

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_ г.  
№ \_\_\_\_\_

### **Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

#### **Торговое наименование**

ТРАЖЕНТА®

#### **Международное непатентованное название**

Линаглиптин

#### **Лекарственная форма, дозировка**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Лекарственные препараты, применяемые при диабете. Препараты, снижающие уровень глюкозы в крови, исключая инсулины. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4).

Линаглиптин

Код АТХ A10BH05

#### **Показания к применению**

Препарат ТРАЖЕНТА® показан взрослым пациентам с сахарным диабетом 2-го типа как дополнение к диете и физическим упражнениям с целью улучшения гликемического контроля:

##### *Монотерапия*

- при непереносимости метформина или при наличии противопоказаний к его применению вследствие почечной недостаточности

##### *Комбинированная терапия*

- в комбинации с другими противодиабетическими лекарственными препаратами, в том числе с инсулином, пациентам с недостаточным гликемическим контролем (имеющиеся данные о различных комбинациях см. в разделах «Необходимые меры предосторожности при применении» и «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»).

## **Перечень сведений, необходимых до начала применения**

### ***Противопоказания***

- Гиперчувствительность к действующему веществу (веществам) или к любому из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав лекарственного препарата»)

### ***Необходимые меры предосторожности при применении***

#### ***Общие указания***

Линаглиптин не следует принимать пациентам с сахарным диабетом 1-го типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

#### ***Гипогликемия***

При монотерапии линаглиптином наблюдалась частота возникновения гипогликемии, сопоставимая с частотой, возникающей при приеме плацебо. В ходе клинических исследований при применении линаглиптина в составе комбинированной терапии в сочетании с лекарственными препаратами, которые не вызывают гипогликемию (метформин), частота возникновения гипогликемии при приеме линаглиптина оказалась аналогичной у пациентов, принимавших плацебо.

При назначении линаглиптина в комбинации с производными сульфонилмочевины (на фоне метформина) частота развития гипогликемии была выше в сравнении с плацебо.

Производные сульфонилмочевины и инсулин вызывают гипогликемию. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении линаглиптина в комбинации с производными сульфонилмочевины и (или) инсулином. Возможно снижение дозы производных сульфонилмочевины или инсулина.

#### ***Острый панкреатит***

Применение ингибиторов ДПП-4 ассоциировалось с риском развития острого панкреатита. У пациентов, получавших линаглиптин, наблюдалось развитие острого панкреатита. В рамках исследования сердечно-сосудистой и почечной безопасности линаглиптина (CARMELINA) со средним периодом наблюдения 2,2 года острый панкреатит наблюдался у 0,3 % пациентов, получавших линаглиптин, и у 0,1 % пациентов, получавших плацебо. Необходимо проинформировать пациентов о характерных симптомах острого панкреатита. При подозрении на острый панкреатит следует прекратить прием препарата ТРАЖЕНТА®. В случае подтверждения диагноза «острый панкреатит» возобновлять прием препарата ТРАЖЕНТА® не следует. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с панкреатитом в анамнезе.

#### ***Буллезная пузырьчатка***

У пациентов, получавших линаглиптин, наблюдалось развитие буллезной пузырьчатки. В рамках исследования CARMELINA буллезная пузырьчатка наблюдалась у 0,2 % пациентов, получающих линаглиптин, и не

наблюдалась у пациентов, получающих плацебо. При подозрении на пузырчатку следует прекратить прием препарата ТРАЖЕНТА®.

### ***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

#### ***Оценка взаимодействий in vitro***

Линаглиптин является слабым конкурентным ингибитором СYP3A4 (изофермент СYP), обладает слабой или умеренной способностью необратимо ингибировать СYP3A4 за счет своего механизма действия, но не ингибирует другие изоферменты СYP. Он не является индуктором изоферментов СYP. Линаглиптин является субстратом для гликопротеина-Р и ингибирует опосредуемый гликопротеином-Р транспорт дигоксина с низкой активностью. На основании этих результатов и данных, полученных в исследованиях лекарственных взаимодействий *in vivo*, способность линаглиптина вступать в лекарственное взаимодействие с другими субстратами для Р-gr считается маловероятной.

