

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

ЛИНАГЛИПТИН ГЛИКВИТАБС, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: линаглиптин.

Каждая таблетка содержит 5 мг линаглиптина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-красного (розового) цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

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

Препарат ЛИНАГЛИПТИН ГЛИКВИТАБС показан к применению у взрослых с 18 лет для терапии сахарного диабета 2 типа (СД 2) 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 применения**Режим дозирования**

Рекомендуемая доза составляет 5 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. 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.

Пропуск дозы

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

Для пациентов пожилого возраста коррекции дозы 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 коррекция дозы линаглиптина не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Для пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы линаглиптина не требуется, однако клинический опыт у таких пациентов недостаточен.

Дети и подростки

Проведенное клиническое исследование не подтвердило эффективность препарата в группе пациентов в возрасте от 10 до 17 лет (см. разделы 5.1., 5.2.). Таким образом, применение препарата ЛИНАГЛИПТИН ГЛИКВИТАБС у детей и подростков противопоказано. Препарат ЛИНАГЛИПТИН ГЛИКВИТАБС не изучался в группе пациентов в возрасте младше 10 лет.

Способ применения

Внутрь.

Препарат ЛИНАГЛИПТИН ГЛИКВИТАБС может приниматься независимо от приема пищи в любое время суток.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к линаглиптину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Сахарный диабет 1 типа.
- Диабетический кетоацидоз.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.)
- Возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

Пациенты 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 гликированного гемоглобина (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 70 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 исследовании CARMELINA, большом плацебо-контролируемом исследовании сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском первичная конечная точка (комбинация частоты возникновения или времени, прошедшего до первого возникновения кардиоваскулярной 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 препарата должен быть прекращен.

Буллезный пемфигоид

У пациентов, принимающих линаглиптин, были зафиксированы случаи буллезного пемфигоида. В случае подозрения на буллезный пемфигоид прием препарата 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 CYP3A4.

Линаглиптин не ингибирует другие изоферменты CYP и не является их индуктором.

Линаглиптин является субстратом для P-гликопротеина (P-gp) и ингибирует в небольшой степени опосредованный P-gp 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-gp и транспортными молекулами органических катионов.

Метформин

Совместное применение метформина (многократный ежедневный прием дозы 850 мг 3 раза в день) и линаглиптина в дозе 10 мг 1 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 многократного приема линаглиптина внутрь (по 5 мг). Однако отмечалось клинически незначительное снижение значений площади под кривой зависимости «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 Р-гр и изофермента CYP3A4, увеличивало значения AUC и C_{max} линаглиптина примерно в 2 раза и в 3 раза, соответственно. Однако эти изменения фармакокинетики линаглиптина не считались значимыми. Поэтому клинически существенного взаимодействия с другими ингибиторами Р-гр и CYP3A4 не ожидается, и изменения дозы не требуется.

Рифампицин

Многократное совместное применение линаглиптина и рифампицина, активного индуктора Р-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 Р-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 Р-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. Изменения дозы при одновременном приеме с препаратами, которые метаболизируются с участием CYP3A4, считается нецелесообразным.

Пероральные контрацептивные препараты

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение линаглиптина во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3.).

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 (см. раздел 4.3.).

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

Исследований влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и 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 механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным системам и органам и частоте встречаемости, которая была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	<i>Нечасто</i>	Назофарингит
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	<i>Нечасто</i>	Гиперчувствительность (например, гиперреактивность бронхов)
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	<i>Очень часто</i>	Гипогликемия ¹
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	<i>Нечасто</i>	Кашель
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	<i>Редко[#]</i>	Панкреатит
	<i>Нечасто</i>	Запор ²
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	<i>Редко</i>	Ангioneвротический отек*
	<i>Редко</i>	Крапивница*
	<i>Нечасто</i>	Сыпь*
	<i>Редко[#]</i>	Буллезный пемфигOID
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	<i>Нечасто</i>	Повышение активности амилазы в плазме крови
	<i>Часто</i>	Повышение активности липазы в плазме крови**

* На основании пострегистрационного наблюдения.

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

На основании данных, полученных в клиническом исследовании CARMELINA.

