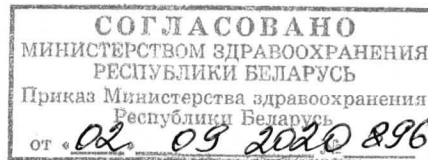


Инструкция по медицинскому применению препарата



**Тражента®**

НД РБ



**Boehringer  
Ingelheim**

Торговое название: ТРАЖЕНТА

8489 - 2017

Международное непатентованное название: линаглиптин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*активное вещество:* линаглиптин 5 мг;

*вспомогательные вещества:* маннитол, крахмал прежелатинизированный, крахмал кукурузный, коповидон, магния стеарат, Опадрай® розовый (02F34337) (гипромеллоза 2910, титана диоксид (E171), тальк, макрогол 6000, оксид железа красный (E172)).

### Описание

Круглые двояковыпуклые со скошенными краями таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-красного цвета, с гравировкой символа компании на одной стороне и с гравировкой «D5» на другой стороне таблетки.

### Фармакотерапевтическая группа

Лекарственные средства для лечения сахарного диабета. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4. Код АТХ: А10ВН05.

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

##### Механизм действия

Линаглиптин является ингибитором фермента дипептидилпептидазы-4 (далее – DPP-4), который участвует в инактивации гормонов инкретин – глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP). Эти гормоны быстро разрушаются ферментом DPP-4. Оба эти гормона участвуют в физиологической регуляции гомеостаза глюкозы. Базальный уровень секреции инкретин в течение суток низкий, он быстро повышается после приема пищи. GLP-1 и GIP усиливают биосинтез инсулина и его секрецию панкреатическими бета-клетками при нормальном и повышенном уровнях глюкозы крови. Кроме того, GLP-1 снижает секрецию глюкагона панкреатическими альфа-клетками, что приводит к уменьшению продукции глюкозы в печени. Линаглиптин очень эффективно и обратимо связывается с DPP-4, что вызывает устойчивое повышение уровней инкретин и длительное сохранение их активности. Линаглиптин увеличивает глюкозозависимую секрецию инсулина и снижает секрецию глюкагона, приводя в итоге к улучшению гомеостаза глюкозы. Линаглиптин связывается с DPP-4 селективно, *in vitro* его селективность превосходит селективность в отношении DPP-8 или активность в отношении DPP-9 более чем в 10000 раз.

#### Клиническая эффективность и безопасность

Для оценки эффективности и безопасности было проведено 8 рандомизированных контролируемых исследований III фазы, в которых принимали участие 5239 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, из которых 3319 пациентов принимали линаглиптин. В этих исследованиях у 929 пациентов,

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАЩЕНИЯ  
Украины

принимавших линаглиптин, возраст составлял 65 лет и более. Кроме того, у 1238 пациентов, принимавших линаглиптин, было нарушение функции почек легкой степени тяжести, а у 143 – нарушение функции почек средней степени тяжести. Применение линаглиптина один раз в сутки приводило к клинически достоверному улучшению гликемического контроля без клинически достоверного изменения массы тела. Уменьшение гликозилированного гемоглобина  $A_{1c}$  ( $HbA_{1c}$ ) не зависело от пола, возраста, нарушения функции почек и индекса массы тела. Более высокое исходное значение  $HbA_{1c}$  ассоциировалось с большим снижением  $HbA_{1c}$ . В объединенных исследованиях наблюдалось существенное различие в снижении  $HbA_{1c}$  между пациентами из Азии (0,8%) и европейцами (0,5%).

*Линаглиптин в качестве монотерапии для пациентов, которым не может быть назначен метформин*

Эффективность и безопасность монотерапии линаглиптином оценивались в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 24 недели.

Применение 5 мг линаглиптина один раз в сутки приводило к достоверному снижению  $HbA_{1c}$  (-0,69% по сравнению с плацебо) у пациентов с исходным значением  $HbA_{1c}$  около 8%. Линаглиптин также приводил к достоверному снижению уровня глюкозы в плазме крови натощак и уровня глюкозы через 2 часа после приема пищи по сравнению с плацебо. Частота случаев гипогликемии у пациентов, принимавших линаглиптин и плацебо, была сходной.

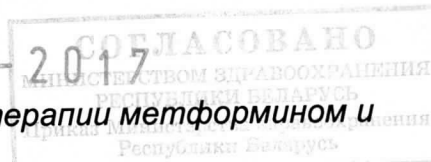
Эффективность и безопасность монотерапии линаглиптином также оценивались у пациентов, которым не мог быть назначен метформин вследствие непереносимости или противопоказания в связи с нарушением функции почек, в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продолжительностью 18 недель. Линаглиптин приводил к достоверному снижению  $HbA_{1c}$  (-0,57% по сравнению с плацебо), среднее исходное значение  $HbA_{1c}$  составляло 8,09%. Линаглиптин также приводил к достоверному снижению уровня глюкозы в плазме крови натощак по сравнению с плацебо. Частота случаев гипогликемии у пациентов, принимавших линаглиптин и плацебо, была сходной.