#### ***Оценка взаимодействий in vivo***

#### ***Действие других лекарственных средств на линаглиптин***

Приведенные ниже клинические данные свидетельствуют о низком риске клинически значимых лекарственных взаимодействий при совместном применении.

**Рифампицин:** многократное совместное применение линаглиптина 5 мг и сильного индуктора Р-гликопротеина и СYP3A4 -рифампицина приводило к снижению AUC и C<sub>max</sub> линаглиптина в стационарный период фармакокинетики соответственно на 39,6% и 43,8% и к снижению ингибирования базальной активности DPP-4 примерно на 30%. Таким образом, эффективность линаглиптина в сочетании с сильными индукторами Р-gr может быть не достигнута полностью, в частности при длительном применении. Совместное введение с другими сильными индукторами Р-гликопротеина и СYP3A4, например, карбамазепином, фенobarбиталом и фенитоином не изучалось.

**Ритонавир:** совместное применение линаглиптина (однократная доза 5 мг внутрь) и сильного индуктора Р-гликопротеина и СYP3A4 -ритонавира (многократный прием дозы 200 мг внутрь) увеличивало AUC и C<sub>max</sub> линаглиптина, примерно в два и три раза соответственно. Несвязанная концентрация, которая обычно составляет 1 % от терапевтической дозы линаглиптина, увеличилась в 4-5 раз после совместного назначения с ритонавиром. Имитация равновесной концентрации линаглиптина в плазме с ритонавиром или без него показала, что увеличение воздействия не связано с повышенным накоплением. Эти изменения фармакокинетики линаглиптина не считались клинически значимыми. Поэтому клинически существенные взаимодействия с другими ингибиторами Р-гликопротеина/СYP3A4 не ожидаются, и изменений дозирования не требуется.

*Метформин:* совместное применение многократной дозы метформина 850 мг, 3 раза в день и линаглиптина 10 мг, 1 раз в день не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики линаглиптина или метформина у здоровых добровольцев.

*Производные сульфонилмочевины:* в равновесной фармакокинетики линаглиптина 5 мг не было изменений при совместном применении с однократной дозой 1,75 мг глибенкламида (глибурид).

*Воздействие линаглиптина на другие лекарственные препараты*

Линаглиптин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику метформина, глибенкламида, симвастатина, варфарина, дигоксина или оральных контрацептивных препаратов; таким образом, имеются данные исследований *in vivo*, говорящие о низкой способности данного препарата к взаимодействию с субстратами CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, Р-гликопротеином и субстратами транспортеров органических катионов (ТОК).

*Метформин:* совместное применение многократной суточной дозы линаглиптина 10 мг и 850 мг метформина, как субстрата ТОК, не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики метформина у здоровых добровольцев. Таким образом, линаглиптин не является ингибитором ТОК-опосредованного транспорта.

*Производные сульфонилмочевины:* совместное применение многократной суточной дозы линаглиптина перорально 5 мг и однократной пероральной дозы 1,75 мг глибенкламида (глибурид) приводило к клинически незначительному снижению AUC и  $C_{max}$  глибенкламида на 14%. Поскольку глибенкламид метаболизируется в основном CYP2C9, эти данные также подтверждают вывод о том, что препарат ТРАЖЕНТА® не является ингибитором CYP2C9. Клинически значимые взаимодействия не ожидаются и с другими производными сульфонилмочевины (например, глипизидом, толбутамидом и глимепиридом), которые, как и глибенкламид, в основном метаболизируются с участием CYP2C9.

*Дигоксин:* совместное применение многократных суточных доз линаглиптина в дозе 5 мг в сутки и дигоксина в дозе 0,25 мг в сутки не оказывает влияния на фармакокинетику дигоксина. Таким образом, линаглиптин не является ингибитором опосредованного Р-гликопротеином транспорта *in vivo*.

