МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-008697/10-180914
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ОНГЛИЗА® (ONGLYZA®)
наименование лекарственного препарата

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой 2,5 мг и 5 мг
лекарственная форма, дозировка

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США
наименование производителя, страна

Изменение № 4

Дата внесения Изменения «____» 180914 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения **ОНГЛИЗА® (ONGLYZA®)** **Регистрационный номер:** ЛСР-008697/10 **Торговое название: ОНГЛИЗА® (ONGLYZA®)** **Международное непатентованное название:** саксаглиптин **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой **Химическое название:** (1*S*,3*S*,5*S*)-2-((2*S*)-2-амино-2-(3-гидроксиадамантан–1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонитрил гидрат	ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения **ОНГЛИЗА® (ONGLYZA®)** **Регистрационный номер:** ЛСР-008697/10 **Торговое название: ОНГЛИЗА® (ONGLYZA®)** **Международное непатентованное название:** саксаглиптин **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА **Фармакодинамика** Саксаглиптин – мощный селективный	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** **Фармакодинамика** Механизм действия

Старая редакция	Новая редакция
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 альфа-клеток приводит к снижению гликемии натощак и постпрандиальной гликемии. Эффективность и безопасность применения саксаглиптина при приеме в дозах 2,5 мг, 5 мг и 10 мг 1 раз в сутки изучены в шести двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях с участием 4148 пациентов с СД2. Прием препарата сопровождался статистически значимым улучшением показателей гликозилированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы плазмы крови натощак (ГПН) и постпрандиальной глюкозы (ППГ) плазмы крови по сравнению с контролем.	Саксаглиптин – 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 альфа-клеток приводит к снижению гликемии натощак и постпрандиальной гликемии. <u>Клиническая эффективность и безопасность</u> В двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических исследованиях терапию саксаглиптином получали более 17000 пациентов с СД2. <u>*Гликемический контроль*</u> Эффективность и безопасность применения саксаглиптина при приеме в дозах 2,5 мг, 5 мг и 10 мг 1 раз в сутки изучены в шести двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях с участием 4148 пациентов с

Старая редакция	Новая редакция
Саксаглиптин назначался в виде монотерапии или комбинированной терапии. Комбинированная терапия саксаглиптином назначалась дополнительно пациентам, некомпенсированным при проведении монотерапии метформином, глибенкламидом, тиазолидиндионами или инсулином, или в качестве стартовой комбинации с метформином пациентам, некомпенсированным на диете и физических упражнениях. При приеме саксаглиптина в дозе 5 мг снижение HbA1c было отмечено через 4 недели и ГПН – через 2 недели. В группе пациентов, получавших саксаглиптин в комбинации с метформином, глибенкламидом или тиазолидиндионами, снижение HbA1c также отмечалось через 4 недели и ГПН – через 2 недели. В исследовании комбинированной терапии саксаглиптином и инсулином (в том числе в комбинации с метформином) с участием 455 пациентов с СД2 продемонстрировано значимое снижение HbA1c и ППГ по сравнению с плацебо. В исследовании терапии саксаглиптином в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины с участием 257 пациентов с СД2 продемонстрировано значимое снижение HbA1c и ППГ по сравнению с плацебо в комбинации с метформином и	СД2. Прием препарата сопровождался статистически значимым улучшением показателей гликозилированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы плазмы крови натощак (ГПН) и постпрандиальной глюкозы (ППГ) плазмы крови по сравнению с контролем. Саксаглиптин назначался в виде монотерапии или комбинированной терапии. Комбинированная терапия саксаглиптином назначалась дополнительно пациентам, некомпенсированным при проведении монотерапии метформином, глибенкламидом, тиазолидиндионами или инсулином, или в качестве стартовой комбинации с метформином пациентам, некомпенсированным на диете и физических упражнениях. При приеме саксаглиптина в дозе 5 мг снижение HbA1c было отмечено через 4 недели и ГПН – через 2 недели. В группе пациентов, получавших саксаглиптин в комбинации с метформином, глибенкламидом или тиазолидиндионами, снижение HbA1c также отмечалось через 4 недели и ГПН – через 2 недели. В исследовании комбинированной терапии саксаглиптином и инсулином (в том числе, в комбинации с метформином) с участием 455 пациентов с СД2 продемонстрировано значимое снижение HbA1c и ППГ по сравнению с плацебо.

