

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

Тражента® 5 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**2. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Каждая таблетка содержит 5 мг линаглиптина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в подразделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (таблетки).

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.

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

Препарат Тражента показан для лечения сахарного диабета 2 типа у взрослых в качестве дополнения к диете и физической нагрузке 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. подразделы 4.4, 4.5 и 5.1 для получения более подробной информации о различных комбинациях).

4.2 Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Доза линаглиптина составляет 5 мг один раз в сутки. При назначении линаглиптина в дополнение к метформину доза метформина остается прежней, а линаглиптин принимается 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. подраздел 4.4).

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 препарата у таких пациентов отсутствует.

Пожилые пациенты

Коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется.

Дети и подростки

В клинических исследованиях не установлена эффективность у детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет (см. подразделы 4.8, 5.1 и 5.2). Поэтому применение линаглиптина у детей и подростков не рекомендуется. Применение линаглиптина у детей в возрасте до 10 лет не изучалось.

Способ применения

Таблетки могут приниматься независимо от приема пищи в любое время суток. Если прием дозы пропущен, пациенту следует принять лекарственный препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в один и тот же день.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в подразделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие

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

Гипогликемия

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

В клинических исследованиях линаглиптина в комбинации с лекарственными средствами, которые, как принято считать, не вызывают гипогликемию (метформин), частота развития гипогликемии у пациентов, принимавших линаглиптин, была сходной по частоте с пациентами, принимавшими плацебо.

При приеме линаглиптина в дополнение к производному сульфонилмочевины (при базовой терапии метформином) количество случаев гипогликемии увеличивалось по сравнению с группой плацебо (см. подраздел 4.8).

Известно, что производные сульфонилмочевины и инсулин могут вызвать гипогликемию. Поэтому при приеме линаглиптина в комбинации с производным сульфонилмочевины и/или инсулином следует соблюдать осторожность. Может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины или инсулина (см. подраздел 4.2).

Острый панкреатит



Применение ингибиторов дипептилпептидазы-4 (ДПП-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 препарата Тражента следует прекратить. При подтверждении острого панкреатита прием препарата Тражента не следует возобновлять. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата 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 препарата Тражента следует прекратить.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 CYP. Линаглиптин не является индуктором изоферментов CYP. Линаглиптин является субстратом 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 Р-гликопротеина считается маловероятной.

Оценка лекарственных взаимодействий *in vivo*

Влияние других лекарственных препаратов на линаглиптин

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

Рифампицин: многократный одновременный прием 5 мг линаглиптина и рифампицина, являющегося сильным индуктором Р-гликопротеина и CYP3A4, приводил к снижению значений AUC и C_{max} линаглиптина в равновесном состоянии соответственно на 39,6% и 43,8% и к снижению ингибирования ДПП-4 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. Одновременный прием с другими сильными индукторами Р-гликопротеина и CYP3A4, такими как карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин, не изучался.

Ритонавир: одновременный пероральный прием однократной дозы 5 мг линаглиптина и многократной дозы 200 мг ритонавира, сильного ингибитора Р-гликопротеина и CYP3A4, увеличивал значения 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 одновременного приема с ритонавиром увеличивалась в 4-5 раз. Моделирование концентраций линаглиптина в плазме крови в равновесном состоянии при

одновременном приеме ритонавира и без него показало, что увеличение воздействия не будет сопровождаться повышением накопления линаглиптина. Подобные изменения фармакокинетики линаглиптина не являются клинически значимыми. Поэтому клинически значимые взаимодействия с другими ингибиторами Р-гликопротеина/СУР3А4 не ожидаются.

Метформин: одновременный прием многократной дозы 850 мг метформина три раза в сутки и 10 мг линаглиптина один раз в сутки не приводил к клинически значимым изменениям фармакокинетики линаглиптина у здоровых добровольцев.

Производные сульфонилмочевины: на фармакокинетику в равновесном состоянии 5 мг линаглиптина не влиял одновременный прием однократной дозы 1,75 мг глибенкламида (глибурид).

