|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-LNG (A101059) |
| **МНН:** | Линаглиптин |
| **Торговое название** | ЛИНАГЛИПТИН |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Монотерапия (при непереносимости метформина или противопоказании к его применению вследствие почечной недостаточности) и комбинированная (в комбинации с другими гипогликемическими лекарственными препаратами, включая инсулин) терапия сахарного диабета 2 типа |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CA101059165 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 23 июня 2023 г. |
| **Дата окончания сбора данных** | 18 ноября 2022 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Отпущенникова Мария Викторовна**,  Медицинский монитор Отдела локальных клинических исследований Департамента доклинической и клинической разработки МД АО «Р-Фарм»  Адрес: Ленинский проспект, д.111, к.1, Москва 119421, Российская Федерация  Тел.: +7 (495) 956-79-37, моб.: +7 (964) 791-95-89.  Эл. почта: [mv.otpuschennikova@rpharm.ru](mailto:mv.otpuschennikova@rpharm.ru) |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc139361914)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5](#_Toc139361915)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6](#_Toc139361916)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 9](#_Toc139361917)

[РЕЗЮМЕ 10](#_Toc139361918)

[1. ВВЕДЕНИЕ 13](#_Toc139361919)

[1.2. Международное непатентованное название 13](#_Toc139361920)

[1.3. Торговое название 13](#_Toc139361921)

[1.4. Активные ингредиенты 13](#_Toc139361922)

[1.5. Фармакологическая группа 13](#_Toc139361923)

[1.6. Код по АТХ 13](#_Toc139361924)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 13](#_Toc139361925)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 13](#_Toc139361926)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 14](#_Toc139361927)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 17](#_Toc139361928)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 18](#_Toc139361929)

[Список литературы 19](#_Toc139361930)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 20](#_Toc139361931)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 20](#_Toc139361932)

[2.1.1. Химическая формула 20](#_Toc139361933)

[2.1.2. Структурная формула 20](#_Toc139361934)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 20](#_Toc139361935)

[2.2. Лекарственная форма 21](#_Toc139361936)

[2.2.1. Название лекарственной формы 21](#_Toc139361937)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 21](#_Toc139361938)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 21](#_Toc139361939)

[2.2.4 Форма выпуска 24](#_Toc139361940)

[2.3. Правила хранения и обращения 25](#_Toc139361941)

[2.3.1. Условия хранения и транспортировки 25](#_Toc139361942)

[2.3.2. Срок годности 25](#_Toc139361943)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 25](#_Toc139361944)

[Список литературы 25](#_Toc139361945)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 25](#_Toc139361946)

[Введение и резюме 25](#_Toc139361947)

[3.1 Доклиническая фармакология 27](#_Toc139361948)

[3.1.1. Механизм действия 27](#_Toc139361949)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 28](#_Toc139361950)

[3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro* 28](#_Toc139361951)

[3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo* 29](#_Toc139361952)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 30](#_Toc139361953)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 31](#_Toc139361954)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 32](#_Toc139361955)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 33](#_Toc139361956)

[3.2.1. Всасывание 33](#_Toc139361957)

[3.2.2. Распределение 33](#_Toc139361958)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 34](#_Toc139361959)

[3.2.4. Метаболизм 34](#_Toc139361960)

[3.2.5. Выведение 35](#_Toc139361961)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 35](#_Toc139361962)

[3.3. Токсикологические исследования 35](#_Toc139361963)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 36](#_Toc139361964)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 36](#_Toc139361965)

[3.3.3. Генотоксичность 38](#_Toc139361966)

[3.3.4. Канцерогенность 38](#_Toc139361967)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 39](#_Toc139361968)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 39](#_Toc139361969)

[3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 39](#_Toc139361970)

[.3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 40](#_Toc139361971)

[3.3.5.4. Ювенильная токсичность 40](#_Toc139361972)

[3.3.6. Местная переносимость 40](#_Toc139361973)

[3.3.7. Токсикокинетика 41](#_Toc139361974)

[3.3.8. Прочие исследования 41](#_Toc139361975)

[3.3.8.1. Фототоксичность 41](#_Toc139361976)

[3.3.8.2. Иммунотоксичность 41](#_Toc139361977)

[3.3.8.3. Псевдоаллергические реакции 41](#_Toc139361978)

[3.3.8.4. Токсичность метаболитов 42](#_Toc139361979)

[3.3.8.5. Токсичность примесей 42](#_Toc139361980)

[Список литературы 42](#_Toc139361981)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 43](#_Toc139361982)

[Введение и резюме 43](#_Toc139361983)

[4.1. Фармакокинетика у человека 45](#_Toc139361984)

[4.1.1. Всасывание 45](#_Toc139361985)

[4.1.2. Распределение 46](#_Toc139361986)

[4.1.3. Метаболизм 46](#_Toc139361987)

[4.1.4. Выведение 46](#_Toc139361988)

[4.1.5. Линейность фармакокинетики 46](#_Toc139361989)

[4.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов 47](#_Toc139361990)

[4.1.6.1. Влияние возраста, массы тела, пола и расы 47](#_Toc139361991)

[4.1.6.2. Почечная недостаточность 47](#_Toc139361992)

[4.1.6.3. Печеночная недостаточность 47](#_Toc139361993)

[4.1.6.4. Сахарный диабет 2 типа 48](#_Toc139361994)

