

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 04.10.2022 г.
№ N056756

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

ЛИНАПТИН

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 (ДПП-4).

Линаглиптин

Код АТХ А10ВН05

Показания к применению

Препарат ЛИНАПТИН 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 активному или к любому из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав лекарственного препарата»)

Необходимые меры предосторожности при применении

Общие указания

Препарат ЛИНАПТИН 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 ЛИНАПТИН. В случае подтверждения диагноза «острый панкреатит» возобновлять прием препарата ЛИНАПТИН не следует. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с панкреатитом в анамнезе.

Буллезный пемфигоид

У пациентов, получавших линаглиптин, наблюдалось развитие буллезного пемфигоида. В рамках исследования CARMELINA буллезный пемфигоид наблюдался у 0,2 % пациентов, получающих линаглиптин, и не наблюдался у пациентов, получающих плацебо. При подозрении на буллезный пемфигоид следует прекратить прием препарата ЛИНАПТИН.

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. Линаглиптин не является индуктором изоферментов СYP. Линаглиптин является субстратом для Р-гликопротеина ингибирует (в небольшой степени) опосредуемый Р-гликопротеином транспорт дигоксина. На основании этих результатов и данных, полученных в исследованиях лекарственных взаимодействий *in vivo*, способность линаглиптина вступать в лекарственное взаимодействие с другими субстратами для Р-gp считается маловероятной.

Оценка взаимодействий in vivo

Действие других лекарственных средств на линаглиптин

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

Рифампицин. Многократное применение линаглиптина 5 мг и рифампицина приводило к снижению AUC и C_{max} линаглиптина в стационарный период фармакокинетики соответственно на 39,6% и 43,8% и к снижению ингибирования базальной активности ДПП-4 примерно на 30%. Клиническая эффективность линаглиптина, применяющегося в комбинации с активными индукторами Р-gp, будет сохраняться, хотя может проявляться не в полной мере. Совместное введение с другими сильными индукторами Р-гликопротеина и СYP3A4, например, карбамазепином, фенобарбиталом и фенитоином не изучалось.

Ритонавир. Совместное применение линаглиптина (однократная доза 5 мг внутрь) и ритонавира (многократный прием дозы 200 мг внутрь) увеличивало AUC и C_{max} 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 ритонавира. 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. Многократное комбинированное применение 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. Комбинированное применение линаглиптина внутрь (5 мг) и однократной дозы 1,75 мг глибенкламида (глибурид) не меняло фармакокинетики линаглиптина.

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, P-гликопротеином и субстратами транспортеров органических катионов (ТОК).

Метформин. Многократное комбинированное введение ежедневной 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 нескольких пероральных доз линаглиптина 5 мг и однократной 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 ЛИНАПТИН 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. Применение нескольких 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 P-гликопротеином транспорта *in vivo*.

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

Симвастатин. Многократные суточные дозы линаглиптина оказывали незначительное влияние на фармакокинетику симвастатина (чувствительного субстрата CYP3A4). 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. Применение линаглиптина в дозе 5 мг с левоноргестрелом или этинилэстрадиолом не изменяет фармакокинетики этих препаратов.

Специальные предупреждения

Применение в педиатрии

Препарат ЛИНАПТИН не рекомендован к применению для детей и подростков младше 18 лет.

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 автомобилем и работать с механизмами. Следует предупредить пациентов 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

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Эффективность и безопасность применения линаглиптина у детей и подростков до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

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 неабсорбированный 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 ЛИНАПТИН без предварительной консультации с врачом. При прекращении приема препарата ЛИНАПТИН уровень глюкозы в крови может повыситься.

Обращайтесь за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

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

- гипогликемия¹

Часто

повышенный уровень липазы**

Нечасто:

- назофарингит
- реакции гиперчувствительности (например, гиперреактивность бронхов)
- кашель
- запор²

- сыпь*
- повышенный уровень амилазы

Редко

- панкреатит[#]
- ангионевротический отек*
- крапивница*
- буллезный пемфигоид[#]

*На основании опыта пострегистрационного применения

**При повышении уровня липазы >3xВГН, наблюдавшемся в клинических исследованиях

[#]На основании исследования сердечно-сосудистой и почечной безопасности линаглиптина (CARMELINA)

¹Неблагоприятная реакция, наблюдаемая в сочетании с метформином + сульфонилмочевина

²Неблагоприятная реакция, наблюдаемая в сочетании с инсулином

При возникновении нежелательных 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» Комитет 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 кукурузный прежелатинизированный, коповидон VA 64, полипладон ультра 10, магния стеарат, вода очищенная;

материал для оболочки №126 Opadry Complete 03F250027 – гипромеллоза (НРМС 2910), титана диоксид (E172), макрогол (ПЕГ), тальк, железа оксид красный.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки круглой формы, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с двояковыпуклой поверхностью.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой.

По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку картонную.

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в сухом, защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Турция

Нобел Илач Санаи ве Тиджарет, А.Ш., Турция, г. Дюздже

Sancaklar Mah. Eski Akcakoca Cad. No: 299 81100

Номер телефона: +90 380 5263060, +90 380 5263043

Адрес электронной почты: nobel@nobel.com.tr

Держатель регистрационного удостоверения

Республика Казахстан

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»,

город Алматы, улица Шевченко, 162Е

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz

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

Республика Казахстан

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»,

город Алматы, улица Шевченко, 162Е

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz