

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

ТРАЖЕНТА, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: линаглиптин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: линаглиптин – 5,000 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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**

Для терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям для улучшения контроля гликемии в качестве:

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

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

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.

Рекомендации в случае пропуска приема препарата

При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит.
Не следует принимать двойную дозу в течение одних суток.

Особые группы пациентов

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.

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.

Дети

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 ТРАЖЕНТА у детей и подростков противопоказано. Препарат ТРАЖЕНТА не изучался в группе пациентов в возрасте младше 10 лет.

Способ применения

Таблетки следует принимать внутрь, запивая водой. Препарат ТРАЖЕНТА может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к линаглиптину и/или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1.;
- Сахарный диабет 1 типа;
- Диабетический кетоацидоз;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Особые указания

Гипогликемия

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

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

Применение у пациентов с нарушением функции почек

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

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

Применение линаглиптина у пациентов старше 80 лет

Применение линаглиптина приводило к значимому снижению HbA1c (на 0,64 % по сравнению с плацебо; исходное значение HbA1c составляло около 7,8 %). Применение линаглиптина также приводило к существенному снижению 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, масштабном 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 наступления сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта) достигалась у пациентов, получавших линаглиптин, без повышения риска в сравнении с пациентами, получавшими плацебо (ОР 1,02; 95 % ДИ 0,89; 1,17).

Панкреатит

У пациентов, принимающих линаглиптин, были зафиксированы случаи острого панкреатита. В случае подозрения на панкреатит прием 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-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 многократном приеме линаглиптина внутрь (по 5 мг). Однако отмечалось клинически незначительное снижение значений AUC и 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 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. Изменение 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.

Лактация

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

Фертильность

Исследование влияния линаглиптина на фертильность у человека не проводили. В исследованиях на животных не было выявлено прямого или косвенного отрицательного влияния на фертильность.

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

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

соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В объединенном анализе плацебо-контролируемых исследований частота нежелательных 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции (НР), наблюдавшиеся у пациентов, получавших линаглиптин в качестве монотерапии и комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами в плацебо-контролируемых исследованиях, а также по результатам пострегистрационных наблюдений, представлены ниже в Таблице (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 ($< 1/10000$); частота неизвестна (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных).

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

Системно-органный класс Нежелательная реакция	Частота встречаемости
Инфекции и инвазии	
Назофарингит	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	
Гиперчувствительность (например, гиперреактивность бронхов)	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	
Ангioneвротический отек*	Редко
Крапивница*	Редко
Сыпь*	Нечасто
Буллезный пемфигоид	Редко [#]
Лабораторные и инструментальные данные	
Повышение активности амилазы в плазме крови	Нечасто
Повышение активности липазы в плазме крови**	Часто

* 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 метформином и производным сульфонилмочевины

² НР, наблюдавшиеся при применении в комбинации с инсулином

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Беларусь:

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 17 242 00 29

Факс: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

<https://www.rceth.by>

Республика Казахстан:

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

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: A10BH05

Механизм действия

Линаглиптин является ингибитором фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), который участвует в инактивации гормонов инкретинов – глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного 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 инкретиннов 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*.

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 гликированного гемоглобина (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 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 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 СД2 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 $36,04 \text{ кг/м}^2$, средняя масса тела — $99,92 \text{ кг}$. В исследование DINAMO были включены только пациенты с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) $\geq 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$. 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 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.

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 Р-гликопротеина (Р-*gp*) и изофермента CYP3A4. Ритонавир, как потенциальный ингибитор Р-*gp* и изофермента CYP3A4, может вдвое увеличивать значение AUC (площадь под кривой «концентрация - время»). 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 примерно 70 мл/мин.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

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.

Нарушения 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.

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

Фармакокинетику и фармакодинамику линаглиптина в дозах 1 и 5 мг исследовали у детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет с СД2. 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 СД2. 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.