*Линаглиптин в дополнение к терапии метформином*

Эффективность и безопасность линаглиптина в комбинации с метформином изучались в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 24 недели. Линаглиптин приводил к достоверному снижению  $HbA_{1c}$  (-0,64% по сравнению с плацебо), среднее исходное значение  $HbA_{1c}$  составляло 8%. Линаглиптин также приводил к достоверному снижению уровня глюкозы в плазме крови натощак и глюкозы в плазме крови через 2 часа после приема пищи по сравнению с плацебо. Частота случаев гипогликемии у пациентов, принимавших линаглиптин или плацебо, была сходной.

*Линаглиптин в дополнение к комбинированной терапии метформином и производным сульфонилмочевины*

С целью оценки эффективности и безопасности линаглиптина в дозе 5 мг в сравнении с плацебо было проведено 24-недельное плацебо-контролируемое исследование с участием пациентов, для которых комбинированная терапия метформином и производным сульфонилмочевины была недостаточно эффективной. Линаглиптин приводил к достоверному снижению  $HbA_{1c}$  (-0,62% по сравнению с плацебо), среднее исходное значение  $HbA_{1c}$  составляло 8,14%. Линаглиптин также приводил к достоверному снижению уровня глюкозы в плазме крови натощак и глюкозы в плазме крови через 2 часа после приема пищи по сравнению с плацебо.



*Линаглиптин в дополнение к комбинированной терапии метформином и эмпаглифлозином*

У пациентов с недостаточным контролем гликемии на фоне приема метформина и эмпаглифлозина (10 мг (n =247) или 25 мг (n =217)) терапия линаглиптином 5 мг в течение 24 недель обеспечила дополнительное снижение среднего значения HbA<sub>1c</sub> на -0,53% от исходного уровня (достоверная разница по сравнению с плацебо -0,32% (95% ДИ -0,52, -0,13) и -0,58% (достоверная разница по сравнению с плацебо -0,47% (95% ДИ -0,66, -0,28) соответственно. Из пациентов с исходным значением HbA<sub>1c</sub> ≥7,0% целевого уровня HbA<sub>1c</sub> <7% статистически достоверно достигло большее количество пациентов, получавших линаглиптин 5 мг по сравнению с плацебо.

*Линаглиптин в дополнение к терапии инсулином*

Эффективность и безопасность добавления 5 мг линаглиптина к инсулину или к инсулину в комбинации с метформином и/или пиоглитазоном оценивались в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 24 недели. Линаглиптин приводил к достоверному снижению HbA<sub>1c</sub> (-0,65% по сравнению с плацебо), среднее исходное значение HbA<sub>1c</sub> составляло 8,3%. Линаглиптин также приводил к достоверному снижению уровня глюкозы в плазме крови натощак и более частому достижению целевого уровня HbA<sub>1c</sub> (<7,0%) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Данные показатели были получены при стабильной дозе инсулина (40,1 ЕД). Существенных различий в массе тела между группами не наблюдалось. Влияние на липиды плазмы крови было незначительным. Частота гипогликемии у пациентов, принимавших линаглиптин (22,2%) или плацебо (21,2%), была сходной.

*Сравнительные данные применения линаглиптина в течение 24 месяцев в дополнение к терапии метформином по сравнению с глимепиридом*

В сравнительном исследовании эффективности и безопасности дополнительного приема линаглиптина 5 мг или глимепирида (средняя доза 3 мг) у принимавших метформин пациентов с недостаточным контролем гликемии установлено снижение HbA<sub>1c</sub> при приеме линаглиптина в среднем -0,16% (среднее исходное значение HbA<sub>1c</sub> составляло 7,69%), при приеме глимепирида -0,36% (среднее исходное значение HbA<sub>1c</sub> составляло 7,69%), средняя разница между режимами лечения составила 0,20% (97,5% ДИ: 0,09; 0,299). Частота развития гипогликемии в группе линаглиптина (7,5%) была существенно ниже, чем в группе глимепирида (36,1%). У принимавших линаглиптин пациентов наблюдалось достоверное снижение средней массы тела по сравнению с исходным значением (-1,39 кг), тогда как у принимавших глимепирид пациентов зарегистрировано достоверное увеличение массы тела (+1,29 кг).

*Линаглиптин в дополнение к терапии пациентов с тяжелым нарушением функции почек, 12-недельное плацебо-контролируемое исследование (стабильная базовая терапия) и его продолжение 40-недельное плацебо-контролируемое исследование (регулируемая базовая терапия)*

Эффективность и безопасность линаглиптина для пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нарушением функции почек тяжелой степени оценивались в двойном слепом исследовании в сравнении с плацебо продолжительностью 12 недель, во время которого базовая гликемическая терапия не изменялась. Большинство пациентов (80,5%) в качестве базовой терапии получали инсулин или инсулин в комбинации с другими пероральными противодиабетическими средствами (производное сульфонилмочевины, препарат группы глинидов и пиоглитазон). Затем следовал период наблюдения продолжительностью 40

недель, во время которого допускались корректировки доз противодиабетических лекарственных средств.

Прием линаглиптина приводил к существенному снижению HbA<sub>1c</sub> (-0,59% по сравнению с плацебо через 12 недель), исходное значение HbA<sub>1c</sub> составляло 8,2%. Разница значений HbA<sub>1c</sub> по сравнению с плацебо составляла -0,72% через 52 недели.

