины или инсулином;
* Пациенты с панкреатитом в анамнезе (связь между приемом препарата и повышенным риском развития панкреатита не установлена).

### 5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

В связи с тем, что применение саксаглиптина в период беременности не изучалось, не следует применять препарат в период беременности.

**Грудное вскармливание**

Неизвестно, проникает ли саксаглиптин в грудное молоко. В связи с тем, что не исключена возможность проникновения саксаглиптина в грудное молоко, следует прекратить грудное вскармливание на период лечения саксаглиптином или отменить терапию, учитывая соотношение риска для ребенка и пользы для матери.

### 5.3.4. Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, не измельчая и не разламывая.

***Монотерапия:*** рекомендуемая доза саксаглиптина составляет 5 мг 1 раз в сутки.

***Комбинированная терапия:*** рекомендуемая доза саксаглиптина составляет 5 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформином (в том числе в комбинации с производными сульфонилмочевины), тиазолидиндионами, производными сульфонилмочевины, метформином и ингибиторами натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа, инсулином (в том числе в комбинации с метформином).

***Стартовая комбинированная терапия с метформином:*** рекомендуемая доза саксаглиптина составляет 5 мг 1 раз в сутки, начальная доза метформина – 500 мг в сутки. В случае неадекватного ответа доза метформина может быть увеличена.

При применении саксаглиптина в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины может потребоваться снижение дозы инсулина или производных сульфонилмочевины для снижения риска гипогликемии.

При пропуске приема саксаглиптина пропущенную таблетку следует принять сразу, как только пациент об этом вспомнит, однако не следует принимать двойную дозу препарата в течение одних суток.

Безопасность и эффективность саксаглиптина в составе тройной терапии с метформином и тиазолидиндионом не установлены.

***Особые группы пациентов***

*Дети (≤18 лет)*

Безопасность и эффективность саксаглиптина у пациентов младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

*Пациенты пожилого возраста (≥65 лет)*

Коррекции дозы только на основании возраста не требуется.

*Пациенты с нарушением функции почек*

Пациентам с нарушением функции почек легкой степени или пациентам с нарушением функции почек средней степени с рСКФ >45 мл/мин/1,73 м2 коррекции дозы не требуется. Пациентам с нарушением функции почек средней степени с рСКФ <45 мл/мин/1,73 м2, а также пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени дозу следует снизить до 2,5 мг один раз в сутки.

Саксаглиптин противопоказан пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающимся в гемодиализе.

Поскольку дозу следует ограничить до 2,5 мг в зависимости от функции почек, оценку функции почек рекомендуется проводить до начала терапии и в соответствии со стандартной практикой – периодически впоследствии.

*Пациенты с нарушением функции печени*

Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Саксаглиптин следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени средней степени, а пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени препарат противопоказан.

### 5.3.5. Побочное действие

**Обзор профиля безопасности**

Наиболее частыми нежелательными реакциями, отмеченными в плацебо-контролируемых исследованиях у ≥5% пациентов, получавших саксаглиптин 5 мг, и с большей частотой, чем у пациентов в группе плацебо, были инфекции верхних дыхательных путей (7,7%), инфекции мочевыводящих путей (6,8%) и головная боль (6,5%).

В шести двойных слепых контролируемых клинических исследованиях безопасности и эффективности, проведенных для оценки влияния саксаглиптина на контроль гликемии, были рандомизированы 4148 пациентов с СД2, включая 3021 пациента, получавших саксаглиптин. В рандомизированных контролируемых двойных слепых клинических исследованиях (включая фазу разработки и пострегистрационное применение) терапию саксаглиптином получили более 17000 пациентов с СД2.

В объединенном анализе данных 1681 пациента с СД2, в том числе 882 пациентов, принимавших саксаглиптин 5 мг, которые были рандомизированы в пяти двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях безопасности и эффективности для оценки влияния саксаглиптина на контроль гликемии, общая частота развития нежелательных явлений у пациентов, получавших саксаглиптин 5 мг, была схожей с частотой в группе плацебо. Прекращение терапии из-за нежелательных явлений отмечали чаще у пациентов, получавших саксаглиптин 5 мг, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (3,3% по сравнению с 1,8%).