Влияние линаглиптина на другие лекарственные препараты

В клинических исследованиях, как приводится ниже, линаглиптин не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику метформина, глибурида, симвастатина, варфарина, дигоксина или оральных контрацептивов, что *in vivo* подтверждает низкую способность линаглиптина к взаимодействию с субстратами СУР3А4, СУР2С9, СУР2С8, Р-гликопротеина и транспортерами органических катионов (ТОК).

Метформин: одновременный прием многократных доз 10 мг линаглиптина и 850 мг метформина, субстрата ТОК, не приводил к клинически значимым изменениям фармакокинетики метформина у здоровых добровольцев. Таким образом, линаглиптин не является ингибитором ТОК-опосредованного транспорта.

Производные сульфонилмочевины: одновременный пероральный прием многократных доз 5 мг линаглиптина и однократной дозы 1,75 мг глибенкламида (глибурида) привел к клинически недостоверному снижению значений АУС и C_{max} глибенкламида на 14%. Поскольку глибенкламид метаболизируется в основном СУР2С9, эти данные также подтверждают, что линаглиптин не является ингибитором СУР2С9. Не ожидается клинически значимых взаимодействий и с другими производными сульфонилмочевины (например, глипизидом, толбутамидом и глимепиридом), которые, как и глибенкламид, в основном метаболизируются с участием СУР2С9.

Дигоксин: одновременный прием многократных доз 5 мг линаглиптина и 0,25 мг дигоксина не оказывал влияния на фармакокинетику дигоксина у здоровых добровольцев. Таким образом, линаглиптин *in vivo* не является ингибитором транспорта, опосредуемого Р-гликопротеином.

Варфарин: прием многократных доз 5 мг линаглиптина не изменял фармакокинетику S(-) или R(+) варфарина, являющегося субстратом СУР2С9 и принимаемого однократно.

Симвастатин: прием многократных доз линаглиптина здоровыми добровольцами оказывал минимальное влияние на находящуюся в равновесном состоянии фармакокинетику симвастатина, являющегося чувствительным субстратом СУР3А4. После приема линаглиптина в дозе 10 мг, превышающей терапевтическую, одновременно с симвастатином в суточной дозе 40 мг в течение 6 дней, АУС симвастатина в плазме крови повышалась на 34%, а C_{max} – на 10%.



Оральные контрацептивы: одновременный прием 5 мг линаглиптина и левоноргестрела или этинилэстрадиола не изменял фармакокинетику последних в равновесном состоянии.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Прием линаглиптина у беременных женщин не изучался. Исследования репродуктивной токсичности на животных не свидетельствуют о наличии прямых или непрямых вредных эффектов (см. подраздел 5.3). В качестве предупредительной меры предпочтительно не применять линаглиптин во время беременности.

Кормление грудью

Фармакокинетические данные, полученные в исследованиях на животных, свидетельствуют о проникновении линаглиптина/его метаболитов в грудное молоко человека. Не исключается риск воздействия на детей при кормлении грудью. Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии линаглиптином, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

Исследования влияния линаглиптина на фертильность человека не проводились. В исследованиях на животных неблагоприятного воздействия на фертильность не обнаружено (см. подраздел 5.3).

4.7 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.

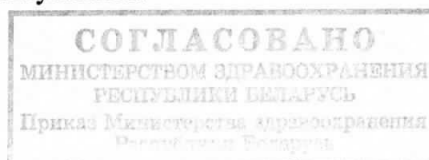
4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

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

Резюме в форме таблицы нежелательных реакций

Вследствие влияния базовой терапии на развитие нежелательных реакций (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 принимался следующим образом:

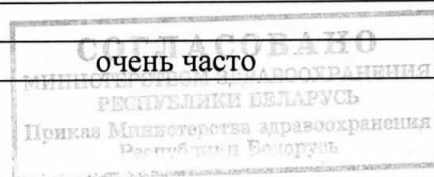
- в виде монотерапии, краткосрочное применение, продолжавшееся до 4 недель;
- в виде монотерапии, продолжительность ≥ 12 недель;
- добавление к метформину;
- добавление к комбинации метформина и производного сульфонилмочевины;
- добавление к метформину и эмпаглифлозину;
- добавление к инсулину в комбинации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