Старая редакция	Новая редакция
производными сульфонилмочевины. Влияние саксаглиптина на липидный профиль сходно с таковым плацебо. На фоне терапии саксаглиптином не отмечено увеличения массы тела. В прямом сравнительном исследовании с участием 858 пациентов с СД2 добавление препарата Онглиза® 5 мг к метформину по сравнению с добавлением глипизида к метформину продемонстрировало сравнимое снижение HbA1c, однако было ассоциировано с достоверно меньшим числом эпизодов гипогликемии - 3% случаев по сравнению с 36,3% при добавлении глипизида, а также отсутствие увеличения массы тела у пациентов, получающих терапию саксаглиптином (-1,1 кг от исходного уровня в группе саксаглиптина, +1,1 кг в группе глипизида). К 104 неделе терапии по меньшей мере один эпизод гипогликемии возник у 3,5% пациентов в группе саксаглиптина и метформина, и у 38,4% в группе глипизида и метформина; изменение массы тела от исходного уровня составило -1,5 кг и +1,3 кг, соответственно.	В исследовании терапии саксаглиптином в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины с участием 257 пациентов с СД2 продемонстрировано значимое снижение HbA1c и ППГ по сравнению с плацебо в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины. Влияние саксаглиптина на липидный профиль сходно с таковым плацебо. На фоне терапии саксаглиптином не отмечено увеличения массы тела. В прямом сравнительном исследовании с участием 858 пациентов с СД2 добавление препарата Онглиза® 5 мг к метформину по сравнению с добавлением глипизида к метформину продемонстрировало сравнимое снижение HbA1c, однако было ассоциировано с достоверно меньшим числом эпизодов гипогликемии – 3% случаев по сравнению с 36,3% при добавлении глипизида, а также отсутствие увеличения массы тела у пациентов, получающих терапию саксаглиптином (-1,1 кг от исходного уровня в группе саксаглиптина, +1,1 кг в группе глипизида). К 104 неделе терапии, по меньшей мере, один эпизод гипогликемии возник у 3,5% пациентов в группе саксаглиптина и метформина, и у 38,4% в группе глипизида и метформина; изменение массы тела от исходного уровня составило -1,5 кг и +1,3 кг, соответственно.

Старая редакция	Новая редакция
	Сердечно-сосудистые исходы В исследовании SAVOR (Оценка сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сахарным диабетом, принимающих саксаглиптин) были изучены сердечно-сосудистые исходы у 16492 пациентов с СД2 (12959 пациентов с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), 3533 пациента с множественными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений) и значениями 6,5% ≤ HbA1c <12%. Пациенты были рандомизированы в две группы для терапии саксаглиптином (8280 пациентов) или плацебо (8212 пациентов) в дополнение к стандартной для каждого региона терапии, направленной на контроль гликозилированного гемоглобина и факторов сердечно-сосудистого риска. Было показано, что саксаглиптин не увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений (таких как смерть от ССЗ, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт) по сравнению с плацебо при добавлении к стандартной базовой терапии (относительный риск [ОР] 1,00; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,89, 1,12). Также было показано, что добавление саксаглиптина к базовой терапии не увеличивает риск комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть от ССЗ, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт,

Старая редакция	Новая редакция
	госпитализацию по поводу хронической сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии или реваскуляризации коронарных артерий по сравнению с плацебо (ОР 1,02; 95% ДИ 0,94, 1,11). Общая смертность была сопоставимой в группах саксаглиптина и плацебо (ОР 1,11; 95% ДИ 0,96, 1,27). В исследовании было отмечено увеличение частоты госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности в группе саксаглиптина (3,5%, 289 пациентов) по сравнению с группой плацебо (2,8%, 228 пациентов) с номинальной статистической значимостью (то есть без выполнения поправки для множественных конечных точек) (ОР 1,27; 95% ДИ 1,07, 1,51; P=0,007). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью или почечной недостаточностью, получавших саксаглиптин, не было отмечено более высокой частоты первичной конечной точки, вторичной конечной точки и общей смертности по сравнению с группой плацебо. В группе саксаглиптина динамика значения HbA1c была достоверно более выраженной, а процент пациентов, достигших целевого значения HbA1c, был выше, чем в группе плацебо. При этом интенсификация гипогликемической терапии или добавление инсулина в группе саксаглиптина потребовались значительно