**Табличный перечень нежелательных реакций**

В Таблице 5-2 приведены нежелательные реакции, отмеченные у ≥5 % пациентов, получавших саксаглиптин 5 мг, и с большей частотой, чем в группе плацебо, или отмеченные у ≥2% пациентов, получавших саксаглиптин 5 мг, и на ≥1% чаще по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (данные объединенного анализа пяти исследований контроля гликемии, а также данные исследования стартовой комбинации с метформином с активным контролем).

Нежелательные реакции представлены по системно-органным классам и с указанием абсолютной частоты. Частота возникновения нежелательных реакций представлена в следующей градации: очень часто очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000) и частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

**Таблица 5-2.** Частота возникновения НРЛ, отмеченных в клинических исследованиях и при пострегистрационном наблюдении, по системно-органным классам.

| **Нежелательная реакция** | **Частота** н**ежелательных реакций в зависимости от схемы лечения** | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Монотерапия саксаглипти ном** | **Саксагли птин и метформин1** | **Саксаглиптин и производное сульфонилмоче вины**  **(глибенкламид)** | **Саксаглип тин и тиазолидин дион** | **Саксаглиптин в дополнение к метформину и производному сульфонилмоч**  **евины** |
| ***Инфекции и инвазии*** | | | | | |
| Инфекция  верхних  дыхательных путей | Часто | Часто | Часто | Часто |  |
| Инфекция  мочевыводящих путей | Часто | Часто | Часто | Часто |  |
| Гастроэнтерит | Часто | Часто | Часто | Часто |  |
| Синусит | Часто | Часто | Часто | Часто |  |
| Назофарингит |  | Часто2 |  |  |  |
| ***Нарушения со стороны иммунной системы*** | | | | | |
| Реакции гиперчувствительности 6 | Нечасто | Нечасто | Нечасто | Нечасто |  |
| Анафилактические реакции,  включая анафилактический шок 6 | Редко | Редко | Редко | Редко |  |
| ***Нарушения со стороны обмена веществ и питания*** | | | | | |
| Гипогликемия |  |  | Очень часто3 |  |  |
| Дислипидемия |  |  | Нечасто |  |  |
| Гипертриглицеридемия |  |  | Нечасто |  |  |
| ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*** | | | | | |
| Боль в животе | Часто | Часто | Часто | Часто |  |
| Диарея4 | Часто | Часто | Часто | Часто |  |
| Диспепсия |  | Часто |  |  |  |
| Метеоризм |  |  |  |  | Часто |
| Гастрит |  | Часто |  |  |  |
| Тошнота6 | Часто | Часто | Часто | Часто |  |
| Рвота | Часто | Часто | Часто | Часто |  |
| Панкреатит6 | Нечасто | Нечасто | Нечасто | Нечасто |  |
| Запор6 | Частота неизвестна | Частота неизвестна | Частота неизвестна | Частота неизвестна | Частота неизвестна |
| ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*** | | | | | |
| Сыпь6 | Часто | Часто | Часто |  |  |
| Дерматит6 | Нечасто | Нечасто | Нечасто | Нечасто |  |
| Зуд6 | Нечасто | Нечасто | Нечасто | Нечасто |  |
| Крапивница6 | Нечасто | Нечасто | Нечасто | Нечасто |  |
| Ангионевротический отек 6 | Редко | Редко | Редко | Редко |  |
| Буллезный пемфигоид6 | Частота неизвестна | Частота неизвестна | Частота неизвестна | Частота неизвестна | Частота неизвестна |
| ***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*** | | | | | |
| Артралгия7 |  | Нечасто |  |  |  |
| Миалгия5 |  | Часто |  |  |  |
| ***Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*** | | | | | |
| Эректильная дисфункция |  | Нечасто |  |  |  |
| ***Общие расстройства и нарушения в месте введения*** | | | | | |
| Утомляемость | Часто |  | Нечасто |  | Часто |
| Периферический отек |  |  |  | Часто |  |
| **Примечание:**  1 Включает применение саксаглиптина в дополнение к метформину и стартовую комбинацию с метформином.  2 Только при стартовой комбинированной терапии.  3 Статистически значимой разницы по сравнению с плацебо не отмечено. Случаи подтвержденной гипогликемии нечасто отмечались в группах саксаглиптина 5 мг (0,8%) и плацебо (0,7%).  4 Частота развития диареи составила 4,1% (36/882) в группе саксаглиптина 5 мг и 6,1% (49/799) в группе плацебо.  5 При стартовой комбинации с метформином миалгия отмечалась нечасто.  6 Нежелательные реакции отмечены при пострегистрационном наблюдении.  7 Также отмечено при пострегистрационном наблюдении. | | | | | |