¹ НР, наблюдавшиеся при применении в комбинации с метформин и производным сульфонилмочевины.

² НР, наблюдавшиеся при применении в комбинации с инсулином.

Описание отдельных нежелательных реакций

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

Прекращение терапии из-за нежелательных явлений было выше в группе пациентов, получавших плацебо (4,3 %), чем в группе, получавших линаглиптин в дозе 5 мг (3,4 %). Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением была гипогликемия: в случае применения тройной комбинации препаратов (линаглиптин + метформин + производное сульфонилмочевины) она наблюдалась у 22,9 % пациентов, а в случае применения плацебо – у 14,8 % пациентов.

Сообщения 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.

Адрес: 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/>

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: средства для лечения сахарного диабета; гипогликемические средства, кроме инсулинов; ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Код АТХ: A10BH05

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Линаглиптин является ингибитором фермента ДПП-4, который участвует в инактивации гормонов инкретинов–глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП). Эти гормоны быстро разрушаются 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 инкретинов 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 10000 раз большей селективностью по отношению к ДПП-4 по сравнению с ферментами дипептидилпептидазы-8 или дипептидилпептидазы-9 *in vitro*.

Клиническая эффективность и безопасность

В клинических исследованиях, где применялся линаглиптин в виде монотерапии, комбинированной терапии с метформином, комбинированной терапии с препаратами сульфонилмочевины, комбинированной терапии с инсулином, комбинированной терапии с метформином и препаратами сульфонилмочевины, комбинированной терапии с

пиоглитазоном, комбинированной терапии с метформином и пиоглитазоном, комбинированной терапии с метформином в сравнении с глимепиридом было доказано статистически значимое снижение HbA1c и уменьшение концентрации ГПН.

Применение линаглиптина у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, получавших адекватную базовую гипогликемическую терапию

В клинических исследованиях, где применялся линаглиптин в дополнение к базовой гипогликемической терапии (включающей инсулин, производные сульфонилмочевины, глиниды или пиоглитазон) было доказано статистически значимое снижение HbA1c (на 0,59 % по сравнению с плацебо; исходное значение HbA1c составляло около 8,2 %).

Применение монотерапии линаглиптином и исходной комбинированной терапии линаглиптином и метформином у пациентов с недавно установленным диагнозом СД 2 (с выраженной гипергликемией)

В ходе клинических исследований было доказано, что как монотерапия линаглиптином, так и комбинированная терапия линаглиптином и метформином приводили к статистически значимому снижению HbA1c на 2,0 % и 2,8 %, соответственно (исходное значение HbA1c составляло 9,9 % и 9,8 %, соответственно). Показатель разницы в методах лечения – 0,8 % (95 % ДИ от – 1,1 до – 0,5) продемонстрировал преимущества исходной комбинированной терапии линаглиптином и метформином над монотерапией линаглиптином ($p < 0,0001$).

Применение линаглиптина в комбинации с метформином и эмпаглифлозином

В клинических исследованиях, где применялся линаглиптин в дополнение к гипогликемической терапии комбинацией метформина и эмпаглифлозина (в дозировках 10 мг и 25 мг) было доказано клинически значимое снижение HbA1c (на 0,97 % для 10 мг эмпаглифлозина и 1,16 % для 25 мг эмпаглифлозина соответственно по сравнению с плацебо; исходное значение HbA1c составляло от 8,5 % и выше).

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 изучалась у детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет с СД 2 в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом, параллельно-групповом исследовании (DINAMO) продолжительностью 26 недель с продлением двойного слепого периода оценки безопасности активного лечения до 52 недель. Всего 157 пациентов получали эмпаглифлозин (10 или 25 мг; N=52), линаглиптин (N=52) или плацебо (N=53). Фоновая терапия в дополнение к диете и физическим упражнениям включала метформин (51%), комбинацию метформина и инсулина (40,1%), инсулин (3,2%) или же терапия отсутствовала (5,7%). Среднее значение HbA1c на исходном уровне составляло 8,03%.