[4.1.6.5. Влияние возраста 48](#_Toc139361995)

[4.2. Фармакодинамика у человека 49](#_Toc139361996)

[4.2.1. Фармакодинамика и механизм действия 49](#_Toc139361997)

[4.2.3. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 50](#_Toc139361998)

[4.3. Безопасность и эффективность 50](#_Toc139361999)

[4.3.1. Клиническая эффективность 50](#_Toc139362000)

[4.3.1.1. Линаглиптин в качестве монотерапии у пациентов, которым противопоказан метформин 51](#_Toc139362001)

[4.3.1.2. Комбинированной терапии с другими гипогликемическими лекарственными препаратами, включая инсулин, в том случае, если при терапии этими препаратами не достигается адекватный гликемический контроль 53](#_Toc139362002)

[4.3.1.2.1. Комбинация с пиоглитазоном 53](#_Toc139362003)

[4.3.1.2.2. Комбинация с метформином 54](#_Toc139362004)

[4.3.1.2.3. Комбинация с метформином и сульфонилмочевиной 54](#_Toc139362005)

[4.3.1.2.4. Комбинация с метформином и эмпаглифлозином 55](#_Toc139362006)

[4.3.1.2.5. Комбинация с базальным инсулином, метформином и/или пиоглитазоном 56](#_Toc139362007)

[4.3.1.2.6. Комбинация с метформином и/или глимепиридом 56](#_Toc139362008)

[4.3.2. Клиническая безопасность 57](#_Toc139362009)

[4.3.2.1. Группоспецифические эффекты 57](#_Toc139362010)

[4.3.2.2.1. Оценка долгосрочной безопасности линаглиптина у пациентов с СД 2 типа и тяжелой почечной недостаточностью 58](#_Toc139362011)

[4.3.2.2.2. Оценка безопасности линаглиптина у пожилых пациентов с СД 2 58](#_Toc139362012)

[4.3.2.2.3. Оценка долгосрочной безопасности линаглиптина у пожилых пациентов с СД 2 с сердечно-сосудистым заболеванием и/или заболеванием почек 59](#_Toc139362013)

[4.3.2.2.4. Оценка сердечно-сосудистой безопасности линаглиптина 60](#_Toc139362014)

[4.3.2.2.5. Педиатрическая популяция 62](#_Toc139362015)

[Список литературы 65](#_Toc139362016)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 67](#_Toc139362017)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 67](#_Toc139362018)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 69](#_Toc139362019)

[5.3. Инструкции для исследователя 74](#_Toc139362020)

[5.3.1. Показания к применению 74](#_Toc139362021)

[5.3.2. Противопоказания 75](#_Toc139362022)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 75](#_Toc139362023)

[5.3.4. Способ применения и дозы 75](#_Toc139362024)

[5.3.5. Побочное действие 76](#_Toc139362025)

[5.3.6. Передозировка 77](#_Toc139362026)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 78](#_Toc139362027)

[5.3.8. Особые указания 79](#_Toc139362028)

[5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 80](#_Toc139362029)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 81](#_Toc139362030)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 23 июня 2023 г. Брошюры исследователя по препарату DT-LNG (МНН: линаглиптин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг (получать РУ: АО «Р-Фарм», Россия; производитель: ООО «Р-Фарм Новоселки», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Тражента® (МНН: линаглиптин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, (производитель: Вест-Ворд Колумбус Инк., США; владелец РУ: Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия).