Различий по изменению массы тела между группами лечения не отмечалось. Количество случаев гипогликемии у пациентов, принимавших линаглиптин, было выше по сравнению с плацебо в связи с увеличением количества бессимптомных гипогликемических явлений. По тяжелым случаям гипогликемии различий между группами не наблюдалось.

*Линаглиптин в дополнение к терапии у пожилых пациентов (возраст ≥70 лет) с сахарным диабетом 2 типа*

Эффективность и безопасность линаглиптина у пожилых пациентов (возраст ≥70 лет) с сахарным диабетом 2 типа оценивались в двойном слепом исследовании продолжительностью 24 недели. В качестве базовой терапии пациенты получали метформин и/или производное сульфонилмочевины и/или инсулин. Доза базовых противодиабетических лекарственных средств оставалась неизменной в течение первых 12 недель, затем разрешалась корректировка дозы. Линаглиптин приводил к достоверному снижению уровня HbA<sub>1c</sub> (-0,64% по сравнению с плацебо через 24 недели), среднее исходное значение HbA<sub>1c</sub> составляло 7,8%. Линаглиптин также приводил к достоверному снижению уровня глюкозы в плазме крови натощак по сравнению с плацебо. Показатели массы тела между группами достоверно не различались.

*Исследование безопасности линаглиптина для сердечно-сосудистой системы и почек (CARMELINA)*

Исследование CARMELINA было рандомизированным исследованием с участием 6979 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и повышенным сердечно-сосудистым риском, подтвержденным установленными макрососудистыми осложнениями, или заболеваниями почек в анамнезе. Пациенты принимали линаглиптин 5 мг (3494) или плацебо (3485) дополнительно к стандартной терапии, ориентированной на региональные стандарты для HbA<sub>1c</sub>, сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний почек. Популяция исследования включала 1211 (17,4%) пациентов в возрасте ≥75 лет и 4348 (62,3%) пациентов с нарушением функции почек. Приблизительно у 19% популяции пациентов расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) была в диапазоне от ≥45 до <60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>, у 28% популяции пациентов pСКФ была в диапазоне от ≥30 до <45 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>, и у 15% pСКФ составила <30 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>.

Средний HbA<sub>1c</sub> на исходном уровне составлял 8,0%.

Исследование было разработано для того, чтобы продемонстрировать не меньшую эффективность по отношению к первичной сердечно-сосудистой конечной точке, которая включала первый случай сердечно-сосудистой смерти, или нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), или нефатальный инсульт (3P-MACE). Композитная конечная точка для почек определялась как смерть от заболевания почек, или продолжительная терминальная почечная недостаточность, или устойчивое снижение pСКФ до 40% или более.

После периода последующего наблюдения с медианной продолжительностью 2,2 года линаглиптин, при добавлении к стандартной терапии, не повышал риск существенных нежелательных сердечно-сосудистых явлений или явлений со стороны почек. Отсутствовал повышенный риск госпитализации по причине сердечной недостаточности, которая являлась дополнительной наблюдаемой подтвержденной конечной точкой, по сравнению со стандартной терапией без линаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

В анализах на прогрессирование альбуминурии (изменение от нормоальбуминурии до микро- или макроальбуминурии, или от микроальбуминурии до макроальбуминурии) расчетное отношение рисков для линаглиптина в сравнении с плацебо составило 0,86 (95% ДИ 0,78, 0,95).

#### *Исследование безопасности линаглиптина для сердечно-сосудистой системы (CAROLINA)*

Исследование CAROLINA было рандомизированным исследованием с участием 6033 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и повышенным сердечно-сосудистым риском или установленными осложнениями. Пациенты принимали линаглиптин 5 мг (3023) или глимепирид 1-4 мг (3010) дополнительно к стандартной терапии (включая базовую терапию метформином у 83% пациентов), ориентированной на региональные стандарты для HbA<sub>1c</sub> и сердечно-сосудистых факторов риска. Средний возраст популяции исследования составил 64 года, в том числе 2030 (34%) пациентов в возрасте  $\geq 70$  лет. Популяция исследования включала 2089 (35%) пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием и 1130 (19%) пациентов с нарушением функции почек с рСКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на исходном уровне. Средний HbA<sub>1c</sub> на исходном уровне составлял 7,15%.

Исследование было разработано для того, чтобы продемонстрировать не меньшую эффективность по отношению к первичной сердечно-сосудистой конечной точке, которая включала первый случай сердечно-сосудистой смерти, или нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), или нефатальный инсульт (3P-MACE).

После периода последующего наблюдения с медианной продолжительностью 6,25 лет линаглиптин не повышал риск существенных нежелательных сердечно-сосудистых явлений по сравнению с глимепиридом. Результаты были сопоставимы для пациентов, получавших лечение с метформином или без него. За весь период лечения (медианное время лечения 5,9 лет) количество пациентов с гипогликемией средней или тяжелой степени тяжести составило 6,5% в группе линаглиптина в сравнении с 30,9% в группе глимепирида. Гипогликемия тяжелой степени наблюдалась у 0,3% пациентов в группе линаглиптина в сравнении с 2,2% в группе глимепирида.