Нежелательные реакции, классифицированные по системно-органным классам с использованием предпочтительных 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. Категория частоты указана как: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), 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
Инфекции и инвазии	
Назофарингит	нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	
Гиперчувствительность (например, бронхиальная гиперреактивность)	нечасто
Нарушения метаболизма и питания	
Гипогликемия ¹	очень часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Кашель	нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	
Панкреатит	редко [#]
Запор ²	нечасто



Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Ангионевротический отёк*	редко
Крапивница*	редко
Сыпь*	нечасто
Буллезный пемфигоид	редко [#]
Лабораторные и инструментальные данные	
Повышение амилазы	нечасто
Повышение липазы**	часто

* На основании пострегистрационного опыта применения.

** На основании повышения 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.

¹ Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при приеме линаглиптина в комбинации с метформином и производным сульфонилмочевины.

² Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при приеме линаглиптина в комбинации с инсулином.

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

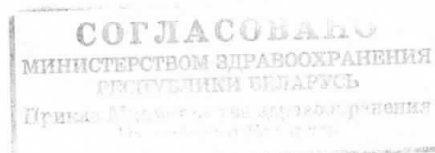
В исследовании CARMELINA оценивалась безопасность линаглиптина для сердечно-сосудистой системы и почек в сравнении с плацебо у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и повышенным сердечно-сосудистым риском, подтвержденным установленными макрососудистыми осложнениями, или заболеваниями почек в анамнезе (см. подраздел 5.1). 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_{1c}) и сердечно-сосудистых факторов риска. Общая частота развития нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений у пациентов, принимавших линаглиптин, была сходна с частотой у пациентов, принимавших 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, принимавших линаглиптин, и у 3,1% пациентов, принимавших 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 применявших 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.

Дети и подростки



В целом в клинических исследованиях у детей и подростков с сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 10 до 17 лет профиль безопасности линаглиптина был аналогичен профилю, наблюдавшемуся у взрослых пациентов.

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 национальную систему сообщения в Республике Беларусь.

4.9 Передозировка

Симптомы

Во время проведения контролируемых клинических исследований с участием здоровых добровольцев однократные дозы линаглиптина до 600 мг (в 120 раз превышавшие рекомендуемую дозу) обычно 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

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



Механизм действия

Линаглиптин является ингибитором фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4, ЕС 3.4.14.5), который участвует в инактивации гормонов инкретинов – глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (GIP). Эти гормоны быстро разрушаются ферментом ДПП-4. Оба эти гормона участвуют в физиологической регуляции гомеостаза глюкозы. Базальный уровень секреции инкретинов 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 в 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 ДПП-4, что вызывает устойчивое повышение уровней инкретинов и длительное сохранение их активности. Линаглиптин увеличивает глюкозозависимую секрецию инсулина и снижает секрецию глюкагона, приводя в итоге к улучшению гомеостаза глюкозы. Линаглиптин связывается с ДПП-4 селективно, *in vitro* его селективность превосходит селективность в отношении ДПП-8 или активность в отношении ДПП-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, 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. Прием линаглиптина один раз в сутки приводил к клинически достоверному улучшению гликемического контроля без клинически достоверного изменения массы тела. Снижение гликозилированного гемоглобина HbA_{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. Прием 5 мг линаглиптина один раз в сутки приводил 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_{1c} 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_{1c} ≥7,0% целевого уровня HbA_{1c} <7% статистически достоверно достигло большее количество пациентов, принимавших 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_{1c} (-0,65% по сравнению с плацебо), среднее исходное значение HbA_{1c} составляло 8,3%. Линаглиптин также приводил к достоверному снижению уровня глюкозы в плазме крови натощак и более частому достижению целевого уровня HbA_{1c} (<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.

Данные приема 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_{1c} при приеме линаглиптина в среднем -0,16% (среднее исходное значение HbA_{1c} составляло 7,69%), при приеме глимепирида -0,36% (среднее исходное значение HbA_{1c} 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, данные 12-недельного плацебо-контролируемого исследования (стабильная базовая терапия) и его продолжения 40-недельного плацебо-контролируемого исследования (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 препаратами, такими как производное сульфонилмочевины, препарат группы глинидов и пиоглитазон. Затем следовал период наблюдения



продолжительностью 40 недель, во время которого допускались корректировки доз противодиабетических лекарственных препаратов.