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.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Было проведено двухлетнее исследование канцерогенности у самцов и самок крыс, получавших линаглиптин внутрь в дозах 6, 18 и 60 мг/кг/день. При использовании доз, достигавших 60 мг/кг/день, увеличения частоты возникновения опухолей каких-либо органов не наблюдалось. Применявшаяся доза приводит к воздействию, которое в 418 раз превышает воздействие линаглиптина (оценка проводилась на основании сравнения AUC) на человеческий организм при использовании максимальной рекомендуемой суточной дозы (МРСД) у взрослых (5 мг). Было проведено двухлетнее исследование канцерогенности у самцов и самок мышей с применением линаглиптина внутрь в дозах 8, 25 и 80 мг/кг/день. При использовании доз, достигавших 80 мг/кг/день (что примерно в 242 раза превышает воздействие у человека при использовании МРСД), признаков, указывающих на наличие у препарата канцерогенного действия, выявлено не было.

Генотоксичность

Линаглиптин не оказывал мутагенного или кластогенного действия в тесте Эймса, применяющегося для оценки мутагенности у бактерий (как в условиях метаболической активации, так и без применения системы активации), в тесте для оценки хромосомной аберрации с использованием человеческих лимфоцитов, а также в микроядерном тесте *in vivo*.

Репродуктивная токсичность

В исследованиях фертильности у крыс с применением линаглиптина внутрь (через зонд) в дозах 10, 30 и 240 мг/кг/день самцы получали препарат в течение 4 недель до спаривания и во время спаривания, а самки – в течение 2 недель до спаривания и вплоть до 6 дня беременности. При использовании наивысшей дозы 240 мг/кг/день, воздействие которой примерно в 943 раза превосходило воздействие (оценка проводилась на основании сравнения AUC) на человеческий организм при использовании МРСД (5 мг), не было установлено отрицательных влияний на раннее эмбриональное развитие, спаривание, фертильность и частоту появления живорожденных плодов.

В исследованиях эмбриофетального развития было показано, что у крыс линаглиптин в дозах, достигавших 240 мг/кг/день, включительно (превышавших МРСД в 943 раза) и у кроликов в дозе 150 мг/кг/день (превышавшей МРСД в 1943 раза) не оказывал тератогенного действия.

Величина дозы, не оказывающая видимого нежелательного эффекта для эмбриофетальной токсичности у крыс и кроликов составляла, соответственно, 30 мг/кг/день (превышала МРСД в 49 раз) и 25 мг/кг/день (превышала МРСД в 78 раз).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Крахмал прежелатинизированный

Крахмал кукурузный

Коповидон

Магния стеарат

Оболочка пленочная (*Опадрай*® розовый 02F34337)

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)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток в блистер из полиамида/алюминия/поливинилхлорида и алюминиевой фольги с покрытием из сополимеров поливинилхлорида и поливинилацетата. По 4 блистера с листком-вкладышем в картонную пачку.

По 10 таблеток в блистер из полиамида/алюминия/поливинилхлорида и алюминиевой фольги с покрытием из сополимеров поливинилхлорида и поливинилацетата. По 3 блистера с листком-вкладышем в картонную пачку.

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне

Тел.: +49 6132 77 0

Факс: +49 6132 72 0

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingenlheim.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Берингер Ингельхайм»

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

Тел.: +7 495 544 50 44

Факс: +7 495 544 56 20

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingenlheim.com

Республика Беларусь

Представительство партнерства с ограниченной ответственностью «EUROMARSH CORPORATION LP» (Великобритания) в Республике Беларусь

220123, г. Минск, ул. В. Хоружей, 22-1402

Тел.: +375 17 242 16 40

Факс: +375 17 242 16 40

Электронная почта: pv@euromarsh-corporation.com

Республика Казахстан

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х»

050008, г. Алматы, пр. Абая, 52, БЦ «Innova Tower», 7 этаж

Тел.: +7 727 250 00 77

Факс: +7 727 244 51 77

Электронная почта: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingenlheim.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003731)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 20.11.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23870
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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