#### **Фармакокинетика**

Фармакокинетика линаглиптина была всесторонне изучена при применении у здоровых добровольцев и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. После перорального приема 5 мг линаглиптина у здоровых добровольцев или пациентов препарат быстро всасывался, максимальная концентрация препарата в плазме крови (медианное T<sub>max</sub>) достигалась через 1,5 часа. Концентрации линаглиптина в плазме крови снижались трехфазно, терминальный период полувыведения препарата длительный (более 100 часов), что обусловлено, в основном, насыщенной прочной связью линаглиптина с DPP-4, не приводящей к эффекту кумуляции лекарственного средства. Эффективный период полувыведения для накопления линаглиптина, определявшийся после многократного применения препарата внутрь в дозе 5 мг, составляет

8/89 - 2017

приблизительно 12 часов. В случае применения линаглиптина в дозе 5 мг один раз в сутки равновесные концентрации в плазме крови достигались после приема третьей дозы. В период равновесного состояния фармакокинетики (после приема препарата в дозе 5 мг) AUC (площадь под кривой «концентрация-время») линаглиптина в плазме крови повышалась примерно на 33% по сравнению с первой дозой. Индивидуальные коэффициенты и коэффициенты вариации между разными пациентами для AUC линаглиптина были небольшими (соответственно 12,6% и 28,5%). Так как концентрация линаглиптина зависит от связывания с DPP-4, фармакокинетика препарата, основанная на общей экспозиции, не является линейной: значения AUC всех фракций линаглиптина в плазме крови при повышении дозы увеличивались менее пропорционально, в то время как AUC несвязанной фракции линаглиптина увеличивалась примерно пропорционально. Фармакокинетика линаглиптина у здоровых добровольцев и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа была, в целом, сходной.

#### *Абсорбция*

Абсолютная биодоступность линаглиптина составляет около 30%. Прием линаглиптина с пищей, содержащей большое количество жиров, приводил к увеличению времени достижения  $C_{max}$  на 2 часа и снижению  $C_{max}$  на 15%, но не оказывал влияния на  $AUC_{0-72ч}$ . Клинически значимого воздействия изменений  $C_{max}$  и  $T_{max}$  не ожидается, поэтому линаглиптин может применяться как во время еды, так и независимо от приема пищи.

#### *Распределение*

В результате связывания с тканями средний кажущийся объем распределения в равновесном состоянии фармакокинетики после однократного внутривенного введения линаглиптина в дозе 5 мг здоровым добровольцам составляет около 1110 литров, что указывает на обширное распределение линаглиптина в тканях. Связывание линаглиптина с белками плазмы крови зависит от его концентрации. Если концентрация линаглиптина составляет 1 нмоль/л, связывание составляет около 99%, а при увеличении концентрации линаглиптина до  $\geq 30$  нмоль/л связывание уменьшается до 75-89%, что отражает насыщение связи препарата с DPP-4 по мере увеличения концентрации линаглиптина. При высоких концентрациях линаглиптина, когда связь с DPP-4 становится полностью насыщенной, 70-80% линаглиптина связывалось с прочими белками плазмы, а 30-20% препарата находилось в плазме крови в несвязанном состоянии.

#### *Биотрансформация*

После применения внутрь [ $^{14}C$ ]-линаглиптина в дозе 10 мг с мочой выделялось примерно 5% радиоактивности. В элиминации линаглиптина метаболизм играет второстепенную роль. Обнаружен один основной метаболит, количество которого в равновесном состоянии фармакокинетики составляет 13,3% от количества введенного линаглиптина, и который не обладает фармакологической активностью и не влияет на ингибирующую активность линаглиптина в отношении DPP-4 в плазме крови.

#### *Выведение*

В течение 4 дней после применения здоровыми добровольцами внутрь меченого [ $^{14}C$ ]-линаглиптина выводилось около 85% препарата (через кишечник (80%) или почками (5%)). Почечный клиренс в равновесном состоянии фармакокинетики составлял примерно 70 мл/мин.

#### *Особые группы пациентов*

### *Нарушение функции почек*

Для оценки фармакокинетики линаглиптина (в дозе 5 мг) у пациентов с различными степенями хронической почечной недостаточности по сравнению со здоровыми добровольцами было проведено открытое исследование с режимом многократного дозирования. В исследование включались пациенты с почечной недостаточностью, которая классифицировалась на основании клиренса креатинина как легкой (50-<80 мл/мин.), средней (30-<50 мл/мин.) и тяжелой (<30 мл/мин.) степени тяжести, а также пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, находившиеся на гемодиализе. Кроме того, проводилось сравнение фармакокинетики у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин.) и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нормальной функцией почек. Клиренс креатинина оценивался путем измерения 24-часовой экскреции креатинина с мочой или определялся на основании уровня креатинина в сыворотке по формуле Кокрофта-Голта:

клиренс креатинина =  $(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)} \times 0,85 \text{ для женщин} / (72 \times \text{креатинин в сыворотке (мг/дл)})$ .

В равновесном состоянии фармакокинетики экспозиция линаглиптина у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести была сопоставима с экспозицией у здоровых добровольцев. При нарушении функции почек средней степени тяжести наблюдалось умеренное увеличение экспозиции примерно в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой. Экспозиция у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нарушением функции почек тяжелой степени повышалась примерно в 1,4 раза по сравнению с пациентами с сахарным диабетом 2 типа с нормальной функцией почек. Прогнозируемые величины AUC у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности указывали на сопоставимость показателей с пациентами с нарушением функции почек средней и тяжелой степени тяжести. Кроме того, не ожидается, что линаглиптин будет выводиться (в терапевтически значимой степени) при гемодиализе или перитонеальном диализе. Поэтому пациентам с почечной недостаточностью любой степени тяжести коррекция дозы линаглиптина не требуется.