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td></td><td>меньшему количеству пациентов, чем в группе плацебо.</td></tr>
<tr><td>ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
В таблице приведены побочные эффекты, выявленные у пациентов с СД2 при приеме препарата Онглиза® в дозе 5 мг в ходе клинических исследований. Общая частота нежелательных явлений при приеме препарата Онглиза® 5 мг в режиме монотерапии и в режиме добавления к терапии метформином, тиазолидиндионом или глибенкламидом была сопоставима с таковой в группе плацебо.
Шкала частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000).
Таблица 1 Побочные эффекты по данным объединенного анализа пяти плацебо-контролируемых клинических исследований препарата Онглиза®
<table>
<tr><td colspan="2">Инфекции и инвазии</td></tr>
<tr><td>Инфекции верхних дыхательных путей</td><td>Часто</td></tr>
<tr><td>Инфекции мочевыводящих путей</td><td>Часто</td></tr>
<tr><td>Гастроэнтерит</td><td>Часто</td></tr>
<tr><td>Синусит</td><td>Часто</td></tr>
<tr><td colspan="2">Со стороны желудочно-кишечного тракта</td></tr>
<tr><td>Рвота</td><td>Часто</td></tr>
</table>
</td><td>ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
Побочные эффекты препарата Онглиза® в исследованиях контроля гликемии
В таблице приведены побочные эффекты, выявленные у пациентов с СД2 при приеме препарата Онглиза® в дозе 5 мг в ходе клинических исследований. Общая частота нежелательных явлений при приеме препарата Онглиза® 5 мг в режиме монотерапии и в режиме добавления к терапии метформином, тиазолидиндионом или глибенкламидом была сопоставима с таковой в группе плацебо.
Шкала частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000).
Таблица 1. Побочные эффекты по данным объединенного анализа пяти плацебоконтролируемых клинических исследований препарата Онглиза®
<table>
<tr><td colspan="2">Инфекции и инвазии</td></tr>
<tr><td>Инфекции верхних дыхательных путей</td><td>Часто</td></tr>
<tr><td>Инфекции мочевыводящих путей</td><td>Часто</td></tr>
<tr><td>Гастроэнтерит</td><td>Часто</td></tr>
<tr><td>Синусит</td><td>Часто</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Старая редакция	Новая редакция
<table><tr><td colspan="2">Со стороны нервной системы</td></tr><tr><td>Головная боль</td><td>Часто</td></tr></table>	<table><tr><td colspan="2">Со стороны желудочно-кишечного тракта</td></tr><tr><td>Рвота</td><td>Часто</td></tr><tr><td colspan="2">Со стороны нервной системы</td></tr><tr><td>Головная боль</td><td>Часто</td></tr></table>
Частота реакций гиперчувствительности, отмеченных к 24 неделе терапии, составила 1,5% у пациентов, получавших препарат Онглиза® 5 мг, и 0,4% у пациентов, получавших плацебо. Реакции гиперчувствительности, возникшие у пациентов, принимавших препарат Онглиза®, не требовали госпитализации и были расценены лечащими врачами как не представлявшие угрозу жизни.	Частота реакций гиперчувствительности, отмеченных к 24 неделе терапии, составила 1,5% у пациентов, получавших препарат Онглиза® 5 мг, и 0,4% у пациентов, получавших плацебо. Реакции гиперчувствительности, возникшие у пациентов, принимавших препарат Онглиза®, не требовали госпитализации и были расценены лечащими врачами как не представлявшие угрозу жизни.
Побочные эффекты препарата Онглиза® при комбинированной терапии	**Побочные эффекты препарата Онглиза® при комбинированной терапии в исследованиях контроля гликемии**
В исследовании по комбинированному применению саксаглиптина и глибенкламида частота подтвержденных эпизодов гипогликемии составила 0,8% в группе саксаглиптина 5 мг и 0,7% в группе плацебо. Частота подтвержденных эпизодов гипогликемии у пациентов, получавших препарат Онглиза® 5 мг в ходе двух исследований саксаглиптина в режиме монотерапии, исследовании по комбинированной терапии саксаглиптином и метформином, а также в исследовании по комбинированному применению саксаглиптина и тиазолидиндионов, была сопоставима с таковой на фоне плацебо.	В исследовании по комбинированному применению саксаглиптина и глибенкламида частота подтвержденных эпизодов гипогликемии составила 0,8% в группе саксаглиптина 5 мг и 0,7% в группе плацебо. Частота подтвержденных эпизодов гипогликемии у пациентов, получавших препарат Онглиза® 5 мг в ходе двух исследований саксаглиптина в режиме монотерапии, исследовании по комбинированной терапии саксаглиптином и метформином, а также в исследовании по комбинированному применению саксаглиптина и тиазолидиндионов, была сопоставима с таковой на фоне плацебо.
В исследовании по применению комбинации саксаглиптина и инсулина общая частота развития гипогликемии	

