

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ЛИНАГЛИПТИН, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: линаглиптин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг линаглиптина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат ЛИНАГЛИПТИН показан у взрослых в возрасте от 18 лет для терапии сахарного диабета 2 типа в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям для улучшения контроля гликемии в качестве:

- монотерапии при непереносимости метформина или противопоказании к его применению вследствие почечной недостаточности;
- комбинированной терапии с другими гипогликемическими лекарственными препаратами, включая инсулин, в том случае, если при терапии этими препаратами не достигается адекватный гликемический контроль.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Доза препарата ЛИНАГЛИПТИН составляет 5 мг (1 таблетка) один раз в сутки, внутрь.

При назначении в дополнение к метформину линаглиптин принимают одновременно с метформином, сохраняя ранее назначенную дозу метформина.

В случае применения линаглиптина в комбинации с производным сульфонилмочевины и/или инсулином возможно снижение дозы производного сульфонилмочевины или инсулина для уменьшения риска развития гипогликемии.

Рекомендации в случае пропуска приема препарата

При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит.

Не следует принимать двойную дозу в один день.

Особые группы пациентов*Пациенты пожилого возраста*

Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется. Однако клинический опыт у пациентов старше 80 лет ограничен, поэтому лечение таких групп пациентов необходимо проводить с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с почечной недостаточностью коррекции дозы линаглиптина не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетические исследования показывают, что для пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется, однако клинический опыт у таких пациентов недостаточен.

Дети

Клиническое исследование не подтвердило эффективности в группе пациентов в возрасте от 10 до 17 лет (см. разделы 5.1 и 5.2). Таким образом, применение линаглиптина у детей и подростков противопоказано. Эффективность и безопасность линаглиптина не изучались у детей младше 10 лет.

Способ применения

Таблетки следует принимать внутрь, запивая водой.

Линаглиптин может приниматься независимо от приема пищи в любое время суток.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к линаглиптину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Сахарный диабет 1 типа.
- Диабетический кетоацидоз.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Панкреатит в анамнезе.
- Пациенты старше 80 лет.
- Применение в комбинации с производными сульфонилмочевины и/или инсулином.

Особые указания

Гипогликемия

Частота развития гипогликемии в случае применения линаглиптина в виде монотерапии была сопоставима с плацебо. В клинических исследованиях сообщалось, что частота развития гипогликемии в случае применения линаглиптина в комбинации с препаратами, которые, как считается, не вызывают гипогликемию (метформин, производные тиазолидиндиона), была сходной с соответствующим эффектом плацебо.

Производные сульфонилмочевины и инсулин, как известно, вызывают гипогликемию. Поэтому в случае применения линаглиптина в комбинации с производным сульфонилмочевины и/или инсулином следует соблюдать осторожность. При необходимости возможно снижение дозы производного сульфонилмочевины или инсулина.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Линаглиптин в комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими препаратами применялся у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени. Линаглиптин обеспечивал значительное снижение концентрации HbA1c и концентрации глюкозы плазмы натощак (ГПН).

Коррекции дозы при применении у пациентов с нарушениями функции почек, печени и у пожилых пациентов не требуется.

Применение линаглиптина у пациентов старше 80 лет

Применение линаглиптина приводило к значимому снижению HbA1c (на 0,64% по сравнению с плацебо; исходное значение HbA1c составляло около 7,8%). Применение линаглиптина также приводило к существенному уменьшению концентрации ГПН. Однако клинический опыт у пациентов старше 80 лет ограничен, поэтому лечение таких групп пациентов необходимо проводить с осторожностью.

Кардиоваскулярный риск

Лечение линаглиптином не приводит к увеличению кардиоваскулярного риска. В масштабном плацебо-контролируемом исследовании сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском первичная конечная точка (комбинация частоты возникновения или времени, прошедшего до наступления сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта) достигалась у пациентов, получавших линаглиптин, без повышения риска в сравнении с пациентами, получавшими плацебо (ОР 1,02; 95% ДИ 0,89; 1,17).

Панкреатит

У пациентов, принимающих линаглиптин, были зафиксированы случаи острого панкреатита. В случае подозрения на панкреатит прием линаглиптина должен быть прекращен.