### *Нарушение функции печени*

У пациентов без сахарного диабета с печеночной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени тяжести (в соответствии с классификацией по Чайлд-Пью) средние значения AUC и  $C_{\text{max}}$  линаглиптина после многократного применения в дозе 5 мг были схожи с соответствующими показателями у здоровых добровольцев. Таким образом, пациентам с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени тяжести коррекция дозы линаглиптина не требуется.

### *Индекс массы тела (ИМТ)*

Изменение дозирования в зависимости от ИМТ не требуется. Индекс массы тела не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику линаглиптина по результатам популяционного фармакокинетического анализа, проводившегося на основании данных, полученных в исследованиях I и II фазы. Предрегистрационные клинические исследования проводились с участием пациентов с ИМТ до 40 кг/м<sup>2</sup>.

### *Пол*

Изменение дозирования в зависимости от пола пациентов не требуется. Пол не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику линаглиптина по

результатам популяционного фармакокинетического анализа, проводившегося на основании данных исследований I и II фазы.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

8489 - 2017

#### *Пожилые пациенты*

Коррекция дозы в зависимости от возраста пациентов не требуется до 80 лет, поскольку возраст не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику линаглиптина по результатам популяционного фармакокинетического анализа, проводившегося на основании данных, полученных в исследованиях I и II фазы. У пациентов пожилого возраста (65-80 лет, самый старший пациент был в возрасте 78 лет) и у пациентов более молодого возраста концентрации линаглиптина в плазме крови были сопоставимы.

#### *Дети*

В педиатрическом исследовании II фазы изучали фармакокинетику и фармакодинамику 1 мг и 5 мг линаглиптина у детей и подростков в возрасте от  $\geq 10$  до  $< 18$  лет с сахарным диабетом 2 типа. Наблюдавшиеся фармакокинетические и фармакодинамические результаты соответствовали полученным у взрослых пациентов. Линаглиптин в дозе 5 мг продемонстрировал превосходство над дозой 1 мг в отношении минимального ингибирования DPP-4 (72% в сравнении с 32%,  $p = 0,0050$ ), а также количественно большее сокращение в отношении скорректированного среднего изменения в сравнении с исходным HbA<sub>1c</sub> (-0,63% в сравнении с -0,48%, не достоверно). Вследствие ограниченности набора данных результаты следует интерпретировать с осторожностью.

#### *Раса*

Коррекция дозы в зависимости от расы не требуется. По данным объединенного анализа имеющихся фармакокинетических данных у пациентов европеоидной расы, пациентов латиноамериканского, афроамериканского и азиатского происхождения, раса не оказывала очевидного воздействия на концентрацию линаглиптина в плазме крови. Кроме того, в специальных исследованиях I фазы у здоровых добровольцев из Японии и Китая, а также у здоровых добровольцев европеоидной расы были продемонстрированы схожие фармакокинетические характеристики линаглиптина.

#### **Показания к применению**

ТРАЖЕНТА показана у взрослых для лечения сахарного диабета 2 типа в качестве дополнения к диете и физическим упражнениям с целью улучшения контроля гликемии:

##### **в качестве монотерапии**

- пациентам, которые не могут принимать метформин из-за непереносимости, или если метформин противопоказан в связи с нарушением функции почек;

##### **в комбинации**

- с другими лекарственными средствами для лечения сахарного диабета, включая инсулин, если принимаемые лекарственные средства не обеспечивают адекватного контроля гликемии (см. разделы «Фармакодинамика», «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» для получения более подробной информации о различных комбинациях).

#### **Способ применения и дозировка**

##### *Дозировка*



Рекомендуемая доза линаглиптина составляет 5 мг один раз в сутки. При назначении линаглиптина в дополнение к метформину доза метформина остается прежней, лекарственные средства принимаются одновременно.

При назначении линаглиптина в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином с целью снижения риска гипогликемии может рассматриваться необходимость снижения дозы производного сульфонилмочевины или инсулина (см. раздел «Меры предосторожности»).

#### *Особые группы пациентов*

##### *Нарушение функции почек*

Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы линаглиптина не требуется.

##### *Нарушение функции печени*

Фармакокинетические исследования свидетельствуют, что коррекция дозы пациентам с нарушением функции печени не требуется, однако опыт клинического применения лекарственного средства такими пациентами отсутствует.

##### *Пожилые пациенты*

Коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется.

##### *Дети и подростки*

Безопасность и эффективность линаглиптина для детей и подростков не установлены. Данные отсутствуют.

##### *Способ применения*

Таблетки могут приниматься независимо от приема пищи в любое время суток. При пропуске очередного приема пациенту следует принять лекарственное средство, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в один день.

#### **Противопоказания**

Реакции гиперчувствительности к активному ингредиенту или любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе «Состав».

#### **Побочное действие**

Объединенный анализ плацебо-контролируемых исследований показал, что общая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших плацебо или линаглиптин в дозе 5 мг, была сходной (63,4% по сравнению с 59,1%). В связи с нежелательными явлениями терапия чаще прекращалась у пациентов, получавших плацебо (4,3%), чем у пациентов, получавших линаглиптин в дозе 5 мг (3,4%).