Исследуемая популяция состояла из 38,2% пациентов мужского пола и 61,8% пациентов женского пола со средним возрастом 14,5 лет (диапазон: 10 – 17 лет); 51,6% были в возрасте 15 лет и старше. 49,7% исследуемой популяции были представителями европеоидной расы, 5,7% монголоидной расы и 31,2% темнокожими/афроамериканцами. Средний ИМТ составил 36,04 кг/м², средняя масса тела – 99,92 кг. В исследование DINAMO были включены только пациенты с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pCKФ) ≥ 60 мл/мин/1,73 м². Первичной конечной точкой исследования было изменение уровня HbA1c от исходного уровня к концу 26 недель, независимо от неотложной терапии или прекращения лечения. Лечение линаглиптином в дозе 5 мг не привело к значимому снижению уровня HbA1c. Разница в скорректированном среднем изменении HbA1c между лечением линаглиптином 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. В целом профиль безопасности линаглиптина был аналогичен профилю безопасности, наблюдаемому у взрослой популяции.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика линаглиптина была всесторонне изучена при применении у здоровых добровольцев и у пациентов с СД 2. У здоровых добровольцев после приема линаглиптина в дозе 5 мг он быстро всасывался, C_{max} линаглиптина в плазме крови 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 1 раз в день устойчивые концентрации линаглиптина в плазме достигаются после третьей дозы.

Фармакокинетика линаглиптина у здоровых добровольцев и у пациентов с СД 2 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-gp и изофермента CYP3A4.

Ритонавир, как потенциальный ингибитор Р-gp и изофермента CYP3A4, может вдвое увеличивать значение AUC. Рифампицин, как потенциальный индуктор Р-gp 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 литров, 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 меченого линаглиптина [^{14}C] у здоровых добровольцев выводилось примерно 85 % дозы (через кишечник 80 % и почками 5 %) при клиренсе креатинина (КК) примерно 70 мл/мин.

Особые группы пациентов

Пациенты 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.

Пациенты с нарушением функции почек

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 СД 2 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.

Пациенты с нарушением функции печени

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.

Индекс массы тела (ИМТ)

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 СД 2 типа.

Дети

Фармакокинетику и фармакодинамику линаглиптина в дозах 1 и 5 мг исследовали у детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет с СД 2. Наблюдаемые фармакокинетические и фармакодинамические реакции соответствовали реакциям, по сравнению с дозой 1 мг в отношении минимального ингибирования ДПП-4 (72% против 32%, $p=0,0050$) и численно

большее снижение в отношении плацебо-корректируемого среднего значения относительно исходного уровня HbA1c (-0,63% против -0,48%, различия статистически незначимы) через 12 недель.

Фармакокинетику и фармакодинамику (изменение HbA1c относительно исходного уровня) линаглиптина в дозе 5 мг изучали у детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет с СД 2. Наблюдаемая взаимосвязь «воздействие-реакция» в целом была сопоставима у детей и взрослых пациентов. Пероральный прием линаглиптина приводил к реакции в пределах диапазона, наблюдаемого у взрослых пациентов. Наблюдаемые средние геометрические минимальные концентрации и средние геометрические концентрации через 1,5 часа после введения в равновесном состоянии составляли 4,30 нмоль/л и 12,6 нмоль/л соответственно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол (Е 421)

Крахмал прежелатинизированный

Крахмал кукурузный

Коповидон

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза 2910

Титана диоксид (Е 171)

Тальк

Макрогол 6000

Краситель железа оксид красный (Е 172)

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 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку, состоящую из ориентированного полиамида/алюминий/поливинилхлоридной (оПА/Ал/ПВХ) пленки и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3 или 6 контурных ячейковых упаковки по 10 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

По 3 контурные ячейковые упаковки по 7 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Лексредства"

(ОАО "Фармстандарт-Лексредства")

Адрес: 305022, Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18

Тел.: +7 (4712) 34-03-13

Факс: +7 (4712) 34-03-13

Электронная почта: leksredstva@pharmstd.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Лексредства"

(ОАО "Фармстандарт-Лексредства")

Адрес: 305022, Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18

Тел.: +7 (4712) 34-03-13

Факс: +7 (4712) 34-03-13

Электронная почта: leksredstva@pharmstd.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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