**Заявляемые показания:** 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.

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  **Филон Ольга Владимировна**  Директор Департамента доклинической и клинической разработки  Медицинской дирекции  АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| СНО | Клетки яичников китайского хомячка |
| CYP450 | Цитохром P450 |
| CL/F | Кажущийся общий клиренс |
| Cmax | Максимальная плазменная концентрация |
| Cmin | Минимальная плазменная концентрация |
| CV | Коэффициент вариации |
| Child – Pugh | Классификация Чайлда – Пью, оценочная методика, предназначенная для определения тяжести циррозов печени и выживаемости пациента |
| BCS | Системе биофармацевтической классификации (Biopharmaceutical Classification System) |
| EMA | Европейское агентство по лекарственным средствам |
| F | Биодоступность |
| FAS | Полный набор данных для анализа (Full Analysis Set) |
| FDA | Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США |
| SGLT2 | Ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера (Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors) |
| HbA1c | Гликозилированный гемоглобин |
| hOAT1, hOAT3 | Органические переносчики анионов |
| HOMA‑IR | Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (Индекс инсулинорезистентности) |
| IC50 | Концентрация полумаксимального ингибирования |
| ICAM-1 | Молекула межклеточной адгезии 1 |
| ICH | Международный Совет по гармонизации GCP (Надлежащей клинической практики) |
| IDF | International Diabetes Federation,  Международная диабетическая федерация |
| ITT | Популяции по назначенному лечению |
| Ki | Константа ингибирования |
| Km | Константа Михаэлиса |
| LD50 | Среднесмертельная доза |
| LOAEL | Наименьшая доза, оказывающая явное нежелательное действие (lowest-observed-adverse-effect level) |
| LOCF | Анализ данных с учетом сведений о выбывших больных (last observation carried forward,) |
| NOAEL | Доза, не оказывающая видимого нежелательного эффекта |
| MNLD | Maximum non-lethal dose (максимальная нелетальная доза) |
| OCT2 | Переносчик органических катионов 2 (Organic Cation Transporter 2 ) |
| Pgp | P-гликопротеин |
| PP | Population per-protocol, популяция “по протоколу” |
| PPAR-γ | Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами |
| SD | Стандартное отклонение |
| SE | Стандартная ошибка |
| T1/2 | Период полувыведения |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| Vdss | Стационарный объем распределения |
| АБФ | Активированный белок фибробластов (fibroblast activation protein, FAP) |
| АГ | Артериальная гипертензия |
| АД | Артериальное давление |
| АЛТ | Аланинаминотрансфераза |
| АМФ | Аденозинмонофосфат |
| АПФ | Ангиотензинпревращающий фермент |
| АССЗ | Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| АТХ | Анатомо-терапевтическо-химическая классификация |
| ВЖХ | Высокоэффективная жидкостная хроматография |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ВЭЖХ/МС/МС | Высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией |
| ГАМК | Гамма-аминомасляная кислота |
| ГИП | Глюкозозависимый инсулинотропный пептид |
| ГПН | Глюкоза плазмы натощак |
| ГПП-1 | Глюкагон-подобный пептид-1 |
| ДИ | доверительный интервал |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ДПП-4 | Дипептидилпептидаза-4 |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| ЖСС | Жидкостный сцинтилляционный счетчик |
| ИБС | Ишемическая болезнь сердца |
| ИМТ | Индекс массы тела |
| КК | Клиренс креатинина |
| ЛЖ | Левый желудочек |
| MAO-B | Моноаминоксидаза B |
| МПД | Максимально переносимая доза (maximum tolerated dose, MTD) |
| НГН | Нарушенная гликемия натощак |
| НТГ | Нарушенная толерантность к глюкозе |
| ОШ | Отношение шансов |
| ПГТТ | Пероральный глюкозотолерантный тест |
| ПСМ | Производные сульфонилмочевины |
| ПССП | Пероральные сахароснижающие препараты |
| РНК | Рибонуклеиновая кислота |
| РУ | Регистрационное удостоверение |
| СД | Сахарный диабет |
| СД2 | Сахарный диабет 2 типа |
| СКФ | Скорость клубочковой фильтрации |
| ССЗ | Сердечно-сосудистые заболевания |
| ССП | Сахароснижающие препараты |
| ТЗД | Тиазолидиндионы |
| ФД | Фармакодинамический |
| ХБП | Хроническая болезнь почек |
| ХСН | Хроническая сердечная недостаточность |
| цАМФ | Циклический аденозинмонофосфат |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ЭКГ | Электрокардиограмма |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 23-июн-2023 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала сахарный диабет (СД) эпидемией 21 века. Мировые тенденции демонстрируют продолжающийся рост его распространенности примерно на 2,5 % в год. По данным Международной Диабетической Федерации численность пациентов с СД в возрасте 20-79 лет в мире на конец 2021 г. превысила 537 млн. человек. В Российской Федерации (РФ) по данным Федерального регистра СД на 2022 г. состояло на диспансерном учете 4,9 млн. человек (3,34% населения), из них у 9,3% (4,5 млн.) – сахарный диабет 2 типа (СД 2), 5,6% (272 тыс.) – СД 1 и 2,1% (102 тыс.) – другие типы СД, в том числе у 9729 человек гестационный СД. Показатели смертности от СД составляют 7%, 12% и 10% в странах с низким, средним и высоким уровнем дохода, соответственно.

СД 2 – нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее. СД 2 чаще развивается у лиц старше 40 лет с избыточной массой тела или ожирением (особенно абдоминальным его типом), но может развиваться и в более молодом возрасте, и у лиц с нормальной массой тела.

Линаглиптин является перорально активным низкомолекулярным ингибитором ДПП-4, который был впервые зарегистрирован в США, Европе, Японии и других странах в 2011 году для улучшения гликемического контроля у взрослых с сахарным диабетом 2 типа. В РФ препарат зарегистрирован 2012 году. Линаглиптин является первым и пока единственным ингибитором ДПП-4 и пероральным сахароснижающим препаратом в целом, одобренным в виде однократной дозы для приема один раз в сутки (5 мг). По сравнению с другими доступными ингибиторами ДПП-4, линаглиптин имеет уникальный фармакокинетический/фармакодинамический профиль, который характеризуется нелинейной фармакокинетикой, опосредованной мишенью, зависимым от концентрации связыванием с белками, минимальным почечным клиренсом и отсутствием необходимости в коррекции дозы из-за какого-либо внутреннего или внешнего фактора.

Клинические рекомендации по лечению СД 2 типа в последней редакции рекомендуют раннее назначение ДПП-4, в том числе линаглиптина у пациентов в дебюте СД 2 типа в составе комбинированной терапии. Комбинированная терапия может иметь преимущества в отношении долгосрочного удержания гликемического контроля даже при незначительном превышении целевого уровня HbA1c.

Для изучения линаглиптина было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства линаглиптина.

При оценке влияния линаглиптина на уровень глюкозы в крови здоровых крыс, собак и обезьян было выяснено, что снижение уровня глюкозы в крови ожидается при примерно 80% ингибировании ДПП-4. Ингибирование ДПП-4 *in vivo* происходило быстро, в течение 30 минут после перорального приема линаглиптина, что продемонстрировано на модели здоровых крыс, собак и обезьян.