Буллезный пемфигоид

У пациентов, принимающих линаглиптин, были зафиксированы случаи буллезного пемфигоида. В случае подозрения на буллезный пемфигоид прием линаглиптина должен быть прекращен.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Оценка лекарственных взаимодействий *in vitro*

Линаглиптин является слабым конкурентным ингибитором изофермента CYP3A. Линаглиптин не ингибирует другие изоферменты CYP и не является их индуктором. Линаглиптин является субстратом Р-гликопротеина (Р-gr) и ингибирует в небольшой степени опосредованный Р-gr транспорт дигоксина.

Оценка лекарственных взаимодействий *in vivo*

Линаглиптин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику метформина, глибенкламида, симвастатина, пиоглитазона, варфарина, дигоксина и пероральных контрацептивных препаратов, что доказано в условиях *in vivo* и основывается на низкой способности линаглиптина приводить к лекарственным взаимодействиям с

субстратами для CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-гр и транспортными молекулами органических катионов.

Метформин

Совместное применение метформина (многократный ежедневный прием в дозе 850 мг 3 раза в день) и линаглиптина в дозе 10 мг один раз в день (выше терапевтической дозы) у здоровых добровольцев не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики линаглиптина или метформина. Таким образом, линаглиптин не является ингибитором транспорта органических катионов.

Производные сульфонилмочевины

Фармакокинетика линаглиптина (5 мг) не изменялась при совместном применении с глибенкламидом (однократная доза глибенкламида 1,75 мг) и многократном приеме линаглиптина внутрь (по 5 мг). Однако отмечалось клинически незначительное снижение значений площади под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация–время» (AUC) и максимальной концентрации ($C_{\max}$) глибенкламида на 14%. Поскольку глибенкламид метаболизируется в основном CYP2C9, эти данные также подтверждают вывод о том, что линаглиптин не является ингибитором CYP2C9. Не ожидается клинически существенных взаимодействий и с другими производными сульфонилмочевины (например, глипизидом и глимепиридом), которые, как и глибенкламид, в основном метаболизируются с участием CYP2C9.

Тиазолидиндионы

Совместное применение нескольких доз линаглиптина по 10 мг в день (выше терапевтической дозы) и пиоглитазона по 45 мг в день (многократный прием), который является субстратом для CYP2C8 и CYP3A4, не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику линаглиптина, или пиоглитазона, или активных метаболитов пиоглитазона. Это указывает на то, что линаглиптин *in vivo* не является ингибитором метаболизма, опосредуемого CYP2C8, и подтверждает заключение об отсутствии существенного ингибирующего влияния линаглиптина *in vivo* на CYP3A4.

Ритонавир

Совместное применение линаглиптина (однократная доза 5 мг внутрь) и ритонавира (многократный прием дозы 200 мг внутрь), активного ингибитора P-гр и изофермента CYP3A4, увеличивало значения AUC и $C_{\max}$ линаглиптина примерно в 2 и 3 раза соответственно. Однако эти изменения фармакокинетики линаглиптина не считались значимыми. Поэтому клинически существенного взаимодействия с другими ингибиторами P-гр и CYP3A4 не ожидается, и изменения дозы не требуется.

Рифампицин

Многократное совместное применение линаглиптина и рифампицина, активного индуктора P-гр и изофермента CYP3A4, приводило к снижению значений AUC и $C_{\max}$ линаглиптина соответственно на 39,6 и 43,8% и к снижению ингибирования базальной активности дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) примерно на 30%. Таким образом, ожидается, что клиническая эффективность линаглиптина, применяющегося в комбинации с активными индукторами P-гр, будет сохраняться, хотя может проявляться не в полной мере.

Дигоксин

Совместное многократное применение у здоровых добровольцев линаглиптина (5 мг в день) и дигоксина (0,25 мг в день) не оказывало влияния на фармакокинетику дигоксина. Таким образом, линаглиптин *in vivo* не является ингибитором транспорта, опосредуемого P-гр.

Варфарин

Линаглиптин, применявшийся многократно в дозе 5 мг в день, не изменял фармакокинетику варфарина, являющегося субстратом для CYP2C9, что свидетельствует об отсутствии у линаглиптина способности ингибировать CYP2C9.

Симвастатин

Линаглиптин, применявшийся у здоровых добровольцев многократно в дозе 10 мг в день (выше терапевтической дозы), оказывал минимальное влияние на фармакокинетические показатели симвастатина, являющегося чувствительным субстратом для CYP3A4. После приема линаглиптина в дозе 10 мг совместно с симвастатином, применявшимся в суточной дозе 40 мг в течение 6 дней, величина AUC симвастатина повышалась на 34%, а величина C_{max} – на 10%. Таким образом, линаглиптин является слабым ингибитором метаболизма, опосредуемого CYP3A4. Изменение дозы при одновременном приеме с препаратами, которые метаболизируются с участием CYP3A4, считается нецелесообразным.

