

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Тражента®

Регистрационный номер: ЛП-001430

Торговое наименование: ТРАЖЕНТА®

Международное непатентованное наименование: линаглиптин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: линаглиптин – 5 мг;

вспомогательные вещества: маннитол – 130,9 мг, крахмал прежелатинизированный – 18 мг, крахмал кукурузный – 18 мг, коповидон – 5,4 мг, магния стеарат – 2,7 мг;

пленочная оболочка: Опадрай® розовый (02F34337) – 5 мг (гипромеллоза 2910 – 2,5 мг, титана диоксид (Е 171) – 1,25 мг, тальк – 0,875 мг, макрогол 6000 – 0,25 мг, краситель железа оксид красный (Е 172) – 0,125 мг).

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа

Гипогликемическое средство – дипептидилпептидазы-4 ингибитор

Код АТХ: А10ВН05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Линаглиптин является ингибитором фермента дипептидилпептидазы-4 (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. Препарат ТРАЖЕНТА® 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*.

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 гликированного гемоглобина (HbA1c) и уменьшение концентрации глюкозы плазмы натощак (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 сахарного диабета 2 типа (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 статистически 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).

Фармакокинетика

Фармакокинетика линаглиптина была всесторонне изучена при применении у здоровых добровольцев и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). У здоровых добровольцев после приема линаглиптина в дозе 5 мг он быстро всасывался, максимальная концентрация линаглиптина в плазме крови (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 1 раз в день устойчивые концентрации линаглиптина в плазме достигаются после третьей дозы.

Фармакокинетика линаглиптина у здоровых добровольцев и у пациентов с СД2 была, в целом, аналогичной.

Всасывание

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 Р-гликопротеина (Р-gp) и изофермента СYP3A4. Ритонавир, как потенциальный ингибитор Р-gp и изофермента СYP3A4, может вдвое увеличивать значение AUC (площадь под кривой «концентрация - время»). Рифампицин, как потенциальный индуктор Р-gp и изофермента СYP3A4, 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.

Метаболизм

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.

Выведение

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (клиренс креатинина (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 СД2 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.

Индекс массы тела (ИМТ)

Изменений дозирования линаглиптина в зависимости от ИМТ не требуется.

Пол

Изменений дозирования линаглиптина в зависимости от пола не требуется.

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.

Дети

Фармакокинетика линаглиптина у детей не изучалась.

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 СД2.

Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа:

- в качестве монотерапии – у взрослых пациентов с неадекватным контролем гликемии только на фоне диеты и физических упражнений, при непереносимости метформина или при противопоказании к его применению вследствие почечной недостаточности;
- в качестве двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, производным сульфонилмочевины или тиазолидиндионом в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами;
- в качестве трехкомпонентной комбинированной терапии с метформином и производным сульфонилмочевины в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и комбинированной терапии этими препаратами;
- в качестве двухкомпонентной комбинированной терапии с инсулином или многокомпонентной терапии с инсулином и метформином и/или пиоглитазоном и/или производным сульфонилмочевины в случае неэффективности диетотерапии,

физических упражнений и комбинированной терапии этими препаратами;

- в качестве трехкомпонентной комбинированной терапии с метформином и эмпаглифлозином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и комбинированной терапии этими препаратами.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к линаглиптину и/или к любому из вспомогательных веществ препарата;
- Сахарный диабет 1 типа;
- Диабетический кетоацидоз;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения линаглиптина у детей и подростков до 18 лет).

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение линаглиптина во время беременности противопоказано. 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.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза составляет 5 мг (1 таблетка) 1 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.

Препарат ТРАЖЕНТА® может приниматься независимо от приема пищи в любое время суток.

Действия при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного 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

Для пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы линаглиптина не требуется.

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

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.

Для детей и подростков до 18 лет применение препарата противопоказано в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.

Побочное действие

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 %).

Нежелательные реакции (НР), наблюдавшиеся у пациентов, получавших линаглиптин в качестве монотерапии и комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами в плацебо-контролируемых исследованиях, представлены ниже в Таблице (НР классифицировались по органам и системам и в соответствии с предпочитающимися в MedDRA терминами) с указанием их абсолютной частоты.

Категории частоты определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) или очень редко ($< 1/10000$); выделяются также НР, частота которых неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Классификация НР по типу и частоте встречаемости		
Системно-органный класс	Частота встречаемости	НР
<i>При монотерапии линаглиптином</i>		
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	гиперчувствительность
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	кашель
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Частота неизвестна	панкреатит
Инфекционные и паразитарные заболевания	Нечасто	назофарингит
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	повышение активности липазы в плазме крови ¹
	Редко	повышение амилазы в плазме крови