Старая редакция	Новая редакция
составила 18,4% в группе саксаглиптина 5 мг и 19,9% в группе плацебо, при этом частота подтвержденных эпизодов гипогликемии, сопровождаемых симптомами, составила 5,3% и 3,3%, соответственно. В исследовании по применению саксаглиптина в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины общая частота развития гипогликемии составила 10,1% у пациентов, получавших препарат Онглиза® 5 мг, и 6,3% у пациентов, получавших плацебо, частота подтвержденных случаев гипогликемии составила 1,6% и 0%, соответственно. В исследовании по применению саксаглиптина совместно с тиазолидиндионами частота периферических отеков была выше в группе саксаглиптина 5 мг по сравнению с группой плацебо (8,1% и 4,3%, соответственно). Периферические отеки были слабо или умеренно выраженными и не приводили к прекращению лечения. Частота периферических отеков у пациентов, принимавших препарат Онглиза® в дозе 5 мг в ходе клинических исследований монотерапии саксаглиптином и комбинированной терапии с метформином или глибенкламидом, была сопоставима с таковой на фоне плацебо (1,7% и 2,4%, соответственно). При стартовой комбинированной терапии	В исследовании по применению комбинации саксаглиптина и инсулина общая частота развития гипогликемии составила 18,4% в группе саксаглиптина 5 мг и 19,9% в группе плацебо, при этом частота подтвержденных эпизодов гипогликемии, сопровождаемых симптомами, составила 5,3% и 3,3%, соответственно. В исследовании по применению саксаглиптина в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины общая частота развития гипогликемии составила 10,1% у пациентов, получавших препарат Онглиза® 5 мг, и 6,3% у пациентов, получавших плацебо, частота подтвержденных случаев гипогликемии составила 1,6% и 0%, соответственно. В исследовании по применению саксаглиптина совместно с тиазолидиндионами частота периферических отеков была выше в группе саксаглиптина 5 мг по сравнению с группой плацебо (8,1% и 4,3%, соответственно). Периферические отеки были слабо или умеренно выраженными и не приводили к прекращению лечения. Частота периферических отеков у пациентов, принимавших препарат Онглиза® в дозе 5 мг в ходе клинических исследований монотерапии саксаглиптином и комбинированной терапии с метформином или глибенкламидом, была сопоставима с