**Результаты исследования SAVOR**

В исследовании SAVOR 8240 пациентов получали саксаглиптин 5 мг или 2,5 мг один раз в сутки, а 8173 пациента получали плацебо. Общая частота нежелательных явлений в этом исследовании в группе пациентов, получавших саксаглиптин, была сходной с частотой в группе плацебо (72,5% против 72,2%, соответственно).

Частота панкреатита, подтвержденного в соответствии с протоколом исследования, составила 0,3 % в группах саксаглиптина и плацебо в популяции в соответствии с назначенным лечением.

Частота реакций гиперчувствительности составила 1,1% как у пациентов, получавших саксаглиптин, так и у пациентов, получавших плацебо.

Общая частота случаев гипогликемии (отмеченных в дневниках пациентов) составила 17,1% у пациентов, получавших саксаглиптин, и 14,8% у пациентов, получавших плацебо. Доля пациентов, у которых на фоне лечения отмечены случаи тяжелой гипогликемии (гипогликемии, потребовавшей помощи третьих лиц), была больше в группе саксаглиптина по сравнению с группой плацебо (2,1% и 1,6%, соответственно). Повышенный риск гипогликемии в целом и тяжелой гипогликемии в группе саксаглиптина, главным образом, отмечен у пациентов, исходно получавших производные сульфонилмочевины, но не у пациентов, исходно получавших монотерапию инсулином или метформином. Повышенный риск гипогликемии в целом и тяжелой гипогликемии, главным образом, отмечен у пациентов с исходным значением А1С <7%.

Снижение числа лимфоцитов отмечено у 0,5% пациентов, получавших саксаглиптин и у 0,4% пациентов, получавших плацебо.

Госпитализация по поводу сердечной недостаточности отмечалась более часто в группе саксаглиптина (3,5%) по сравнению с группой плацебо (2,8%) с номинальной статистической значимостью в пользу плацебо (ОР 1,27; 95% ДИ от 1,07 до 1,51; p=0,007).

**Описание отдельных нежелательных реакций**

***Гипогликемия***

Сведения о гипогликемии как нежелательной реакции были собраны на основе всех сообщений о гипогликемии; не требовалось сопутствующее измерение концентрации глюкозы.

При применении саксаглиптина в дополнение к комбинированной терапии метформином и производным сульфонилмочевины общая частота развития гипогликемии составила 10,1% в группе саксаглиптина 5 мг и 6,3% в группе плацебо.

При применении саксаглиптина в дополнение к инсулину (с метформином или без него) общая частота развития гипогликемии составила 18,4% в группе саксаглиптина 5 мг и 19,9% в группе плацебо.

***Лабораторные и инструментальные исследования***

В клинических исследованиях частота нежелательных явлений в виде изменений лабораторных показателей была схожей у пациентов, получавших саксаглиптин 5 мг, и у пациентов, получавших плацебо. Наблюдалось небольшое снижение абсолютного числа лимфоцитов. При анализе объединенных данных плацебо-контролируемых исследований отмечено среднее снижение примерно на 100 клеток/мкл абсолютного числа лимфоцитов от исходного среднего числа 2200 клеток/мкл при применении саксаглиптина 5 мг по сравнению с плацебо. Среднее абсолютное число лимфоцитов оставалось стабильным при ежедневном применении препарата продолжительностью до 102 недель. Снижение числа лимфоцитов не сопровождалось клинически значимыми нежелательными реакциями. Клиническое значение снижения числа лимфоцитов по сравнению с группой плацебо неизвестно.

### 5.3.6. Передозировка

*Симптомы*

Симптомов интоксикации не описано при длительном приеме препарата в дозах, до 80 раз превышающих рекомендованные.