<i>При применении линаглиптина с метформином</i>		
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	гиперчувствительность
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	кашель
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Частота неизвестна	панкреатит
Инфекционные и паразитарные заболевания	Нечасто	назофарингит
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	повышение активности липазы в плазме крови ¹
	Нечасто	повышение амилазы в плазме крови
<i>При применении линаглиптина с производным сульфонилмочевины</i>		
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	гиперчувствительность
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Частота неизвестна	гипертриглицеридемия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Частота неизвестна	кашель
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Частота неизвестна	панкреатит
Инфекционные и паразитарные заболевания	Частота неизвестна	назофарингит
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	повышение активности липазы в плазме крови ¹
	Частота неизвестна	повышение амилазы в плазме крови
<i>При применении линаглиптина с пиоглитазоном</i>		
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	гиперчувствительность
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Частота неизвестна	гиперлипидемия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Частота неизвестна	кашель
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Частота неизвестна	панкреатит
Инфекционные и паразитарные заболевания	Частота неизвестна	назофарингит
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	увеличение массы тела повышение активности липазы в плазме крови ¹
	Нечасто	повышение амилазы в плазме крови
<i>При применении линаглиптина с инсулином</i>		
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	гиперчувствительность
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	кашель
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто	панкреатит запор
Инфекционные и паразитарные заболевания	Нечасто	назофарингит
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	повышение активности липазы в плазме крови ¹
	Частота неизвестна	повышение амилазы в плазме крови
<i>При применении линаглиптина с метформином и производным сульфонилмочевины</i>		
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	гиперчувствительность
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто	гипогликемия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Частота неизвестна	кашель

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Частота неизвестна	панкреатит
Инфекционные и паразитарные заболевания	Частота неизвестна	назофарингит
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	повышение активности липазы в плазме крови ¹
	Нечасто	повышение амилазы в плазме крови
<i>При применении линаглиптина с метформином и эмпаглифлозином</i>		
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	гиперчувствительность
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Частота неизвестна	кашель
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Частота неизвестна	панкреатит
Инфекционные и паразитарные заболевания	Частота неизвестна	назофарингит
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	повышение активности липазы в плазме крови ¹
	Нечасто	повышение амилазы в плазме крови
<i>Постмаркетинговый опыт применения</i>		
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	ангионевротический отек крапивница
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Редко	изъязвление слизистой оболочки полости рта
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	сыпь
	Частота неизвестна	буллезный пемфигоид

¹ на основании данных о превышении нормы липазы более чем в три раза, полученных в клинических исследованиях

Профиль безопасности при применении комбинированной терапии линаглиптином, метформином и пиоглитазоном был сравним с профилем безопасности при применении монотерапии линаглиптином, комбинированной терапии линаглиптином и метформином и комбинированной терапии линаглиптином и пиоглитазоном.

Передозировка

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.

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Оценка лекарственных взаимодействий in vitro

Линаглиптин является слабым конкурентным ингибитором изофермента CYP3A4.

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

Линаглиптин является субстратом для Р-гр и ингибирует в небольшой степени опосредованный Р-гр 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 СYP3A4, СYP2C9, СYP2C8, Р-гр 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 AUC и C_{max} глибенкламида на 14 %. Поскольку глибенкламид метаболизируется в основном СYP2C9, эти данные также подтверждают вывод о том, что линаглиптин не является ингибитором СYP2C9. Не ожидается клинически существенных взаимодействий и с другими производными сульфонилмочевины (например, глипизидом и глимепиридом), которые, как и глибенкламид, в основном метаболизируются с участием СYP2C9.

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 СYP2C8 и СYP3A4, 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 СYP2C8, и подтверждает заключение об отсутствии существенного ингибирующего влияния линаглиптина *in vivo* на СYP3A4.

Ритонавир. Совместное применение линаглиптина (однократная доза 5 мг внутрь) и ритонавира (многократный прием дозы 200 мг внутрь), активного ингибитора Р-гр и изофермента СYP3A4, 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 P-гр и СYP3A4 не ожидается, и изменения дозы не требуется.

Рифампицин. Многократное совместное применение линаглиптина и рифампицина, активного индуктора P-гр и изофермента СYP3A4, приводило к снижению значений AUC и C_{\max} линаглиптина, соответственно на 39,6 % и 43,8 %, и к снижению ингибирования базальной активности дипептидилпептидазы-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 СYP2C9, что свидетельствует об отсутствии у линаглиптина способности ингибировать СYP2C9.

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 СYP3A4. 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 СYP3A4. Изменение дозы при одновременном приеме с препаратами, которые метаболизируются с участием СYP3A4, считается нецелесообразным.

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

Особые указания

Препарат ТРАЖЕНТА® противопоказан у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

Гипогликемия

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

В клинических исследованиях 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 линаглиптина не увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

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 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. Первичная конечная точка (комбинация частоты возникновения или времени, прошедшего до первого возникновения кардиоваскулярной смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации в связи с нестабильной стенокардией) достигалась у пациентов, получавших линаглиптин, незначительно реже, чем в объединенной группе пациентов, получавших активные препараты сравнения и плацебо (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,55; 1,12).

Постмаркетинговый опыт применения

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

У пациентов, принимающих линаглиптин, были зафиксированы случаи буллезного

пемфигоида. В случае подозрения на буллезный пемфигоид прием препарата должен быть прекращен.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг.

По 7 таблеток в блистер из Al/Al. По 2, 4 или 8 блистеров с инструкцией по применению в картонную пачку.

По 10 таблеток в блистер. По 3 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года

Не следует принимать препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Наименование и адрес держателя регистрационного удостоверения

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия

Бингер Штрассе, 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия

Производитель

Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка

Вест-Ворд Колумбус Инк.

1809 Уилсон Роуд, Колумбус, Огайо 43228, США

Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества

Вест-Ворд Колумбус Инк.

1809 Уилсон Роуд, Колумбус, Огайо 43228, США

или

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А стр.3

Тел: +7 495 544 50 44

Факс: +7 495 544 56 20