Прием линаглиптина приводил к существенному снижению HbA_{1c} (-0,59% по сравнению с плацебо через 12 недель), исходное значение HbA_{1c} составляло 8,2%. Разница значений HbA_{1c} 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 пациентами, принимавшими 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 препаратов оставалась неизменной в течение первых 12 недель, затем разрешалась корректировка дозы. Линаглиптин приводил к достоверному снижению уровня HbA_{1c} (-0,64% по сравнению с плацебо через 24 недели), среднее исходное значение HbA_{1c} составляло 7,8%. Линаглиптин также приводил к достоверному снижению уровня глюкозы в плазме крови натошак по сравнению с плацебо. Значения 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 заболеванием почек в анамнезе. Пациенты принимали линаглиптин 5 мг (3494) или плацебо (3485) дополнительно к стандартной терапии, ориентированной на региональные стандарты для HbA_{1c}, 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 м², у 28% популяции пациентов pСКФ была в диапазоне от ≥ 30 до < 45 мл/мин/1,73 м², и у 15% pСКФ составила < 30 мл/мин/1,73 м². Средний HbA_{1c} 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 (см. таблицу 2).

Таблица 2 Сердечно-сосудистые и почечные исходы по группам лечения в исследовании CARMELINA

	Линаглиптин 5 мг		Плацебо		Отношение рисков
	Количество пациентов (%)	Коэффициент заболеваемости на 1000 ПЛ*	Количество пациентов (%)	Коэффициент заболеваемости на 1000 ПЛ*	(95% ДИ)
Число пациентов	3494		3485		
Первичная сердечно-сосудистая композитная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89, 1,17)**
Вторичная композитная конечная точка для почек (смерть от заболевания почек, продолжительная терминальная почечная недостаточность, устойчивое снижение рСКФ до 40%)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89, 1,22)
Смерть по всем причинам	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	0,96 (0,81, 1,14)
Госпитализация при сердечной недостаточности	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74, 1,08)

*ПЛ =пациенто-лет

**Тест на не меньшую эффективность для демонстрации того, что верхняя граница 95% ДИ для отношения рисков меньше 1,3.

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).

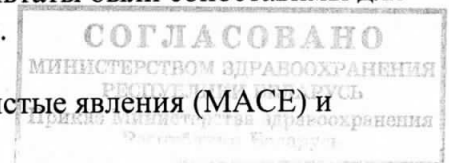
Исследование безопасности линаглиптина для сердечно-сосудистой системы (CAROLINA)

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_{1c} и сердечно-сосудистых факторов риска. Средний возраст популяции исследования составил 64 года, в том числе 2030 (34%) пациентов в возрасте ≥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 м² на исходном уровне. Средний HbA_{1c} 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 (см. таблицу 3) по сравнению с глимепиридом. Результаты были сопоставимы для пациентов, получавших лечение с метформином или без него.

Таблица 3 Существенные нежелательные сердечно-сосудистые явления (MACE) и смертность по группам лечения в исследовании CAROLINA



	Линаглиптин 5 мг		Глимепирид (1-4 мг)		Отношение рисков (95% ДИ)
	Количество пациентов (%)	Коэффициент заболеваемости на 1000 ПЛ*	Количество пациентов (%)	Коэффициент заболеваемости на 1000 ПЛ*	
Число пациентов	3023		3010		
Первичная сердечно-сосудистая композитная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Смерть по всем причинам	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 при сердечной недостаточности	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

*ПЛ =пациенто-лет

**Тест на не меньшую эффективность для демонстрации того, что верхняя граница 95% ДИ для отношения рисков меньше 1,3.

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.

Дети и подростки

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 (ДИНАМО) в течение 26 недель с продлением до 52 недель исследования безопасности активного лечения двойным слепым методом.