Старая редакция	Новая редакция
саксаглиптином в дозе 5 мг и метформином часто отмечались случаи назофарингита и головной боли. Частота назофарингита была выше на фоне комбинированной терапии (6,9%) по сравнению с монотерапией саксаглиптином 10 мг (4,2%) и метформином (4,0%). Головная боль отмечалась чаще в группе пациентов на комбинированной терапии метформином и саксаглиптином 5 мг (7,5%) по сравнению с группами монотерапии саксаглиптином 10 мг (6,3%) и метформином (5,2%). **Постмаркетинговое применение** В ходе постмаркетингового применения саксаглиптина зарегистрированы следующие побочные эффекты: острый панкреатит и реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек, сыпь и крапивницу. Достоверно оценить частоту развития данных явлений невозможно, поскольку сообщения получены спонтанно, от популяции неустановленного размера (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). **Лабораторные исследования** В клинических исследованиях частота изменений лабораторных показателей при приеме саксаглиптина в дозе 5 мг и плацебо была сопоставимой. Отмечалось небольшое снижение числа лимфоцитов, при этом среднее абсолютное число лимфоцитов оставалось стабильным и в пределах нормальных значений при ежедневном	таковой на фоне плацебо (1,7% и 2,4%, соответственно). При стартовой комбинированной терапии саксаглиптином в дозе 5 мг и метформином часто отмечались случаи назофарингита и головной боли. Частота назофарингита была выше на фоне комбинированной терапии (6,9%) по сравнению с монотерапией саксаглиптином 10 мг (4,2%) и метформином (4,0%). Головная боль отмечалась чаще в группе пациентов на комбинированной терапии метформином и саксаглиптином 5 мг (7,5%) по сравнению с группами монотерапии саксаглиптином 10 мг (6,3%) и метформином (5,2%). **Побочные эффекты препарата Онглиза® в исследовании SAVOR** В исследовании SAVOR 8240 пациентов получали препарат Онглиза® в дозе 2,5 мг или 5 мг один раз в сутки, а 8173 пациента получали плацебо. Средняя длительность терапии препаратом Онглиза® независимо от перерывов в лечении составила 1,8 лет. У 3698 пациентов (45%) длительность терапии препаратом Онглиза® составила 2-3 года. Общая частота нежелательных явлений в этом исследовании в группе пациентов, принимавших препарат Онглиза® (72,5%), была сопоставима с частотой нежелательных явлений в группе плацебо (72,2%). Частота отмены терапии из-за нежелательных явлений была сопоставима у пациентов, принимавших препарат

Старая редакция	Новая редакция
приеме саксаглиптина продолжительностью до 102 недель. Уменьшение количества лимфоцитов не сопровождалось клинически значимыми нежелательными реакциями. Клиническое значение уменьшения числа лимфоцитов на фоне терапии саксаглиптином не известно.	Онглиза® (4,9%) и плацебо (5%). В исследовании SAVOR оценивалось влияние препарата Онглиза® на частоту сердечно-сосудистых осложнений. Было показано, что добавление препарата Онглиза® к терапии не увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений (таких как сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт) у пациентов с СД2 по сравнению с плацебо (ОР 1,00; 95% ДИ 0,89, 1,12; P<0,001 для гипотезы сопоставимости саксаглиптина и плацебо). Частота панкреатита, подтвержденного в соответствии с протоколом исследования, составила 0,3% в группах саксаглиптина и плацебо в популяции всех рандомизированных пациентов. Частота реакций гиперчувствительности составила 1,1% в группах препарата Онглиза® и плацебо. *Гипогликемия* Общая частота случаев гипогликемии (отмеченных в дневниках пациентов) в исследовании SAVOR составила 17,1% в группе препарата Онглиза® и 14,8% в группе плацебо. Доля пациентов, у которых на фоне терапии возникла тяжелая гипогликемия (гипогликемия, потребовавшая помощи третьих лиц), была выше в группе саксаглиптина по сравнению с группой плацебо (2,1% и 1,6%, соответственно).