Токсичность при однократном и многократном введении линаглиптина изучали у крыс, собак и обезьян. Линаглиптин в целом хорошо переносился здоровыми животными и животными с диабетом. Необратимая и/или неконтролируемая токсичность возникала только при очень высоких дозах, превышавших максимально рекомендованную дозу для человека в 50 раз.

При проведении регистрационных клинических исследований 3 фазы, была изучена эффективность линаглиптина в монотерапии и в комбинации с 3 важными гипогликемическими препаратами: метформином, сульфонилмочевиной и пиоглитазоном.

Линаглиптин в качестве монотерапии у пациентов, которым противопоказан метформин, был оценен в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 24 недели. Лечение линаглиптином привело к снижению HbA1c по сравнению с исходным уровнем на -0,69% (p < 0,0001) через 24 недели.

Для изучения эффективности комбинации линаглиптина с пиоглитазоном проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. В результате 24 недель лечения среднее изменение (± стандартное отклонение) HbA1c для начальной комбинации линаглиптина и пиоглитазона составило -1,06% (±0,06) по сравнению с -0,56% (±0,09) для плацебо плюс пиоглитазон.

Для изучения эффективности комбинации линаглиптина с метформиномпроведено международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Линаглиптин продемонстрировал значительное снижение по сравнению с плацебо среднего изменения по сравнению с исходным уровнем для следующих показателей: HbA1c (-0,49 против 0,15%), ГПН (-0,59 против 0,58 ммоль/л) глюкозы в крови через 2 часа после приема пищи (-2,7 против 0,7 ммоль/л) 1,0 ммоль/л), все изменения были статистически достоверными в сравнении с плацебо. Добавление линаглиптина в дозе 5 мг 1 раз в сутки в режим лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа, недостаточно контролируемым метформином, приводило к значительному и клинически значимому улучшению гликемического контроля без увеличения риска гипогликемии.

В анализ безопасности были включены исследования, которые проводились у пациентов с СД 2. Всего в анализ включено 6198 пациентов. Из них 4687 пациентов принимали линаглиптин (в любой дозе), 4040 пациентов принимали линаглиптин в дозе 5 мг один раз в день. Гипергликемия возникала с большей частотой в группе плацебо, чем в группе линаглиптина (10,6% против 5,0%) и наоборот, гипогликемия реже встречалась в группе плацебо (4,1%), чем в группе линаглиптина (7,6%). Инфекции и инвазии были наиболее частыми побочными реакциями. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани; респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения, а также сосудистые расстройства встречались с большей частотой в группе линаглиптина, чем в группе плацебо.

Одним из основных преимуществ применение линаглиптина перед другими гипогликемическими препаратами является его безопасное использование у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, возможность сочетать с другими гипогликемическими препаратами.

DT-LNG, таблетки, покрытыте пленочной оболочкой, 5 мг, – воспроизведенный препарат линаглиптина, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и качественному составу вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату линаглиптина Тражента® (владелец РУ – Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), имея различия в количественном составе вспомогательных веществ и в составе пленочной оболочки. Для доказательства эквивалентности препарата DT-LNG были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Тражента® (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия) в дозировке 5 мг (в двух модельных средах: буферный раствор с рН 4,5 и 6,8, а также в среде по НД (0,1 М раствор хлороводородной кислоты). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-LNG эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Тражента®, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

С учетом медицинской, клинико-эпидемиологической и социально-экономической значимости лечения сахарного диабета 2 типа, регистрация нового отечественного воспроизведенного лекарственного препарата DT-LNG (МНН: линаглиптин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг), позволит снизить стоимость препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа нового поколения и сделает доступным лечение большему количеству пациентов сахарным диабетом.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

**1.1. Химическое название**

8-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-7-(бут-2-ин-1-ил)-3-метил-1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-дион

## 1.2. Международное непатентованное название

Линаглиптин.

## 1.3. Торговое название

Торговое наименование – ЛИНАГЛИПТИН

Внутреннее название продукта – DT-LNG

Внутренний код продукта – A101059.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество – линаглиптин

## 1.5. Фармакологическая группа

Средства для лечения сахарного диабета. Гипогликемические препараты, за исключением инсулинов. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

## 1.6. Код по АТХ

A10BH05

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### Общие сведения о заболевании

По данным Международной Диабетической Федерации численность пациентов с СД в возрасте 20-79 лет в мире на конец 2021 г. превысила 537 млн. человек [1]. В РФ по данным Федерального регистра СД на 01.01.2022 г. состояло на диспансерном учете 4,9 млн. человек (3,34% населения), из них у 9,3% (4,5 млн.) – сахарный диабет 2 типа (СД 2), 5,6% (272 тыс.) – СД 1 и 2,1% (102 тыс.) – другие типы СД, в том числе у 9729 человек гестационный СД [2,3]. Показатели смертности от СД составляют 7%, 12% и 10% в странах с низким, средним и высоким уровнем дохода, соответственно [4,5].

СД 2 – нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [3].

Особенностью заболевания является длительное бессимптомное течение. Выявление СД 2 чаще всего происходит либо случайно, либо в ходе диспансерного обследования пациентов с заболеваниями, часто сочетающимися с СД 2: ожирение, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), подагра, поликистоз яичников. При отсутствии скрининга установление диагноза может отдаляться на 7-9 лет от начала заболевания [3].