*Варфарин:* применение многократных суточных доз линаглиптина в дозе 5 мг в сутки, не изменяло фармакокинетику однократной дозы S(-) или R(+) варфарина, являющегося субстратом для CYP2C9.

*Симвастатин:* применение многократных суточных доз линаглиптина оказывали незначительное влияние на равновесную фармакокинетику симвастатина чувствительного субстрата CYP3A4 у здоровых добровольцев. После ежедневного приема линаглиптина в высшей

терапевтической дозе 10 мг и симвастатина 40 мг в течение 6 дней, AUC симвастатина увеличилась на 34%, а  $C_{\max}$  в плазме на 10 %.

*Оральные контрацептивные препараты:* совместное применение линаглиптина в дозе 5 мг с левоноргестрелом или этинилэстрадиолом не изменяет равновесную фармакокинетику этих препаратов.

### ***Специальные предупреждения***

#### ***Применение в педиатрии***

Клинические испытания не установили эффективность применения у детей в возрасте от 10 до 17 лет. Поэтому, лечение детей и подростков линаглиптином не рекомендуется.

Применение линаглиптина у детей в возрасте до 10 лет не изучалось.

#### ***Во время беременности или лактации***

Применение линаглиптина у беременных женщин не изучалось. Исследования на животных не продемонстрировали прямого или косвенного вредного влияния препарата вследствие репродуктивной токсичности. В качестве меры предосторожности следует избегать применения линаглиптина во время беременности.

Имеющиеся данные фармакокинетических исследований на животных демонстрируют, что линаглиптин/метаболиты выделяется в грудное молоко. Нельзя исключить риск для младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/временном отказе от приема линаглиптина, учитывая преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

#### ***Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами***

Препарат не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами. Однако пациентов следует предупредить о риске развития гипогликемии, особенно при приеме в комбинации с производными сульфонилмочевины и /или инсулином.

### **Рекомендации по применению**

#### ***Режим дозирования***

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

При назначении линаглиптина в комбинации с метформином, доза метформина должна поддерживаться, а линаглиптин принимают в качестве сопутствующего препарата.

При применении линаглиптина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины или инсулина для снижения риска развития гипогликемии.

### Особые группы пациентов

#### *Почечная недостаточность*

У пациентов с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

#### *Печеночная недостаточность*

Исследования фармакокинетики показывают, что у пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется, однако достаточный клинический опыт в отношении таких пациентов отсутствует.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Возраст пациента не является основанием для коррекции дозы.

#### *Дети*

Клинические испытания не установили эффективность применения у детей в возрасте от 10 до 17 лет. Поэтому, лечение детей и подростков линаглиптином не рекомендуется.

Применение линаглиптина у детей в возрасте до 10 лет не изучалось.

### **Метод и путь введения**

Таблетки можно принимать независимо от приема пищи в любое время суток.

#### **Частота применения с указанием времени приема**

Одна таблетка 5 мг один раз в сутки (см. «Режим дозирования»).

#### **Меры, которые необходимо принять в случае передозировки**

**Симптомы:** есть данные, что однократные дозы линаглиптина, достигавшие 600 мг (в 120 раз превышавшие рекомендуемую дозу), переносились хорошо. Данные применения доз, превышающих 600 мг, у человека отсутствуют.

**Лечение:** симптоматическое. В случае передозировки целесообразно использовать обычные поддерживающие меры, например, удалить не всосавшийся препарат из желудочно-кишечного тракта, при необходимости осуществлять клинический мониторинг и использовать клинические меры, принятые в учреждении.

#### **Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата**

В случае пропуска, препарат следует принять как можно скорее. Не следует принимать двойную дозу в один день.

#### **Указание на наличие риска симптомов отмены**

Не рекомендуется прекращать прием препарата ТРАЖЕНТА® без предварительной консультации с врачом. При прекращении приема препарата ТРАЖЕНТА® уровень глюкозы в крови может повыситься.