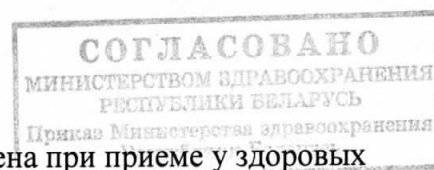
На исходном уровне средний уровень HbA1c составлял 8,03%. Лечение линаглиптином в дозе 5 мг не привело к значительному улучшению уровня HbA1c. Разница в скорректированном среднем изменении HbA1c через 26 недель между линаглиптином и плацебо составила -0,34% (95% ДИ -0,99, 0,30; $p=0,2935$). Скорректированное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

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика линаглиптина была всесторонне изучена при приеме 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_{max}) 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 ДПП-4, не приводящей к эффекту кумуляции препарата. Эффективный период полувыведения для накопления линаглиптина, определявшийся после многократного приема препарата внутрь в дозе 5 мг, составляет приблизительно 12 часов. В случае приема 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 его связывания с ДПП-4, фармакокинетика препарата, основанная на общем воздействии, 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%. Одновременный 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 эффекта изменений C_{\max} и T_{\max} не ожидается, поэтому линаглиптин может приниматься 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 приблизительно 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 ≥ 30 нмоль/л связывание уменьшается до 75-89%, что отражает насыщение связи препарата с ДПП-4 по мере увеличения концентрации линаглиптина. При высоких концентрациях линаглиптина, когда связь с ДПП-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 перорального приема меченного линаглиптина (^{14}C) 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 ДПП-4 в плазме крови.

Элиминация

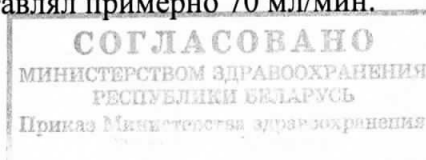
В течение 4 дней после перорального приема меченного линаглиптина (^{14}C) у здоровых добровольцев выводилось примерно 85% дозы с калом (80%) или с мочой (5%). Почечный клиренс в равновесном состоянии фармакокинетики составлял примерно 70 мл/мин.

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:

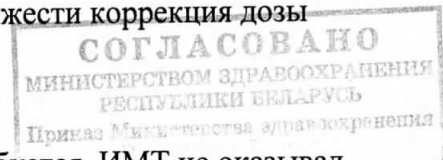
клиренс креатинина = $(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)} \times 0,85 \text{ для женщин} / (72 \times \text{креатинин в сыворотке (мг/дл)})$.



В равновесном состоянии фармакокинетики воздействие линаглиптина у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести было сопоставимо с воздействием у здоровых добровольцев. При нарушении функции почек средней степени тяжести наблюдалось умеренное увеличение воздействия примерно в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой. Воздействие у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нарушением функции почек тяжелой степени повышалось 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_{max} линаглиптина после многократного приема в дозе 5 мг были сходны с соответствующими показателями у здоровых добровольцев. 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. ИМТ 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/м².

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.

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 и подростки

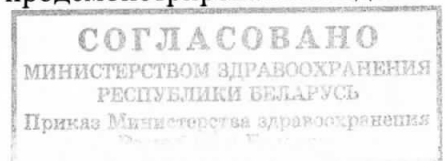
В педиатрическом исследовании II фазы изучали фармакокинетику и фармакодинамику 1 мг и 5 мг линаглиптина у детей и подростков в возрасте от ≥ 10 до < 18 лет с сахарным диабетом 2 типа. Наблюдавшиеся фармакокинетические и фармакодинамические результаты соответствовали полученным у взрослых пациентов. Линаглиптин в дозе 5 мг продемонстрировал превосходство над дозой 1 мг в отношении минимального ингибирования ДПП-4 (72% в сравнении с 32%, $p = 0,0050$), а также количественно большее сокращение в отношении скорректированного среднего изменения в сравнении с

исходным HbA_{1c} (-0,63% в сравнении с -0,48%, не достоверно). Вследствие ограниченности набора данных результаты следует интерпретировать с осторожностью.