Абдоминальное ожирение служит основным фактором риска СД 2 и во многом причиной, наблюдаемой инсулинорезистентности. Однако клиническая манифестация СД 2 возникает тогда, когда к существующей инсулинорезистентности присоединяется дисфункция β-клеток. Аутоантитела к β-клеткам при СД 2 отсутствуют. Инсулинорезистентность при СД 2 проявляется как в отношении эндогенного, так и экзогенного инсулина. Эндогенный инсулин, как правило, вырабатывается в нормальном или повышенном количестве. Обычно этого хватает для предотвращения диабетического кетоацидоза и пациенты с СД 2 не подвержены ему, за исключением случаев острых состояний, сопровождающихся повышенной потребностью в инсулине (острые воспалительные состояния, оперативные вмешательства, острый инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и др.) [3,4,6].

Как правило, у пациентов с СД 2 наряду с избыточной массой тела (или ожирением) имеются различные проявления метаболического синдрома: АГ, атерогенная дислипидемия, гиперурикемия, микроальбуминурия, нарушение свертываемости крови.

У 20–30% пациентов первым проявлением СД 2 могут быть ИМ, инсульт, потеря зрения и другие осложнения. Неблагоприятный прогноз у пациентов с СД 2 определяется развитием макро- и микрососудистых осложнений. Основная причина смерти пациентов с СД 2 – это сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), распространенность которых среди пациентов СД 2 в 2–4 раза превышает распространённость у лиц без СД [3,4,6].

1.7.2. Существующие варианты терапии

При лечении СД 2 необходимо придерживаться стратегии многофакторного воздействия и, помимо адекватного контроля углеводного обмена, стремиться достигать целевых показателей АД, липидного обмена, использовать препараты, влияющие на снижение сердечно-сосудистого риска, модифицировать образ жизни (включая физическую активность, снижение массы тела при необходимости, отказ от курения и др.). Многофакторные вмешательства могут не только значительно снижать риск микрососудистых осложнений и сердечно-сосудистые риски, но и, возможно, приводить к значимому снижению смертности у пациентов с СД 2 [3].

Комплексное лечение СД 2 включает в себя:

* коррекцию питания;
* коррекцию физической активности;
* самоконтроль гликемии;
* сахароснижающие препараты;
* хирургическое лечение (метаболическая хирургия) при ожирении;
* обучение принципам управления заболеванием [2,3,6,7].

**Коррекция питания**

Рекомендуется рассматривать питание как часть терапевтического плана у всех пациентов с СД 2 при любом варианте медикаментозной сахароснижающей терапии для достижения метаболических целей.

Рекомендуется ограничение калорийности рациона всем пациентам СД 2 с избыточной массой тела/ожирением с целью умеренного снижения массы тела. Снижение массы тела обеспечивает положительный эффект в отношении гликемического контроля, контроля уровня липидов и АД, особенно в ранний период заболевания. Процесс снижения массы тела наиболее эффективен при одновременном применении физических нагрузок и обучающих программ. Резкие, нефизиологические ограничения в питании и голодание противопоказаны. Не рекомендуется определение процентного соотношения калорий из белков, жиров и углеводов у пациентов с СД 2 ввиду отсутствия значимых преимуществ для снижения массы тела и улучшения гликемического контроля [2,3,6,7].

**Коррекция физической активности**

Изменение образа жизни является основой терапии СД 2 и должно продолжаться на всем протяжении заболевания. Обучение принципам управления заболеванием и мотивация пациента должны начинаться незамедлительно и сопровождать лечение на всем его протяжении [3,6,8].

Рекомендуется регулярная физическая активность для улучшения гликемического контроля, снижения и поддержания массы тела, уменьшения инсулинорезистентности и степени абдоминального ожирения, улучшения дислипидемии, повышения сердечно-сосудистой тренированности. Физическая активность подбирается индивидуально, с учетом возраста пациента, осложнений СД, сопутствующих заболеваний, а также переносимости. Пациентам с наличием выраженных осложнений и сопутствующих заболеваний, особенно с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ), ограничивающими физическую активность, может быть рекомендована лечебная физкультура [3,8].

**Гликемический контроль**

Рекомендуется выбор индивидуальных целей гликемического контроля не реже 1 раза в год, которые зависят от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, АССЗ и риска тяжелой гипогликемии для безопасной терапии, обеспечивающей профилактику или замедление прогрессирования осложнений СД. Для большинства пациентов с СД 2 адекватным является целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7,0% [3,8].

**Медикаментозная терапия**

Тактика медикаментозной терапии определяется в зависимости от преобладающих симптомов и осложнений СД пациента и с учетом исходного уровня гликемического контроля.

В таблице 1-1 приведены гипогликемические препараты, используемые в РФ для лечения СД 2, их классификация по анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ) и механизм их действия [3].