*Лечение*

В случае передозировки следует применять симптоматическую терапию. Саксаглиптин и его основной метаболит выводятся из организма при помощи гемодиализа (скорость выведения: 23% дозы за 4 ч).

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Анализ данных клинических исследований позволяет предполагать, что риск клинически значимых взаимодействий саксаглиптина с другими лекарственными средствами при их совместном применении невелик.

Метаболизм саксаглиптина преимущественно опосредован системой изоферментов цитохрома Р450 3А4/5 (CYP3А4/5). В исследованиях *in vitro* было показано, что саксаглиптин и его основной метаболит не ингибируют изоферменты CYP1А2, 2А6, 2В6, 2С8, 2С9, 2C19, 2D6, 2Е1 и 3А4 и не индуцируют изоферменты CYP1А2, 2В6, 2С9, и 3А4. Поэтому не ожидается влияния саксаглиптина на метаболический клиренс препаратов, в метаболизме которых участвуют указанные изоферменты, при их совместном применении. Саксаглиптин является субстратом P-gp, но не является значимым ингибитором или индуктором P-gp.

В исследованиях с участием здоровых добровольцев фармакокинетические показатели саксаглиптина и его основного метаболита значимо не изменялись под влиянием метформина, глибенкламида, пиоглитазона, дигоксина, симвастатина, дилтиазема, омепразола, комбинации алюминия гидроксида, магния гидроксида и симетикона, а также фамотидина.

Рифампицин существенно снижает экспозицию саксаглиптина без изменения AUC его активного метаболита. Рифампицин не влияет на ингибирование ДПП-4 в плазме крови в течение 24-часового интервала терапии.

Кетоконазол значительно повышает экспозицию саксаглиптина. Подобное значимое увеличение концентрации саксаглиптина в плазме крови ожидается при применении других мощных ингибиторов изоферментов CYP3А4/5 (например, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и телитромицин). При совместном применении с мощным ингибитором изоферментов CYP3А4/5 доза саксаглиптина должна составлять 2,5 мг.

Саксаглиптин значимо не изменяет фармакокинетические показатели метформина, глибенкламида, пиоглитазона, дигоксина, симвастатина, дилтиазема, кетоконазола или перорального комбинированного (эстроген+гестаген) контрацептивного средства.

Совместное применение саксаглиптина и индукторов изоферментов СУРЗА4/5 (таких как карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал и фенитоин), за исключением рифампицина, не изучалось и может привести к уменьшению концентрации саксаглиптина в плазме и увеличению концентрации его основного метаболита. При совместном применении саксаглиптина с мощным индуктором изоферментов CYP3А4/5 следует осуществлять тщательный гликемический контроль.

Влияние курения, диетического питания, приема растительных препаратов и употребления алкоголя на фармакокинетику саксаглиптина не изучалось.

### 5.3.8. Особые указания

**Общие**

Саксаглиптин противопоказан пациентам с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

Саксаглиптин не является заменой инсулина у пациентов, нуждающихся в инсулине.

**Острый панкреатит**

Применение ингибиторов ДПП-4 связано с риском развития острого панкреатита. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: продолжительная, интенсивная боль в области живота. При подозрении на развитие панкреатита применение саксаглиптина следует прекратить; при подтверждении острого панкреатита применение саксаглиптина возобновлять не следует. Следует соблюдать осторожность у пациентов с панкреатитом в анамнезе. При пострегистрационном применении саксаглиптина были получены спонтанные сообщения о случаях острого панкреатита.

**Нарушение функции почек**

У пациентов с рСКФ <45 мл/мин/1,73 м2 рекомендуемая доза препарата составляет 2,5 мг один раз в сутки. Саксаглиптин противопоказан пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающимся в гемодиализе. Оценку функции почек рекомендуется проводить до начала терапии саксаглиптином и в соответствии со стандартной практикой – периодически впоследствии.

**Нарушение функции печени**

Саксаглиптин следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести, а пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени препарат противопоказан.

**Применение в комбинации с препаратами, которые могут вызвать гипогликемию**

Известно, что производные сульфонилмочевины и инсулин могут вызвать гипогликемию. Поэтому для снижения риска развития гипогликемии при применении в комбинации с саксаглиптином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины или инсулина.