Наиболее часто сообщавшейся нежелательной реакцией была гипогликемия, наблюдавшаяся при использовании трехкомпонентной комбинации лекарственных средств (линаглиптин, метформин и производное сульфонилмочевины): 14,8% пациентов по сравнению с 7,6% пациентов, получавших плацебо.

В плацебо-контролируемых исследованиях гипогликемия в качестве нежелательной реакции наблюдалась у 4,9% пациентов, принимавших линаглиптин. При этом по интенсивности у 4,0% пациентов гипогликемия была

СОГЛАСОВАНО  
 МИНИСТЕРСТВОм ВЪДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 8489 - 2017

легкой степени тяжести, у 0,9% – средней степени тяжести и у 0,1% – тяжелой степени. О панкреатите чаще сообщалось у пациентов, принимавших линаглиптин (7 случаев на 6580 пациентов, принимавших линаглиптин, по сравнению с 2 случаями на 4383 пациента, получавших плацебо).

Вследствие влияния на развитие нежелательных реакций базовой терапии (например, на развитие гипогликемии) анализ нежелательных реакций проводился в зависимости от соответствующих режимов лечения (монотерапия, добавление линаглиптина к метформину, добавление к комбинации производного сульфонилмочевины и метформина, добавление к инсулину).

Плацебо-контролируемые исследования включали исследования, в которых линаглиптин применялся следующим образом:

- в виде монотерапии (краткосрочное применение, продолжавшееся до 4 недель);
- в виде монотерапии (продолжительность  $\geq 12$  недель);
- добавление к метформину;
- добавление к комбинации метформина и производного сульфонилмочевины;
- добавление к метформину и эмпаглифлозину;
- добавление к инсулину в комбинации с метформином или без него.

Нежелательные реакции, классифицированные по системно-органным классам с использованием терминов в соответствии с MedDRA, наблюдавшиеся у пациентов, принимавших линаглиптин в дозе 5 мг в виде монотерапии или в виде дополнительной терапии в двойных слепых исследованиях, представлены в таблице ниже (см. таблицу 1).

Нежелательные реакции перечислены по абсолютной частоте. Частота нежелательных реакций указана как: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), либо частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1 Нежелательные реакции, о которых сообщалось у пациентов, принимавших линаглиптин в суточной дозе 5 мг в виде монотерапии или в виде дополнительной терапии, в клинических исследованиях и пострегистрационном опыте применения

Системно-органный класс Нежелательные реакции	Частота нежелательных реакций
<b>Инфекции и инвазии</b>	
Назофарингит	нечасто
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>	
Гиперчувствительность (например, гиперактивность бронхов)	нечасто
<b>Нарушения метаболизма и питания</b>	
Гипогликемия <sup>1</sup>	очень часто
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>	
Кашель	нечасто
<b>Желудочно-кишечные нарушения</b>	

Панкреатит	редко <sup>#</sup>
Запор <sup>2</sup>	нечасто
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>	84 89 - 2017
Ангионевротический отёк*	редко
Крапивница*	редко
Сыпь*	нечасто
Буллезный пемфигоид	редко <sup>#</sup>
<b>Лабораторные и инструментальные данные</b>	
Увеличение амилазы	нечасто
Увеличение липазы**	часто

\* На основании пострегистрационного опыта применения.

\*\* На основании увеличения липазы >3 раз выше верхней границы нормы, наблюдавшееся в клинических исследованиях.

# На основании исследования безопасности линаглиптина для сердечно-сосудистой системы и почек (CARMELINA), также см. ниже.

<sup>1</sup> Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при приеме линаглиптина в комбинации с метформинном и производным сульфонилмочевины.

<sup>2</sup> Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при приеме линаглиптина в комбинации с инсулином.

*Исследование безопасности линаглиптина для сердечно-сосудистой системы и почек (CARMELINA)*

В исследовании CARMELINA оценивалась безопасность линаглиптина для сердечно-сосудистой системы и почек в сравнении с плацебо у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и повышенным сердечно-сосудистым риском, подтвержденным установленными макрососудистыми осложнениями, или заболеваниями почек в анамнезе (см. раздел «Фармакодинамика»). В исследование было включено 3494 пациента, принимавших линаглиптин (5 мг), и 3485 пациентов, принимавших плацебо. Обе схемы лечения были добавлены к стандартной терапии, ориентированной на региональные стандарты для гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) и сердечно-сосудистых факторов риска. Общая частота развития нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений у пациентов, получавших линаглиптин, была сходна с частотой у пациентов, получавших плацебо. Данные по безопасности, полученные в этом исследовании, соответствовали ранее установленному профилю безопасности линаглиптина.

В получавшей лечение популяции тяжелые гипогликемические явления (требующие оказания помощи) сообщались у 3,0% пациентов, получавших линаглиптин, и у 3,1% пациентов, получавших плацебо. У пациентов, исходно принимавших производное сульфонилмочевины, частота тяжелой гипогликемии составила 2,0% у пациентов, принимавших линаглиптин, и 1,7% у пациентов, принимавших плацебо. У пациентов, исходно принимавших инсулин, частота тяжелой гипогликемии составляла 4,4% у пациентов, принимавших линаглиптин, и 4,9% у пациентов, принимавших плацебо.