#### **Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата**

При возникновении каких-либо дополнительных вопросов по применению данного препарата необходимо обратиться к лечащему врачу, провизору или медсестре.

### **Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

Из-за влияния фоновой терапии на нежелательные реакции (например, на гипогликемию) нежелательные реакции анализировались и отображались на основании соответствующих режимов лечения (монотерапия, вспомогательный препарат при терапии метформином, вспомогательный препарат при комбинированной терапии метформином и сульфонилмочевинной, а также вспомогательный препарат при терапии инсулином).

Нежелательные реакции перечислены в порядке убывания абсолютной частоты. Частоты заданы как «очень часто» ( $>1/10$ ); «часто» (от  $>1/100$  до  $<1/10$ ); «нечасто» (от  $>1/1000$  до  $<1/100$ ); «редко» (от  $>1/10000$  до  $<1/1000$ ); «очень редко» ( $<1/10000$ ), «неизвестно» (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

#### *Очень часто*

- гипогликемия<sup>1</sup>

#### *Часто*

повышенный уровень липазы\*\*

#### *Нечасто:*

- назофарингит
- реакции гиперчувствительности (например, гиперреактивность бронхов)
- кашель
- запор<sup>2</sup>
- сыпь\*
- повышенный уровень амилазы

#### *Редко*

- панкреатит<sup>#</sup>
- ангионевротический отек\*
- крапивница\*
- буллезная пузырчатка<sup>#</sup>

\*На основании опыта пострегистрационного применения

\*\*При повышении уровня липазы  $>3 \times \text{ВГН}$ , наблюдавшемся в клинических исследованиях

<sup>#</sup>На основании исследования сердечно-сосудистой и почечной безопасности линаглиптина (CARMELINA)

<sup>1</sup>Неблагоприятная реакция, наблюдаемая в сочетании с метформином + сульфонилмочевина

<sup>2</sup>Неблагоприятная реакция, наблюдаемая в сочетании с инсулином

**При возникновении ожидаемых лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

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

<http://www.ndda.kz>

### **Дополнительные сведения**

#### ***Состав лекарственного препарата***

Одна таблетка содержит

*активное вещество* – линаглиптин, 5 мг,

*вспомогательные вещества* - маннитол, крахмал прежелатинизированный, крахмал кукурузный, коповидон, магния стеарат,

*оболочка Опадрай® розовый 02F34337* - гипромеллоза 2910, титана диоксид (Е 171), тальк, макрогол 6000, железа (III) оксид красный (Е 172).

#### ***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

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

### **Форма выпуска и упаковка**

По 10 таблеток помещают в контурные ячейковые упаковки из фольги алюминиевой.

По 3 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в пачку картонную.

### **Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности!

#### ***Условия хранения***

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Сведения о производителе**

Вест-Вард Колумбус Инк., США

1809 Уилсон Роуд, Колумбус, Огайо 43228, США.  
Тел.: 001+1 (614) 272-4799; Факс: 001+1 614-274-7045  
[jhill@hikma.com](mailto:jhill@hikma.com)

или

Драгенофарм Апотекар Пюшль ГмбХ, Германия  
Гёльштрассе 1, 84529 Титтмонинг, Германия  
Тел.: +49 8683 895 0  
[info@dragenopharm.de](mailto:info@dragenopharm.de)

**Держатель регистрационного удостоверения**

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия  
Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм, Германия  
Тел.: +49 6132 77-0; Факс: +49 6132 72-0  
Email: [PV\\_local\\_Kazakhstan@boehringer-ingenlheim.com](mailto:PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingenlheim.com)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации, на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х.» в Республике Казахстан

Юридический и почтовый адрес:

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

Тел: +7-727-250-00-77; Факс: +7-727-244-51-77

Email: [PV\\_local\\_Kazakhstan@boehringer-ingenlheim.com](mailto:PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingenlheim.com)