Старая редакция	Новая редакция
	Повышенный риск гипогликемии в целом, а также тяжелой гипогликемии в группе саксаглиптина, главным образом, отмечен у пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины, но не у пациентов, получавших инсулин или метформин в качестве базовой терапии. Повышенный риск гипогликемии в целом, а также тяжелой гипогликемии, главным образом, отмечен у пациентов с исходным значением HbA1c < 7%. **Постмаркетинговое применение** В ходе постмаркетингового применения саксаглиптина зарегистрированы следующие побочные эффекты: острый панкреатит и реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек, сыпь и крапивницу. Достоверно оценить частоту развития данных явлений невозможно, поскольку сообщения получены спонтанно, от популяции неустановленного размера (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). **Лабораторные исследования** В клинических исследованиях частота изменений лабораторных показателей при приеме саксаглиптина в дозе 5 мг и плацебо была сопоставимой. Отмечалось небольшое снижение числа лимфоцитов, при этом среднее абсолютное число лимфоцитов оставалось стабильным и в пределах нормальных значений при ежедневном приеме саксаглиптина продолжительностью

Старая редакция	Новая редакция
	до 102 недель. Уменьшение количества лимфоцитов не сопровождалось клинически значимыми нежелательными реакциями. Клиническое значение уменьшения числа лимфоцитов на фоне терапии саксаглиптином не известно. В исследовании SAVOR снижение количества лимфоцитов в группе препарата Онглиза® отмечено у 0,5% пациентов, в группе плацебо – у 0,4% пациентов.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 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 (CYP3A4/5). В исследованиях *in vitro* было показано, что саксаглиптин и его основной метаболит не ингибируют изоферменты CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 и не индуцируют изоферменты CYP1A2, 2B6, 2C9, и 3A4. В исследованиях с участием здоровых добровольцев фармакокинетические показатели саксаглиптина и его основного метаболита значимо не изменялись под влиянием метформина, глибенкламида, пиоглитазона,	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ** 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 (CYP3A4/5). В исследованиях *in vitro* было показано, что саксаглиптин и его основной метаболит не ингибируют изоферменты CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 и не индуцируют изоферменты CYP1A2, 2B6, 2C9, и 3A4. В исследованиях с участием здоровых добровольцев фармакокинетические показатели саксаглиптина и его основного метаболита значимо не изменялись под влиянием метформина, глибенкламида, пиоглитазона,

Старая редакция	Новая редакция
дигоксина, симвастатина, дилтиазема, кетоконазола, омепразола, комбинации алюминия гидроксида, магния гидроксида и симетикона, а также фамотидина. Саксаглиптин значимо не изменяет фармакокинетические показатели метформина, глибенкламида, пиоглитазона, дигоксина, симвастатина, дилтиазема, кетоконазола или перорального комбинированного (эстроген+гестаген) контрацептивного средства. Влияние индукторов изоферментов CYP3A4/5 на фармакокинетику саксаглиптина не изучено. Однако, совместное применение саксаглиптина и индукторов изоферментов CYP3A4/5, таких как карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал, фенитоин и рифампицин, могут приводить к уменьшению концентрации саксаглиптина в плазме и увеличению концентрации его основного метаболита. Изучения влияния курения, диетического питания, приема растительных препаратов и употребления алкоголя на терапию саксаглиптином не проводилось.	дигоксина, симвастатина, дилтиазема, кетоконазола, омепразола, комбинации алюминия гидроксида, магния гидроксида и симетикона, а также фамотидина. Саксаглиптин значимо не изменяет фармакокинетические показатели метформина, глибенкламида, пиоглитазона, дигоксина, симвастатина, дилтиазема, кетоконазола или перорального комбинированного (эстроген+гестаген) контрацептивного средства. Влияние индукторов изоферментов CYP3A4/5 на фармакокинетику саксаглиптина не изучено. Однако, совместное применение саксаглиптина и индукторов изоферментов CYP3A4/5, таких как карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал, фенитоин и рифампицин, могут приводить к уменьшению концентрации саксаглиптина в плазме и увеличению концентрации его основного метаболита. Изучения влияния курения, диетического питания, приема растительных препаратов и употребления алкоголя на терапию саксаглиптином не проводилось.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Применение препарата Онглиза® в составе тройной терапии с метформином и тиазолидиндионами не изучалось. **Пациенты с нарушением функции почек** Рекомендуется коррекция дозы для пациентов с умеренной и тяжелой почечной	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Применение препарата Онглиза® в составе тройной терапии с метформином и тиазолидиндионами не изучалось. **Пациенты с нарушением функции почек** Рекомендуется коррекция дозы для пациентов с почечной недостаточностью