За весь период наблюдений в рамках исследования подтвержденный острый панкреатит сообщался у 0,3% пациентов, принимавших линаглиптин, и у 0,1% пациентов, принимавших плацебо.

В исследовании CARMELINA буллезный пемфигоид сообщался у 0,2% пациентов, принимавших линаглиптин, и ни у одного из пациентов, принимавших плацебо.

#### *Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях*

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза. В Республике Беларусь рекомендуется сообщать о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов (РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь», <http://www.rceth.by>).

### **Передозировка**

#### *Симптомы*

Во время проведения контролируемых клинических исследований с участием здоровых добровольцев однократные дозы линаглиптина до 600 мг (в 120 раз превышавшие рекомендуемую дозу) переносились хорошо. Опыт применения доз, превышающих 600 мг, у человека отсутствует.

#### *Лечение*

В случае передозировки целесообразно использовать обычные меры поддерживающего характера, например, удаление неабсорбированного препарата из желудочно-кишечного тракта, осуществление клинического контроля и проведение лечения по клиническим показаниям.

### **Меры предосторожности**

Линаглиптин не следует назначать пациентам с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

#### *Гипогликемия*

Частота развития гипогликемии в случае применения линаглиптина в виде монотерапии была сопоставима с плацебо.

В клинических исследованиях частота развития гипогликемии в случае применения линаглиптина в комбинации с лекарственными средствами, которые, как принято считать, не вызывают гипогликемию (метформин), была сходной по частоте при применении плацебо.

При приеме линаглиптина в дополнение к производному сульфонилмочевины (при базовой терапии метформином) количество случаев гипогликемии увеличивалось по сравнению с группой плацебо (см. раздел «Побочное действие»).

Известно, что производные сульфонилмочевины и инсулин могут вызвать гипогликемию. Поэтому при применении линаглиптина в комбинации с производным сульфонилмочевины и/или инсулином следует соблюдать осторожность. Может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины или инсулина (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

#### *Острый панкреатит*

Применение ингибиторов DPP-4 ассоциировалось с риском развития острого панкреатита. Острый панкреатит наблюдался у пациентов, принимающих линаглиптин. В исследовании безопасности для сердечно-сосудистой системы и почек (CARMELINA) с медианным периодом наблюдения в 2,2 года подтвержденный острый панкреатит сообщался у 0,3% пациентов, принимавших линаглиптин, и у 0,1% пациентов, принимавших плацебо. Пациентов следует информировать о характерных симптомах острого панкреатита. При подозрении на панкреатит прием лекарственного средства ТРАЖЕНТА следует прекратить. При подтверждении диагноза «острый панкреатит» лекарственное средство ТРАЖЕНТА не следует назначать повторно. Необходимо соблюдать осторожность при назначении лекарственного средства пациентам с панкреатитом в анамнезе.

#### *Буллезный пемфигоид*

У пациентов, принимающих линаглиптин, наблюдался буллезный пемфигоид. В исследовании CARMELINA буллезный пемфигоид сообщался у 0,2% пациентов, принимавших линаглиптин, и ни у одного из пациентов, принимавших плацебо. При подозрении на буллезный пемфигоид прием лекарственного средства ТРАЖЕНТА следует прекратить.

#### **Беременность и лактация**

##### *Беременность*

Применение линаглиптина у беременных женщин не изучалось. В исследованиях на животных признаков репродуктивной токсичности не установлено. В качестве меры предосторожности следует избегать применения линаглиптина во время беременности.

##### *Лактация*

Данные, полученные в фармакокинетических исследованиях на животных, свидетельствуют о выведении линаглиптина или его метаболитов с грудным молоком. Не исключается риск воздействия на новорожденных или детей при кормлении грудью.

Решение о прекращении кормления грудью или об отмене/прекращении приема линаглиптина следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери.

##### *Фертильность*

Исследования влияния линаглиптина на фертильность человека не проводились. В исследованиях на животных неблагоприятного воздействия на фертильность не обнаружено.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Линаглиптин не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако пациенты должны быть предупреждены о риске развития гипогликемии особенно при приеме в комбинации с производным сульфонилмочевины и/или инсулином.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

##### *Оценка лекарственных взаимодействий in vitro*

Линаглиптин является слабым конкурентным ингибитором CYP3A4 (изофермент CYP) и от слабого до умеренного необратимым ингибитором CYP3A4, при этом не

ингибирует другие изоферменты СYP. Линаглиптин не является индуктором изоферментов СYP.

Линаглиптин является субстратом для Р-гликопротеина и ингибирует в небольшой степени опосредованный Р-гликопротеином транспорт дигоксина. Учитывая эти данные и результаты исследований лекарственных взаимодействий *in vivo*, способность линаглиптина вступать во взаимодействие с другими субстратами для Р-гликопротеина считается маловероятной.

НД РБ

*Оценка лекарственных взаимодействий in vivo*

### **Влияние других лекарственных средств на линаглиптин**

8489 - 2017

Приведенные ниже клинические данные свидетельствуют о низком риске вероятности клинически значимых взаимодействий при одновременном применении лекарственных средств.