Пероральные контрацептивы

Совместное применение линаглиптина в дозе 5 мг с левоноргестрелом или этинилэстрадиолом не изменяло фармакокинетику этих препаратов.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение линаглиптина у беременных не изучалось. Исследования линаглиптина на животных не выявили прямой или косвенной репродуктивной токсичности. В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать применения линаглиптина во время беременности.

Лактация

Применение линаглиптина в период грудного вскармливания противопоказано. Данные, полученные в доклинических исследованиях у животных, свидетельствуют о проникновении линаглиптина и его метаболита в грудное молоко. Не исключается риск воздействия на новорожденных и детей при грудном вскармливании. При необходимости применения линаглиптина в период грудного вскармливания кормление грудью необходимо прекратить.

Фертильность

Исследования влияния линаглиптина на фертильность человека не проводились. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного воздействия линаглиптина на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и

работать с механизмами не проводилось. Однако в связи с возможным развитием гипогликемии (которая может проявляться в виде головной боли, сонливости, слабости, головокружения, спутанности сознания, раздражительности, голода, учащенного сердцебиения, потливости, панических атак), особенно при приеме линаглиптина в комбинации с производным сульфонилмочевины и/или инсулином, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В объединенном анализе плацебо-контролируемых исследований частота нежелательных реакций при приеме линаглиптина в дозе 5 мг была аналогичной частоте нежелательных реакций при приеме плацебо.

Прекращение терапии из-за нежелательных реакций было выше в группе пациентов, получавших плацебо, по сравнению с группой пациентов, получавших линаглиптин в дозе 5 мг (4,3% против 3,4%).

Наиболее часто встречающейся нежелательной реакцией была гипогликемия: в случае применения тройной комбинации препаратов (линаглиптин + метформин + производные сульфонилмочевины) она наблюдалась у 22,9% пациентов, а в случае применения плацебо – у 14,8% пациентов.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции (НР), наблюдавшиеся у пациентов, получавших линаглиптин в качестве монотерапии и комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами в плацебо-контролируемых исследованиях, а также по результатам пострегистрационных наблюдений, представлены ниже в таблице 1 (НР приведены в соответствии с классификацией органов и систем MedDRA) с указанием их абсолютной частоты.

Категории частоты определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших линаглиптин 5 мг в качестве монотерапии один раз в день или в комбинированной терапии в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении

Нежелательная реакция (MedDRA)/класс систем органов	Частота
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Назофарингит	Нечасто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Гиперчувствительность (например, гиперреактивность бронхов)	Нечасто
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Гипогликемия ¹	Очень часто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Кашель	Нечасто
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Панкреатит	Редко ²
Запор ³	Нечасто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Ангioneвротический отек ⁴	Редко

Нежелательная реакция (MedDRA)/класс систем органов	Частота
Крапивница ⁴	Редко
Сыпь ⁴	Нечасто
Буллезный пемфигоид	Редко ²
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Повышение активности амилазы в плазме крови	Нечасто
Повышение активности липазы в плазме крови ⁵	Часто

Примечание:

¹ НР, наблюдавшиеся при применении линаглиптина в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины.

² На основании данных, полученных в клиническом исследовании безопасности линаглиптина в отношении сердечно-сосудистой системы и почек (CARMELINA).

³ НР, наблюдавшиеся при применении линаглиптина в комбинации с инсулином.

⁴ На основании пострегистрационного наблюдения.

⁵ На основании данных о превышении нормы липазы более чем в 3 раза, полученных в клинических исследованиях.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Z00T6E5, г. Астана, ул. А.Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.rceth.by>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»
0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5
Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05
Электронная почта: info@ampra.am
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.pharm.am/index.php/ru>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства
здравоохранения Кыргызской Республики
720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25
Телефон: (996) 312 21-92-86
Электронная почта: dlsmi@pharm.kg
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

Во время проведения контролируемых клинических исследований у здоровых добровольцев однократные дозы линаглиптина, достигавшие 600 мг (в 120 раз превышавшие рекомендуемую дозу), переносились хорошо. Опыта применения дозы, превышающей 600 мг, нет.