Старая редакция	Новая редакция
недостаточностью, а также для пациентов на гемодиализе. Перед началом терапии и периодически в процессе лечения препаратом рекомендуется проводить оценку функции почек.	средней и тяжелой степени тяжести, а также для пациентов на гемодиализе. Перед началом терапии и периодически в процессе лечения препаратом рекомендуется проводить оценку функции почек.
Применение в комбинации с препаратами, которые могут вызвать гипогликемию Производные сульфонилмочевины и инсулин могут вызвать гипогликемию, поэтому для уменьшения риска гипогликемии при одновременном применении с препаратом Онглиза® может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины или инсулина.	**Применение в комбинации с препаратами, которые могут вызвать гипогликемию** Производные сульфонилмочевины и инсулин могут вызвать гипогликемию, поэтому для уменьшения риска гипогликемии при одновременном применении с препаратом Онглиза® может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины или инсулина.
Реакции гиперчувствительности В ходе постмаркетингового применения саксаглиптина отмечены серьёзные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и ангионевротический отек. При развитии серьёзной реакции гиперчувствительности следует прекратить применение препарата, оценить другие возможные причины развития явления и назначить альтернативную терапию сахарного диабета (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»).	**Реакции гиперчувствительности** В ходе постмаркетингового применения саксаглиптина отмечены серьёзные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и ангионевротический отек. При развитии серьёзной реакции гиперчувствительности следует прекратить применение препарата, оценить другие возможные причины развития явления и назначить альтернативную терапию сахарного диабета (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»).
Панкреатит В рамках постмаркетингового применения препарата получены спонтанные сообщения о случаях острого панкреатита. Пациенты, принимающие препарат Онглиза®, должны	**Панкреатит** В рамках постмаркетингового применения препарата получены спонтанные сообщения о случаях острого панкреатита. Пациенты,

Старая редакция	Новая редакция
быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: продолжительная, интенсивная боль в области живота. При подозрении на развитие панкреатита следует прекратить прием препарата Онглиза® (см. разделы «С осторожностью» и «Побочное действие»). **Пациенты пожилого возраста** По данным клинических исследований, показатели эффективности и безопасности у пациентов в возрасте 65 лет и старше не отличались от аналогичных показателей у пациентов более молодого возраста. Однако, нельзя исключить повышенную индивидуальную чувствительность к саксаглиптину у некоторых пациентов пожилого возраста. Саксаглиптин и его основной метаболит частично выводятся почками, поэтому необходимо учитывать, что у пациентов пожилого возраста более вероятно снижение функции почек. Препарат Онглиза® содержит лактозу. Пациенты с врожденной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать этот препарат.	принимающие препарат Онглиза®, должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: продолжительная, интенсивная боль в области живота. При подозрении на развитие панкреатита следует прекратить прием препарата Онглиза® (см. разделы «С осторожностью» и «Побочное действие»). Частота панкреатита в исследовании SAVOR, подтвержденного в соответствии с протоколом исследования, составила 0,3% в группах саксаглиптина и плацебо в популяции всех рандомизированных пациентов. **Пациенты пожилого возраста** Из 16492 пациентов, рандомизированных в исследовании SAVOR, 8561 пациент (51,9%) был в возрасте 65 лет и старше, и 2330 пациентов (14,1%) были в возрасте 75 лет и старше. Из них 4290 пациентов возрасте 65 лет и старше и 1169 пациентов в возрасте 75 лет и старше получали саксаглиптин. По данным клинических исследований, показатели эффективности и безопасности у пациентов в возрасте 65 лет и старше, 75 лет и старше не отличались от аналогичных показателей у пациентов более молодого возраста. Саксаглиптин и его основной метаболит частично выводятся почками, поэтому необходимо учитывать, что у пациентов пожилого возраста более вероятно снижение функции почек.

Старая редакция	Новая редакция
	Препарат Онглиза® содержит лактозу. Пациенты с врожденной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать этот препарат.

Старший менеджер по регистрации лекарственных средств

Снегирева П.Б.