**Реакции гиперчувствительности**

Саксаглиптин нельзя применять у пациентов, у которых была отмечена серьезная реакция гиперчувствительности к ингибитору ДПП-4.

При пострегистрационном применении саксаглиптина, в том числе в спонтанных сообщениях и клинических исследованиях, отмечались следующие нежелательные реакции: серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию, анафилактический шок и ангионевротический отек. При подозрении на развитие серьезной реакции гиперчувствительности к саксаглиптину следует прекратить применение саксаглиптина, оценить другие возможные причины развития явления и назначить альтернативную терапию сахарного диабета.

**Нарушения со стороны кожи**

В доклинических токсикологических исследованиях сообщалось о язвенных и некротических поражениях кожи на конечностях обезьян. В клинических исследованиях не отмечено повышения частоты возникновения поражений кожи. Для класса ингибиторов ДПП-4 описаны пострегистрационные случаи развития сыпи. Сыпь также отмечена как нежелательная реакция саксаглиптина. В связи с чем в рамках стандартного ведения пациентов с диабетом рекомендуется проводить наблюдение на предмет возможных нарушений со стороны кожи, таких как волдыри, язвы или сыпь.

**Буллезный пемфигоид**

При пострегистрационном применении ингибиторов ДПП-4, в том числе саксаглиптина, были отмечены случаи буллезного пемфигоида, требовавшего госпитализации. В описанных случаях пациенты обычно отвечали на местную или системную иммуносупрессивную терапию и прекращение приема ингибитора ДПП-4. При развитии волдырей или изъявлений на фоне терапии саксаглиптином и подозрении на буллезный пемфигоид следует прекратить прием саксаглиптина и обратиться к дерматологу для установления диагноза и назначения соответствующего лечения.

**Сердечная недостаточность**

Опыт применения препарата у пациентов с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA ограничен. В исследовании SAVOR было отмечено небольшое увеличение частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности в группе саксаглиптина по сравнению с группой плацебо, хотя причинно-следственная связь не была установлена. Дополнительный анализ не выявил различий в эффекте у пациентов с сердечной недостаточностью в зависимости от функционального класса по классификации NYHA.

Следует соблюдать осторожность при применении саксаглиптина у пациентов с факторами риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности, такими как сердечная недостаточность в анамнезе или нарушение функции почек средней и тяжелой степени. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах сердечной недостаточности и необходимости немедленно сообщать о таких симптомах.

**Артралгия**

При пострегистрационном применении ингибиторов ДПП-4 отмечены случаи боли в суставах, в том числе сильной. У пациентов наблюдалось облегчение симптомов после прекращения приема препарата, а у отдельных пациентов отмечался рецидив симптомов при возобновлении применения того же или другого ингибитора ДПП-4. Возникновение симптомов после начала применения препарата может быть быстрым или отмечаться на фоне длительной терапии. При развитии сильной боли в суставах следует оценить целесообразность продолжения применения препарата в каждом отдельном случае.

**Пациенты с ослабленным иммунитетом**

Пациенты с ослабленным иммунитетом, например, пациенты, перенесшие трансплантацию органа, или пациенты, у которых диагностирован синдром иммунодефицита человека, не участвовали в клинических исследованиях саксаглиптина. Таким образом, профиль эффективности и безопасности саксаглиптина у этих пациентов не установлен.

**Применение с мощными индукторами изофермента CYP3А4**

Применение индукторов изофермента CYP3А4, таких как карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал, фенитоин и рифампицин, может снизить гипогликемическое действие саксаглиптина.

**Лактоза**

Саксаглиптин содержит лактозы моногидрат. Пациенты с врожденной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать этот препарат.

### 5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами Исследований по изучению влияния саксаглиптина на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось.