Лечение

В случае передозировки рекомендуется использовать стандартные вспомогательные мероприятия, например, удаление неабсорбированного препарата из желудочно-кишечного тракта, осуществление клинического контроля и проведение симптоматического лечения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения сахарного диабета; гипогликемические препараты, кроме инсулинов; ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).
Код АТХ: A10BH05.

Механизм действия

Линаглиптин является ингибитором фермента ДПП-4, фермента, который участвует в инактивации инкретиновых гормонов: глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП). Эти гормоны быстро расщепляются ферментом ДПП-4. Оба эти инкретина участвуют в поддержании концентрации глюкозы на физиологическом уровне. Базальные концентрации ГПП-1 и ГИП в течение суток низкие, они быстро повышаются в ответ на прием пищи. ГПП-1 и ГИП усиливают биосинтез инсулина и его секрецию бета-клетками поджелудочной железы при нормальной или повышенной концентрации глюкозы крови. Кроме того, ГПП-1 снижает

секрецию глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы, что приводит к уменьшению продукции глюкозы в печени. Линаглиптин активно связывается с ферментом ДПП-4 (связь обратимая), что вызывает устойчивое повышение концентрации инкретинных гормонов и длительное сохранение их активности. Линаглиптин увеличивает глюкозозависимую секрецию инсулина и снижает секрецию глюкагона, что приводит к нормализации концентрации глюкозы в крови. Линаглиптин избирательно связывается с ферментом ДПП-4 и обладает в 10 000 раз большей селективностью по отношению к ДПП-4 по сравнению с ферментами ДПП-8 или ДПП-9 *in vitro*.

Клиническая эффективность и безопасность

Для оценки эффективности и безопасности линаглиптина было проведено 8 рандомизированных контролируемых исследований III фазы с участием 5239 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, из которых 3319 получали линаглиптин. В этих исследованиях приняли участие 929 пациентов в возрасте 65 лет и старше, принимавших линаглиптин. Также линаглиптин принимали 1238 пациентов с легкой степенью почечной недостаточности и 143 пациента с умеренной степенью почечной недостаточности. Прием линаглиптина один раз в день вызывал клинически значимое улучшение гликемического контроля без клинически значимых изменений массы тела. Снижение гликированного гемоглобина (HbA1c) было сопоставимым в разных подгруппах, включая пол, возраст, наличие нарушений функций почек и индекс массы тела (ИМТ). Более высокий исходный уровень HbA1c был связан с более значительным снижением HbA1c. В объединенных исследованиях наблюдалась значительная разница в снижении уровня HbA1c между пациентами азиатского происхождения (0,8%) и пациентами европеоидной расы (0,5%).

Линаглиптин в качестве монотерапии у пациентов, которым не показан метформин

Эффективность и безопасность монотерапии линаглиптином оценивали в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 24 недели. Прием линаглиптина один раз в день в дозе 5 мг обеспечил значимое снижение уровня HbA1c (–0,69% по сравнению с плацебо) у пациентов с исходным уровнем HbA1c, равным 8%. Линаглиптин также продемонстрировал значительное снижение уровня глюкозы в плазме натощак (ГПН) и глюкозы через 2 часа после приема пищи (ППГ) по сравнению с плацебо. Наблюдаемая частота развития гипогликемии у пациентов, принимавших линаглиптин, была аналогична таковой у пациентов, принимавших плацебо.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 18 недель эффективность и безопасность монотерапии линаглиптином также оценивали у пациентов, которым терапия метформином нецелесообразна из-за непереносимости или противопоказана из-за почечной недостаточности. Линаглиптин обеспечил значимое снижение уровня HbA1c (–0,57% по сравнению с плацебо) по сравнению со средним исходным уровнем HbA1c, равным 8,09%. Линаглиптин также продемонстрировал значимое снижение уровня ГПН по сравнению с плацебо. Наблюдаемая частота развития гипогликемии у пациентов, принимавших линаглиптин, была аналогична таковой у пациентов, принимавших плацебо.

Линаглиптин как дополнение к терапии метформином

Эффективность и безопасность линаглиптина в сочетании с метформином оценивались в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 24 недели. Линаглиптин обеспечил снижение уровня HbA1c (–0,64% по сравнению с плацебо) по сравнению со средним исходным уровнем HbA1c, равным 8%. Линаглиптин также продемонстрировал снижение уровня ГПН и ППГ по сравнению с плацебо. Наблюдаемая частота развития гипогликемии у пациентов, принимавших линаглиптин, была аналогична таковой у пациентов, принимавших плацебо.