**Таблица 1-1.** Группы гипогликемических препаратов и механизм их действия [3].

| **АТХ-классификация** | **Механизм действия** |
| --- | --- |
| Производные  сульфонилмочевины  (ПСМ) | Стимуляция секреции инсулина |
| Прочие гипогликемические препараты (репаглинид) | Стимуляция секреции инсулина |
| Бигуаниды (метформин) (Мет) | Снижение продукции глюкозы печенью  Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани |
| Тиазолидиндионы (ТЗД) | Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани  Снижение продукции глюкозы печенью |
| Альфа-глюкозидазы ингибиторы | Замедление всасывания углеводов в кишечнике |
| Прочие гипогликемические  препараты (эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид, семаглутид) | Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина  Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью  Замедление опорожнения желудка  Уменьшение потребления пищи  Снижение массы тела |
| Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин, линаглиптин, гемиглиптин, гозоглиптин, эвоглиптин) | Глюкозозависимая стимуляция секреции  инсулина  Глюкозозависимое подавление секреции  глюкагона  Снижение продукции глюкозы печенью  Не вызывают замедления опорожнения желудка  Нейтральное действие на массу тела |
| Прочие гипогликемические препараты (дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, ипраглифлозин, эртуглифлозин) | Снижение реабсорбции глюкозы в почках  Снижение массы тела  Инсулиннезависимый механизм действия |

Метформин является основным препаратом для инициации медикаментозной терапии у большинства пациентов с СД 2. Следует использовать метформин в составе сахароснижающей терапии на всем протяжении лечения при условии переносимости препарата и отсутствии противопоказаний. На любом этапе лечения необходимо оценивать индивидуальные характеристики пациента (особенно указания на высокий риск АССЗ или уже имеющиеся АССЗ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая болезнь почек (ХБП), ожирение, высокий риск гипогликемий) и выбирать гипогликемическую терапию в зависимости от преобладающих симптомов и осложнений СД [3].

Среди приведенных в Таблице 1-1 групп сахаропонижающих препаратов отдельно следует выделить группу ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), так называемых глиптинов. Лекарственные препараты этой группы не вызывают нежелательных эффектов, характерных для других сахароснижающих препаратов (например, замедление опорожнения желудка, снижение массы тела), не имеют ограничений по применению при наличии большинства сопутствующих заболеваний, а также могут применяться как в виде монотерапии на ранних стадиях СД типа 2, так и в комбинации с любым сахароснижающими лекарственными средствами на более поздних стадиях. Препараты этой группы были одобрены американским регулятором (FDA), Европейским агентством лекарственных средств, а также зарегистрированы в РФ: ситаглиптин под торговым наименованием Янувия® в 2007 г., вилдаглиптин под торговым наименованием Галвус® в 2008 г., саксаглиптин под торговым наименованием Онглиза® в 2010 г., алоглиптин под торговым наименованием Випидия® в 2014 г., линаглиптин под торговым наименованием Тражента® в 2012 г., гемиглиптин под торговым наименованием Земигло® в 2018 г., гозоглиптин под торговым наименованием Сатерекс® в 2016 г., эвоглиптин под торговым наименованием Эводин® в 2019 г. [9-16].

**Xирургическое лечение (метаболическая хирургия) при ожирении**

Рекомендуется метаболическая (бариатрическая) хирургия пациентам с СД 2 с ИМТ ≥ 35 кг/м2 (≥ 32,5 кг/м2 для азиатской популяции), не достигающим целевого гликемического контроля на фоне оптимальной сахароснижающей терапии после нескольких попыток нехирургического лечения ожирения (изменения образа жизни и медикаментозной терапии) для лечения заболевания [3].

**Терапевтическое обучение**

Согласно решению ВОЗ, терапевтическое обучение пациентов является самостоятельным разделом медицины и важнейшей составляющей лечения хронических заболеваний, прежде всего СД. Обучение является неотъемлемой частью комплекса терапевтических мероприятий при СД 2 и должно продолжаться на всем протяжении заболевания. Лечение СД 2 обязательно включает обучение самоконтролю гликемии и принципам управления заболеванием [3, 17-19].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Ингибиторы ДПП-4 или глиптины относятся к классу миметиков инкретина. Эти препараты применяются для лечения СД2 уже более десяти лет с 2006 года. Ситаглиптин, линаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин и алоглиптин широко доступны во всем мире, в то время как анаглиптин, гемиглиптин и тенелиптин используются в основном в странах Азии. Гликемический контроль, обеспечиваемый ингибиторами ДПП-4, варьирует у отдельных препаратов этой группы со средним снижением HbA1c в пределах от -0,5 до -1,0% при монотерапии. Аддитивное влияние на снижение уровня HbA1c может быть результатом комбинированной терапии с другими противодиабетическими средствами [20]. В последнее время ингибиторы ДПП-4 все чаще заменяют сульфонилмочевину в качестве терапии второй линии после неэффективности метформина, и доступно множество комбинаций метформин/ингибитор ДПП-4 с фиксированными дозами. На более поздних стадиях диабета 2 типа ингибиторы ДПП-4 также рекомендуются в руководствах в составе тройной терапии с метформином и ингибиторами SGLT-2 или с метформином и инсулином [21].

Линаглиптин 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 инкретинов и длительное сохранение их активности [13].

Линаглиптин был впервые зарегистрирован в США, Европе, Японии и других странах в 2011 году для улучшения гликемического контроля у взрослых с сахарным диабетом 2 типа. В РФ препарат зарегистрирован 2012 году. Линаглиптин является первым и пока единственным ингибитором ДПП-4 и пероральным сахароснижающим препаратом в целом, одобренным в виде однократной дозы для приема один раз в сутки (5 мг). По сравнению с другими доступными ингибиторами ДПП-4, линаглиптин имеет уникальный фармакокинетический/фармакодинамический профиль, который характеризуется нелинейной фармакокинетикой, минимальным почечным клиренсом и отсутствием необходимости в коррекции дозы из-за какого-либо внутреннего или внешнего фактора [23].