**Рифампицин:** многократное совместное применение 5 мг линаглиптина и рифампицина, являющегося сильным индуктором Р-гликопротеина и СYP3A4, приводило к снижению значений AUC и  $C_{max}$  линаглиптина соответственно на 39,6% и 43,8% и к снижению DPP-4 ингибирования примерно на 30% при минимальной концентрации линаглиптина. Таким образом, возможно снижение клинической эффективности линаглиптина, применяющегося в комбинации с сильными индукторами Р-гликопротеина, особенно при длительном приеме. Совместное применение с другими сильными индукторами Р-гликопротеина и СYP3A4, такими, как карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин, не изучалось.

**Ритонавир:** совместное применение 5 мг линаглиптина однократно перорально и 200 мг ритонавира многократно перорально, сильного ингибитора Р-гликопротеина и СYP3A4, увеличивало AUC и  $C_{max}$  линаглиптина примерно в два и три раза соответственно. Несвязанная фракция препарата, которая обычно составляет менее 1% от терапевтической дозы линаглиптина, после совместного применения с ритонавиром увеличивалась в 4-5 раз. Моделирование концентраций линаглиптина в плазме крови в равновесном состоянии фармакокинетики при одновременном приеме ритонавира и без него показало, что увеличение экспозиции не будет сопровождаться повышением накопления линаглиптина. Подобные изменения фармакокинетики линаглиптина не являются клинически значимыми. Поэтому клинически значимые взаимодействия с другими ингибиторами Р-гликопротеина/СYP3A4 не ожидаются.

**Метформин:** совместное многократное применение метформина в дозе 850 мг три раза в сутки и линаглиптина в дозе 10 мг один раз в сутки не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики линаглиптина у здоровых добровольцев.

**Производные сульфонилмочевины:** на фармакокинетику в равновесном состоянии 5 мг линаглиптина не влияло совместное применение однократной дозы 1,75 мг глибенкламида (глибурид).

### **Влияние линаглиптина на другие лекарственные средства**

В клинических исследованиях, как приводится ниже, линаглиптин не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику метформина, глибурида, симвастатина, варфарина, дигоксина или оральные контрацептивов, что *in vivo* подтверждает низкую способность линаглиптина к взаимодействию с субстратами СYP3A4, СYP2C9, СYP2C8, Р-гликопротеина и транспортерами органических катионов (ТОК).

*Метформин*: совместное многократное применение 10 мг линаглиптина и 850 мг метформина, субстрата для ТОК, не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики метформина у здоровых добровольцев. Таким образом, линаглиптин не является ингибитором ТОК-опосредованного транспорта.

84 89 - 2017

*Производные сульфонилмочевины*: совместное многократное применение перорально 5 мг линаглиптина и однократной дозы 1,75 мг глибенкламида (глибурида) привело к клинически недостоверному снижению значений AUC и  $C_{max}$  глибенкламида на 14%. Поскольку глибенкламид метаболизируется в основном CYP2C9, эти данные также подтверждают, что линаглиптин не является ингибитором CYP2C9. Не ожидается клинически значимых взаимодействий и с другими производными сульфонилмочевины (например, глипизидом, толбутамидом и глимепиридом), которые, как и глибенкламид, в основном метаболизируются с участием CYP2C9.

*Дигоксин*: совместное многократное применение 5 мг линаглиптина и 0,25 мг дигоксина не оказывало влияния на фармакокинетику дигоксина у здоровых добровольцев. Таким образом, линаглиптин *in vivo* не является ингибитором транспорта, опосредуемого Р-гликопротеином.

*Варфарин*: линаглиптин, применявшийся многократно в дозе 5 мг в сутки, не изменял фармакокинетику S(-) или R(+) варфарина, являющегося субстратом для CYP2C9 и вводимого однократно.

*Симвастатин*: линаглиптин, применявшийся здоровыми добровольцами многократно, оказывал минимальное влияние на находящуюся в равновесном состоянии фармакокинетику симвастатина, являющегося чувствительным субстратом CYP3A4. После приема линаглиптина в дозе 10 мг, превышающей терапевтическую, совместно с симвастатином в суточной дозе 40 мг в течение 6 дней, AUC симвастатина в плазме крови повышалась на 34%, а  $C_{max}$  – на 10%.

*Пероральные контрацептивы*: совместное применение линаглиптина в дозе 5 мг и левоноргестрела или этинилэстрадиола не изменяло фармакокинетику последних в равновесном состоянии.

#### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг.

По 7 таблеток в алюминиевый блистер.

По 2, 4 или 8 блистеров с инструкцией по применению в картонную пачку.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

3 года. Не применять после истечения срока годности.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

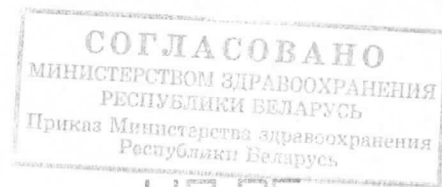
#### **Производитель**

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Бингер штрассе 173, 55216 г. Ингельхайм-на-Рейне, Германия,

произведено  
Вест-Ворд Коламбус Инк.  
Уилсон Роуд 1809, 43228 Коламбус, Огайо, США.

Агентство в РБ  
г. Минск, ул. В. Хоружей, 22-1402.  
Тел.: (+375 17) 242 16 33, факс: (+375 17) 242 16 40.



НД РБ

84 89 - 2017