Линаглиптин в качестве дополнения к терапии метформином и производными сульфонилмочевины

Плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 24 недели было проведено для оценки эффективности и безопасности применения линаглиптина в дозе 5 мг по сравнению с плацебо у пациентов, получавших лечение комбинацией метформина и производных сульфонилмочевины. Линаглиптин обеспечил снижение уровня HbA1c ($-0,62\%$ по сравнению с плацебо) по сравнению со средним исходным уровнем HbA1c, равным $8,14\%$. Линаглиптин также продемонстрировал снижение ГПН и ППГ у пациентов по сравнению с плацебо.

Линаглиптин в дополнение к терапии метформином и эмпаглифлозином

У пациентов с неадекватным гликемическим контролем метформином и эмпаглифлозином (10 мг ($n=247$) или 25 мг ($n=217$)) 24-недельное лечение с дополнительной терапией линаглиптином в дозе 5 мг обеспечило скорректированное среднее снижение HbA1c от исходного уровня на $-0,53\%$ (значимая разница с плацебо $-0,32\%$ (95% ДИ $-0,52$; $-0,13$)) и $-0,58\%$ (значимая разница с плацебо $-0,47\%$ (95% ДИ $-0,66$; $-0,28$)) соответственно. А статистически значимо большая доля пациентов с исходным уровнем HbA1c $\geq 7\%$, принимавших линаглиптин в дозе 5 мг, достигла целевого уровня HbA1c $< 7\%$ по сравнению с плацебо.

Линаглиптин в дополнение к инсулинотерапии

Эффективность и безопасность применения линаглиптина в дозе 5 мг в дополнение к инсулину или в дополнение к комбинации с метформином и/или пиоглитазоном оценивались в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 24 недели. Все пациенты получали инсулин в дозе 40,1 МЕ. Линаглиптин обеспечил значимое снижение уровня HbA1c ($-0,65\%$ по сравнению с плацебо) по сравнению со средним исходным уровнем HbA1c, равным $8,3\%$. Линаглиптин также обеспечил значимое снижение ГПН, и у большей части пациентов был достигнут целевой уровень HbA1c $< 7,0\%$ по сравнению с плацебо. ИМТ существенно не различался между группами. Влияние на липиды плазмы было незначительным. Наблюдаемая частота развития гипогликемии у пациентов, принимавших линаглиптин, была аналогична таковой для плацебо ($22,2\%$ для группы линаглиптина, $21,2\%$ – плацебо).

Применение линаглиптина в течение 24 месяцев в качестве дополнения к метформину по сравнению с глимепиридом

В исследовании, сравнивающем эффективность и безопасность добавления линаглиптина (5 мг) или глимепирида (средняя доза 3 мг) у пациентов с неадекватным гликемическим контролем, получающих монотерапию метформином, среднее снижение HbA1c составило $-0,16\%$ при приеме линаглиптина (средний исходный уровень HbA1c – $7,69\%$) и $-0,36\%$ при приеме глимепирида (средний исходный уровень HbA1c – $7,69\%$). Средняя разница в лечении составила $0,2\%$ (97,5% ДИ $0,09$; $0,299$). Частота гипогликемии в группе линаглиптина ($7,5\%$) была значительно ниже, чем в группе глимепирида ($36,1\%$). У пациентов, получавших линаглиптин, наблюдалось значительное снижение массы тела по сравнению с исходным уровнем в сравнении со значительным увеличением веса у пациентов, получавших глимепирид ($-1,39$ кг против $+1,29$ кг).

Линаглиптин в качестве дополнительной терапии у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью

Эффективность и безопасность линаглиптина также оценивались у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и тяжелой почечной недостаточностью в двойном слепом исследовании по сравнению с плацебо в течение 12 недель. Большинство пациентов ($80,5\%$) получали

инсулин в качестве фоновой терапии отдельно или в сочетании с другими пероральными противодиабетическими средствами, такими как производные сульфонилмочевины, глинид и пиоглитазон. Далее последовал 40-недельный период наблюдения, в течение которого допускалась коррекция дозы фоновой противодиабетической терапии.