Следует учитывать, что саксаглиптин может вызывать головокружение.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саксаглиптин является мощным ингибитором фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), примерно в 10 раз сильнее, чем вилдаглиптин, и ситаглиптин. Несмотря на то что основной метаболит саксаглиптина в организме человека, 5-гидроксисаксаглиптин, в два раза менее эффективен, чем саксаглиптин (средняя Ki 2,6 нМ), он примерно в пять раз более эффективен, чем ситаглиптин и вилдаглиптин. Селективность 5-гидроксисаксаглиптина в отношении ДПП-4 по сравнению с ДПП-8 и ДПП-9 примерно в 160 раз выше, чем у саксаглиптин. Как саксаглиптин, так и его метаболит медленно связываются с ДПП-4 *in vitro* при температуре 37°С, период полураспада для значений диссоциации 50 и 23 мин, соответственно, по сравнению с не более, чем 3,5 мин для вилдаглиптина и ситаглиптина Ингибитор ДПП-4 саксаглиптин был одобрен FDA в качестве сахароснижающего средства в 2009 г. В России препарат зарегистрирован и применяется в клинической практике для лечения сахарного диабета 2 типа с 2010 г.

В рамках обширной программы доклинических исследований, предшествовавшей введению препарата в клиническую практику, были исследованы фармакодинамические эффекты препарата *in vitro, in vivo*, фармакологическая безопасность, фармакокинетика и токсичность саксаглиптина. У саксаглиптина не было выявлено генотоксичности, канцерогенности и тератогенности. Однако, при применении наивысших доз, препарат оказывал влияние фертильность самок и самцов крыс. Кроме того, саксаглиптин в значительном количестве проникал в молоко подопытных животных. Прием высоких доз саксаглиптина беременными и кормящими самками крыс и кроликов вызывал задержку роста эмбрионов и детенышей, но не оказывал влияния на постнатальную выживаемость, репродуктивную функцию и другие параметры развития потомства. В настоящий момент саксаглиптин зарегистрирован для применения как в монотерапии, так и в комбинированной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Для определения безопасности, эффективности и оценки влияния саксаглиптина на гликемический контроль с целью последующей регистрации препарата, было проведено 6 двойных слепых контролируемых клинических исследования. В исследования были рандомизированы в общей сложности 4148 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, включая 3021 пациента, получавших саксаглиптин. Саксаглиптин имеет хороший профиль безопасности и переносимости. К настоящему моменту доступны данные о безопасности саксаглиптина, полученные в ходе клинических исследований саксаглиптина как при монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, а также в ходе пострегистрационного наблюдения у более чем 17000 пациентов.

Лечение саксаглиптином в дозе 5 мг один раз в день приводило к клинически и статистически значимым улучшениям показателей гликированного гемоглобина (HbA1c), ГПН и ППГ по сравнению с плацебо при монотерапии, в комбинации с метформином (в качестве начальной или дополнительной терапии), в сочетании с сульфонилмочевиной и в сочетании с тиазолидиндионом. Не было выявлено изменений массы тела, связанных с саксаглиптином. Снижение уровня HbA1c наблюдалось в разных подгруппах, включая пол, возраст, расу и исходный индекс массы тела (ИМТ), а более высокий исходный уровень HbA1c был связан с более значительным скорректированным средним изменением по сравнению с исходным уровнем при приеме саксаглиптина. Анализ данных клинических исследований саксаглиптина показал, что нежелательные явления, зарегистрированные у более 5 % всех пациентов, получавших саксаглиптин в дозах 2,5 и 5 мг, включали головную боль, назофарингиты, инфекции верхних дыхательных путей и мочевыводящих путей.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарата саксаглиптина (препарат Онглиза®) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Р-САКСАГЛИПТИН (внутреннее название – DT-SXG) - воспроизведенный препарат саксаглиптина, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату саксаглиптина Онглиза® (владелец РУ - АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания). Для доказательства эквивалентности препарата DT-SXG были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Онглиза® (АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания) в дозировке 5 мг (в трех модельных средах с рН 1,2; 4,5, 6,8, а также в среде по НД (0,1 М раствор хлороводородной кислоты). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-SXG эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Онглиза®, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов, а также рекомендовать препарат DT-SXG для клинического исследования биоэквивалентности у здоровых добровольцев.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата саксаглиптина позволит снизить цену современной терапии сахарного диабета 2 типа и повысить её доступность.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

Не применимо.

1. Li H, Yang L, Tou C, Patel C, Zhao J. Pharmacokinetic Study of Saxagliptin in Healthy Chinese Subjects. *Clin Drug Investig*. 2012;32(7):465-473. doi:10.2165/11598760-000000000-00000 [↑](#footnote-ref-1)