Клинические рекомендации по лечению СД 2 типа в последней редакции рекомендуют раннее назначение ДПП-4, в том числе линаглиптин у пациентов в дебюте СД 2 типа без АССЗ, ХСН и ХБП в составе комбинированной терапии. Комбинированная терапия может иметь преимущества в отношении долгосрочного удержания гликемического контроля даже при незначительном превышении целевого уровня HbA1c [3].

DT-LNG, таблетки, покрытыте пленочной оболочкой, 5 мг, – воспроизведенный препарат линаглиптина, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и качественному составу вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату линаглиптина Тражента® (владелец РУ – Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), имея различия в количественном составе вспомогательных веществ и в составе пленочной оболочки. Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT-LNG в дозировке 5 мг в сравнении с референтным препаратом Тражента® в дозировке 5 мг, продемонстрировали эквивалентную кинетику растворения препаратов, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT-LNG, таблетки, покрытыте пленочной оболочкой, 5 мг ((АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Тражента®, таблетки, покрытыте пленочной оболочкой, 5 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата линаглиптина позволит снизить цену современной терапии СД типа 2.

## Ожидаемые 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.

## Список литературы

1. Kotwas A, Karakiewicz B, Zabielska P, Wieder-Huszla S, Jurczak A. Epidemiological factors for type 2 diabetes mellitus: evidence from the Global Burden of Disease. Arch Public Health. 22 июнь 2021 г.;79(1):110.

2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. 2021.

3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации сахарный диабет 2 типа. 2022.

4. Ali MK, Pearson-Stuttard J, Selvin E, Gregg EW. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality. Diabetologia. 2022 г.;65(1):3–13.

5. Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, Petersohn I, Malanda B, Gregg EW, и др. Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. апрель 2020 г.;162:108086.

6. Davies MJ, D’Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, и др. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. декабрь 2018 г.;41(12):2669–701.

7. European Medicines Agency.Assessment report Trajenta (linagliptin). Procedure No.: EMEA/H/C/002110/0000.

8. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, и др. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 7 январь 2020 г.;41(2):255–323.

9. Инструкция по медицинскому применению препарата ситаглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=6eb45497-536a-458d-a3a3-fe7e0941b3ca&t=

1. Инструкция по медицинскому применению препарата вилдаглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=7207244e-af37-45ff-80b9-134ad58664ec&t=
2. Инструкция по медицинскому применению препарата саксаглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=8d47f197-977b-433a-8edb-fb219a86b98c&t=
3. Инструкция по медицинскому применению препарата алоглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=ce8b4ecf-3d62-4d31-a9c1-803407f2e4d7&t=
4. Инструкция по медицинскому применению препарата линаглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=30862aab-6e75-4471-b4e1-369eeef84075&t=
5. Инструкция по медицинскому применению препарата гемиглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=9fa0a24d-3982-42d1-891f-ef5616992fbd&t=
6. Инструкция по медицинскому применению препарата гозоглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=e65ae8dc-18fd-4155-9e3b-bea53a0b2eb2&t=
7. Инструкция по медицинскому применению препарата эвоглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=6c9be7e5-6693-4b07-9f31-0175437b053e&t=
8. Golay A, Lagger G, Chambouleyron M, Carrard I, Lasserre-Moutet A. Therapeutic education of diabetic patients. Diabetes Metab Res Rev. 2008 г.;24(3):192–6.
9. M Grant S, J Glenn A, M S Wolever T, G Josse R, L O’Connor D, Thompson A, и др. Evaluation of Glycemic Index Education in People Living with Type 2 Diabetes: Participant Satisfaction, Knowledge Uptake, and Application. Nutrients. 12 август 2020 г.;12(8):2416.
10. Cabré Font C, Colungo Francia C, Vinagre Torres I, Jansà i Morató M, Conget Donlo I. A therapeutic education program with a diabetes specialist nurse for type 2 diabetes patients using insulin in a primary care setting. A diabetes education program with a diabetes specialist nurse in a primary care setting. Endocrinol Diabetes Nutr. 1 ноябрь 2021 г.;68(9):628–35.
11. Subrahmanyan NA, Koshy RM, Jacob K, Pappachan JM. Efficacy and Cardiovascular Safety of DPP-4 Inhibitors. Curr Drug Saf. 2021 г.;16(2):154–64.
12. Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 г.;10:389.
13. Graefe-Mody U, Retlich S, Friedrich C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of linagliptin. Clin Pharmacokinet. 1 июль 2012 г.;51(7):411–27.

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

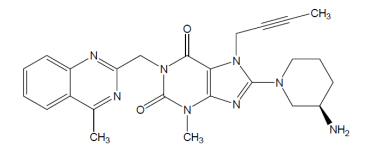
## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1. Химическая формула

C25H28N8O2

### 2.1.2. Структурная формула

**Рисунок 2-1.** Структурная формула линаглиптина.



**Молекулярная масса:** 472,54г/моль

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Линаглиптин представляет собой белое или желтоватое кристаллическое твердое вещество. Гигроскопичен, но впитывает воду. Хорошо растворим в водных средах (> 1 мг/мл). Имеет физиологический диапазон рН. Растворим в метаноле, умеренно растворим в этаноле и очень мало растворим в изопропаноле и ацетоне. Действующее вещество одновременно существует в двух полиморфных формах, которые энантиотропно связаны между собой и обратимо переходят друг в друга примерно при комнатной температуре. Две полиморфные формы не различаются по биофармацевтическим свойствам.