Линаглиптин обеспечил значимое снижение уровня HbA1c (–0,59% по сравнению с плацебо через 12 недель) по сравнению со средним исходным уровнем HbA1c, равным 8,2%. Наблюдаемая разница в уровне HbA1c по сравнению с плацебо составила –0,72% через 52 недели. Масса тела существенно не различалась между группами. Наблюдаемая частота развития гипогликемии у пациентов, принимавших линаглиптин, была выше, чем у пациентов, принимавших плацебо, из-за увеличения числа случаев бессимптомной гипогликемии. Не было различий между группами по тяжелой степени гипогликемии.

Исследование безопасности линаглиптина в отношении сердечно-сосудистой системы и почек (CARMELINA)

CARMELINA представляло собой рандомизированное исследование с участием 6979 пациентов с сахарным диабетом 2 типа с повышенным сердечно-сосудистым риском, подтвержденным наличием в анамнезе макрососудистых или почечных заболеваний, которые получали линаглиптин в дозе 5 мг (n=3494) или плацебо (n=3485), в дополнение к стандартной терапии, направленной на снижение HbA1c, с учетом факторов сердечно-сосудистого риска и заболеваний почек. В исследуемую популяцию вошли 1211 (17,4%) пациентов в возрасте ≥ 75 лет и 4348 (62,3%) пациентов с почечной недостаточностью. Примерно 19% пациентов имели расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м², 28% участников имели pСКФ от ≥ 30 до < 45 мл/мин/1,73 м² и 15% имели pСКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Средний уровень HbA1c исходно составлял 8%. Целью исследования было продемонстрировать неменьшую эффективность по показателям первичной комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки, которая представляла собой совокупность первого случая смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта. Вторичная комбинированная почечная конечная точка определялась как почечная смерть или устойчивая терминальная стадия заболевания почек, или устойчивое снижение pСКФ на 40% и более. После медианного периода наблюдения 2,2 года добавление линаглиптина к обычному лечению не увеличивало риск развития серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий или почечных исходов. Не было выявлено повышенного риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности (табл. 2).

Таблица 2. Результаты исследования CARMELINA

	Линаглиптин, 5 мг		Плацебо		Отношение рисков
	Количество субъектов, %	Уровень заболеваемости на 1000 пациенто-лет	Количество субъектов, %	Уровень заболеваемости на 1000 пациенто-лет	95% ДИ
Количество субъектов	3494		3485		
Первичная комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)*

инфаркт миокарда, нефатальный инсульт)					
Вторичная комбинированная почечная конечная точка (почечная смерть, терминальная стадия почечной недостаточности, устойчивое снижение рСКФ на 40%)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Смертность от всех причин	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Сердечно-сосудистая смерть	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34,0	0,96 (0,81; 1,14)
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

Примечание:

* Тест на наименьшую эффективность, чтобы продемонстрировать, что верхняя граница 95% ДИ для отношения рисков составляет менее 1,3.

При анализе прогрессирования альбуминурии (переход от нормоальбуминурии к микро- или макроальбуминурии или от микроальбуминурии к макроальбуминурии) предполагаемое отношение рисков составило 0,86 (95% ДИ 0,78; 0,95) для линаглиптина по сравнению с плацебо.

Исследование безопасности линаглиптина в отношении сердечно-сосудистой системы (CAROLINA)

CAROLINA представляло собой рандомизированное исследование с участием 6033 пациентов с ранним сахарным диабетом 2 типа и повышенным сердечно-сосудистым риском или установленными осложнениями, которые получали линаглиптин 5 мг (n=3023) или глимепирид 1–4 мг (n=3010) в дополнение к стандартному лечению (включая фоновую терапию метформином у 83% пациентов). Средний возраст исследуемой популяции составил 64 года и включал 2030 (34%) пациентов в возрасте ≥ 70 лет. В исследуемую популяцию вошли 2089 (35%) пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и 1130 (19%) пациентов с почечной недостаточностью с исходной рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Среднее значение HbA1c исходно составляло 7,15%. Целью исследования было продемонстрировать наименьшую эффективность по первичной комбинированной сердечно-сосудистой конечной точке (совокупность первого случая смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта). После медианы наблюдения 6,25 года линаглиптин не увеличивал риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (табл. 3) по сравнению с глимепиридом. Результаты были одинаковыми для пациентов, получавших и не получавших метформин.