В педиатрическом исследовании III фазы изучали фармакокинетику и фармакодинамику (изменение HbA_{1c} по сравнению с исходным уровнем) линаглиптина в дозе 5 мг у детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет с сахарным диабетом 2 типа. Наблюдаемая взаимосвязь между воздействием и реакцией была в целом сопоставимой между пациентами детского возраста и взрослыми пациентами, однако у детей наблюдался меньший эффект препарата. Пероральный прием линаглиптина приводил к воздействию в пределах диапазона, наблюдаемого у взрослых пациентов. Наблюдаемые средние геометрические минимальные концентрации и средние геометрические концентрации через 1,5 часа после приема препарата (т.е. концентрация близко к t_{max}) в равновесном состоянии составляли 4,30 нмоль/л и 12,6 нмоль/л соответственно. Соответствующие концентрации в плазме крови у взрослых пациентов составляли 6,04 нмоль/л и 15,1 нмоль/л.

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 сходные фармакокинетические характеристики линаглиптина.



5.3 Данные доклинической безопасности

Наибольшее токсическое действие многократного введения линаглиптина мышам и крысам в дозах, превышающих дозу для человека более чем в 300 раз, оказывалось на следующие органы-мишени: печень, почки и желудочно-кишечный тракт.

У крыс наблюдалось воздействие на репродуктивные органы, щитовидную железу и лимфоидные органы при введении доз, превышающих дозу для человека более чем в 1500 раз. У собак при введении средних доз наблюдались тяжелые псевдоаллергические реакции, которые вторично вызывали изменения в сердечно-сосудистой системе, и рассматривались как специфичные для собак. У яванских макак наибольшее токсическое действие доз, превышающих дозу для человека более чем в 450 раз, оказывалось на печень, почки, желудок, репродуктивные органы, вилочковую железу, селезенку и лимфатические узлы. При введении этому виду обезьян доз, превышающих дозу для человека более чем в 100 раз, основным полученным результатом было раздражение желудка.

Линаглиптин и его основной метаболит не являются генотоксичными.

В исследованиях лекарственного препарата, вводимого перорально, продолжительностью 2 года на крысах и мышах, канцерогенное действие препарата не установлено. Достоверно большее количество случаев злокачественных лимфом, наблюдавшееся у самок мышей при введении наибольшей дозы (в >200 раз превышающей дозу для человека), считается не имеющим отношение к человеку (объяснение: не связано с лечением, связано с высокой первоначальной частотой изменчивости). Согласно данным исследованиям линаглиптин не является канцерогенным для человека.

NOAEL (максимальная доза, не вызывающая нежелательных эффектов) в отношении фертильности, ранней эмбриотоксичности и тератогенности, исследованная на крысах, превышала дозу для человека в >900 раз. NOAEL для крыс, не являющаяся токсичной для матери, эмбриона и потомства, превышала дозу для человека в 49 раз. У кроликов при введении доз в >1000 раз превышающих дозы для человека, тератогенное действие не наблюдалось. NOAEL, превышающая в 78 раз дозу для человека, была эмбрио- и фетотоксичной для кроликов, токсичное действие на материнский организм оказывалось при NOAEL, превышающей в 2,1 раз дозу для человека. Следовательно, маловероятно, что линаглиптин будет влиять на репродуктивную систему человека при приеме в терапевтических дозах.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Маннитол
Крахмал прежелатинизированный
Крахмал кукурузный
Коповидон
Магния стеарат

Пленочная оболочка

Опадрай® Розовый 02F34337:
Гипромеллоза 2910
Титана диоксид (E171)
Тальк
Макрогол 6000
Оксид железа красный (E172)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.
Не применять после истечения срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

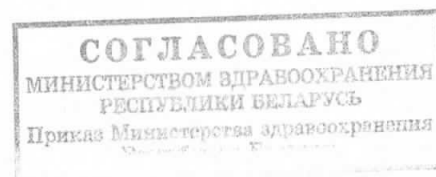
Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

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 отпуска из аптек

Отпуск по рецепту врача.



6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ
Бингер штрассе 173
55216 г. Ингельхайм-на-Рейне
Германия

**Агентство в РБ**

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

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9887/12/17

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

Дата первичной регистрации: 05 января 2012
Дата последней перерегистрации: 28 июня 2017

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

21.09.2023