Таблица 3. Серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события и смертность среди участников исследования CAROLINA

	Линаглиптин, 5 мг		Глимепирид, 1–4 мг		Отношение рисков
	Количество субъектов, %	Уровень заболеваемости на 1000 пациенто-лет	Количество субъектов, %	Уровень заболеваемости на 1000 пациенто-лет	95% ДИ
Количество пациентов	3023		3010		
Первичная комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)*
Смертность от всех причин	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Сердечно-сосудистая смерть	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

Примечание:

* Тест на наименьшую эффективность, чтобы продемонстрировать, что верхняя граница 95% ДИ для отношения рисков составляет менее 1,3.

За весь период лечения (медиана лечения 5,9 года) частота случаев умеренной или тяжелой гипогликемии составила 6,5% на линаглиптине против 30,9% на глимепириде, тяжелая гипогликемия возникла у 0,3% пациентов на линаглиптине против 2,2% на глимепириде.

Особые популяции

Линаглиптин в качестве дополнительной терапии у пожилых людей (возраст ≥ 70 лет) с сахарным диабетом 2 типа

Эффективность и безопасность линаглиптина у пожилых людей (возраст ≥ 70 лет) с сахарным диабетом 2 типа оценивались в двойном слепом исследовании продолжительностью 24 недели. Пациенты получали метформин и/или производные сульфонилмочевины и/или инсулин в качестве фоновой терапии. Дозы фоновых противодиабетических препаратов оставались постоянными в течение первых 12 недель, после чего допускалась корректировка. Линаглиптин обеспечил значимое снижение уровня HbA1c ($-0,64\%$ по сравнению с плацебо через 24 недели) по сравнению со средним исходным уровнем HbA1c, равным $7,8\%$. Линаглиптин также продемонстрировал значимое снижение уровня ГПН по сравнению с плацебо. Масса тела существенно не различалась между группами.

Дети

Клиническая эффективность и безопасность эмпаглифлозина в дозе 10 мг с возможным увеличением дозы до 25 мг или линаглиптина в дозе 5 мг один раз в сутки изучались у детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет с сахарным диабетом 2 типа в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, с параллельными группами (DINAMO) продолжительностью 26 недель с двойным слепым продлением периода безопасности активного лечения до 52 недель.

Исходно средний уровень HbA1c составлял 8,03%. Лечение линаглиптином в дозе 5 мг не привело к значимому снижению уровня HbA1c. Разница в скорректированном среднем изменении HbA1c через 26 недель между группами, получавшими линаглиптин и плацебо составила -0,34% (95% ДИ -0,99; 0,30; $p=0,2935$). Скорректированное среднее изменение уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем составило 0,33% у пациентов, принимавших линаглиптин, и 0,68% у пациентов, принимавших плацебо (см. раздел 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика линаглиптина была всесторонне изучена при применении у здоровых добровольцев и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. У здоровых добровольцев после приема линаглиптина в дозе 5 мг он быстро всасывался, C_{max} достигалась через 1,5 часа. Концентрация линаглиптина в плазме снижается трехфазно. Терминальный период полувыведения длительный, более 100 часов, что в основном обусловлено устойчивым связыванием линаглиптина с ферментом ДПП-4, однако, так как связь обратимая, накопления линаглиптина не происходит. Эффективный период полувыведения после многократного приема линаглиптина в дозе 5 мг составляет примерно 12 часов. В случае приема линаглиптина в дозе 5 мг один раз в день устойчивые концентрации линаглиптина в плазме достигаются после третьей дозы. Фармакокинетика линаглиптина у здоровых добровольцев и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа была в целом аналогичной.

Абсорбция

Абсолютная биодоступность линаглиптина составляет примерно 30%. Прием линаглиптина вместе с пищей, содержащей большое количество жиров, не оказывает клинически существенного влияния на фармакокинетику. В исследованиях *in vitro* показано, что линаглиптин является субстратом для P-гр и изофермента CYP3A4. Ритонавир, как потенциальный ингибитор P-гр и изофермента CYP3A4, может вдвое увеличивать значение AUC линаглиптина.

Рифампицин, как потенциальный индуктор P-гр и изофермента CYP3A4, может снижать значение AUC в период равновесного состояния фармакокинетики.

Распределение

Объем распределения после однократного внутривенного введения линаглиптина в дозе 5 мг здоровым добровольцам составляет примерно 1110 л, что указывает на интенсивное распределение в тканях. Связывание линаглиптина с белками плазмы зависит от его концентрации и составляет при концентрации 1 нмоль/л около 99%, а при концентрации более 30 нмоль/л – 75–89%, что отражает насыщение связывания линаглиптина с ДПП-4 по мере увеличения его концентрации. При высокой концентрации, когда возникает полное насыщение ДПП-4, 70–80% линаглиптина связывается с другими белками плазмы (не с ДПП-4), а 20–30% линаглиптина находится в плазме в несвязанном состоянии.

Биотрансформация

Приблизительно 5% линаглиптина выводится почками. Метаболизируется незначительная часть линаглиптина. Метаболизм играет второстепенную роль в выведении линаглиптина. Известен один основной метаболит линаглиптина, который не обладает фармакологической активностью.

Элиминация

Преимущественный путь выведения – через кишечник. Через 4 дня после перорального применения меченного ^{14}C линаглиптина у здоровых добровольцев выводилось примерно 85% дозы (через кишечник 80% и почками 5%) при клиренсе креатинина (КК) примерно 70 мл/мин.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (КК от 50 до <80 мл/мин) воздействие линаглиптина в стационарную фазу было сопоставимо с воздействием препарата у здоровых испытуемых. При почечной недостаточности средней тяжести (КК от 30 до <50 мл/мин) наблюдалось небольшое увеличение воздействия (примерно в 1,7 раза по сравнению со здоровыми испытуемыми). Воздействие линаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и почечной недостаточностью тяжелой степени (КК <30 мл/мин) было увеличено примерно в 1,4 раза по сравнению с пациентами с сахарным диабетом и нормальной функцией почек. Моделирование значений AUC линаглиптина у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности показало, что воздействие в этих случаях сравнимо с воздействием препарата у пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени. Не ожидается, что применение гемодиализа или перитонеального диализа позволит добиться выведения линаглиптина в терапевтически существенной степени. В связи с этим у пациентов с любой степенью почечной недостаточности изменений дозирования линаглиптина не требуется.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени (по классификации Чайлд–Пью) средние значения AUC и C_{max} линаглиптина после его многократного применения в дозе 5 мг были сходны с соответствующими значениями у сопоставимых здоровых испытуемых. Изменений дозирования линаглиптина у пациентов с печеночной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени не требуется.

Лица пожилого возраста

Изменений дозирования линаглиптина в зависимости от возраста не требуется, поскольку возраст не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику линаглиптина по данным популяционного фармакокинетического анализа, проводившегося в клинических исследованиях. Как у пожилых пациентов (возраст 65–80 лет), так и у более молодых пациентов концентрации линаглиптина в плазме были сопоставимы.

Индекс массы тела

Изменений дозирования линаглиптина в зависимости от ИМТ не требуется.

Пол

Изменений дозирования линаглиптина в зависимости от пола не требуется.

Раса

Изменений дозирования линаглиптина в зависимости от расы не требуется. Раса не оказывала существенного влияния на концентрации линаглиптина в плазме по данным комбинированного анализа фармакокинетических данных, полученных у пациентов европеоидной расы, афроамериканцев и пациентов латиноамериканского и азиатского происхождения. Кроме того, было установлено сходство фармакокинетических характеристик линаглиптина в специальных исследованиях, проводившихся у здоровых добровольцев европеоидной расы и жителей Японии и Китая, а также у пациентов – афроамериканцев с сахарным диабетом 2 типа.

Дети

Фармакокинетика линаглиптина у детей не изучалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол (E421)
Коповидон
Крахмал кукурузный прежелатинизированный
Крахмал кукурузный
Магния стеарат

Пленочная оболочка Опадрай розовый: поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол 3350, тальк, краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 4 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного

лекарственного препарата или отходов, полученных после применения
лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Кыргызская Республика
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан
ТОО «Р-Фарм Казахстан»
Республика Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Аль-Фараби, дом
17/1, (ПФЦ «Нурл-Тау» блок 5Б) н.п №18, почтовый индекс 050059
Телефон: +7 (727) 325-01-00 (4024)
Факс: +7 (727) 325-02-00, +7 (727) 325-03-00
Электронная почта: safety_KZ@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь
220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210
Телефон: +37 (517) 336-00-81
Электронная почта: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ЛИНАГЛИПТИН доступна на
информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-
коммуникационной сети Интернет: <https://eec.eaeunion.org/>.