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-LNG планируется выпускать в единственной дозировке - 5 мг.

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

В таблице 2-1. приведен состав лекарственного препарата линаглиптин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (АО «Р-Фарм»).

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2‑1.** Состав лекарственного препарата линаглиптин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (АО «Р-Фарм»)

| **Для дозировки:** | **5 мг** |
| --- | --- |
| *Действующее вещество:* | |
| Линаглиптин | 5,0 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | |
| Маннитол | 144,4 мг |
| Коповидон | 10,8 мг |
| Крахмал кукурузный прежелатинизированный | 9,0 мг |
| Крахмал кукурузный | 9,0 мг |
| Магния стеарат | 1,8 мг |
| **Масса таблетки без оболочки** | **180,0 мг** |
| *Пленочная оболочка* | |
| Поливиниловый спирт – 40,0 %; титана диоксид – 21,8 %; макрогол 3350\* – 20,2 %; тальк – 14,8 %; краситель железа оксид желтый – 2,0 %; краситель железа оксид красный – 1,2 % | 5,0 мг |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:** | **185,0 мг** |
| **Примечание:**  \*макрогол с молекулярной массой 3350. | |

Препарат DT-LNG, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и качественному составу вспомогательных веществ референтному препарату линаглиптина Тражента®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), имея различия в количественном составе вспомогательных веществ и в составе пленочной оболочки (табл. 2-2).

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-LNG (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Тражента®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия) в дозировке 5 мг.

| **Компонент** | **DT-LNG** | **Тражента ®** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* | | |
| Линаглиптин | 5,0 мг | 5,0мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Маннитол | 144,4 мг | 130,9 мг |
| Коповидон | 10,8 мг | 5,4 мг |
| Крахмал кукурузный прежелатинизированный | 9,0 мг | 18,0 мг |
| Крахмал кукурузный | 9,0 мг | 18,0 мг |
| Магния стеарат | 1,8 мг | 2,7 мг |
| **Масса таблетки без оболочки** | **180,00 мг** | **180,00 мг** |
| *Пленочная оболочка* | | |
| Поливиниловый спирт – 40,0 %; титана диоксид – 21,8 %; макрогол 3350\* – 20,2 %; тальк – 14,8 %; краситель железа оксид желтый – 2,0 %; краситель железа оксид красный – 1,2 % | 5,0 мг | **-** |
| Опадрай розовый (02F34337) [гипромелоза 2910 – 2,5 мг, титана диоксид (Е171) – 1,25 мг, тальк – 0,875 мг, макрогол 6000 – 0,25 мг, краситель железа оксид красный (Е172) – 0,125] | **-** | 5,0 мг |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:** | **185,0 мг** | **185,0 мг** |
| **Примечание:**  \*макрогол с молекулярной массой 3350. | | |

Линаглиптин относится к III классу по БКС.

Для доказательства эквивалентности препарата DT-LNG были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Тражента®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия) в дозировке 5 мг. Исследование проводили с использованием прибора типа «Вращающаяся корзинка» в условиях скорости вращения 50 об/мин, температуре 37 ± 0,5 оС и объеме среды – 900 мл.

Для испытания использовали три среды растворения: 0,1 М раствор хлороводородной кислоты (среда по НД), ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Анализ проб в точках 10, 15, 20, 30 и 45 мин выполняли методом УФ-спектрофотометрии.

В результате исследований как исследуемого, так и референтного препарата, во всех средах растворения наблюдалось высвобождение более 85 % действующего вещества в течение 15 минут, что позволило считать кинетику растворения эквивалентной без математической оценки (в соответствии с требованиями Методических указаний Минздравсоцразвития «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» и с «Руководством по экспертизе лекарственных средств»). Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 2-3 и на рисунках 2-2 – 2-4.

Промышленное производство препарата DT-LNG планируется на производственной площадке ООО «Р-Фарм Новоселки», Россия. На указанной площадке были выпущены также серии препарата для клинических исследований.

**Таблица 2-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-LNG, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 5 мг в сравнении с препаратом Тражента®, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 5 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время. мин** | **Количество высвободившегося линаглиптина в среду растворения, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **ЛИНАГЛИПТИН (DT-LNG), ТППО, 5 мг,**  **серия 10423** | **Тражента®,**  **ТППО, 5 мг,**  **серия АВ5207А** |
| 0,1 М хлороводородная кислота | 10  15  20  30  45 | 75,0  97,0  97,5  97,8  98,2 | 73,5  100,6  100,8  101,0  101,4 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***Эквивалентно без математической оценки*** | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 10  15  20  30  45 | 81,9  96,3  98,8  99,1  99,3 | 90,3  98,7  99,6  100,7  100,6 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***Эквивалентно без математической оценки*** | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 10  15  20  30  45 | 92,8  100,2  101,8  102,0  102,6 | 99,7  101,0  101,5  101,6  101,7 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***Эквивалентно без математической оценки*** | |
| **Примечание:**  Тппо – таблетки, покрытые пленочной оболочкой | | | |

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-LNG и Тражента®, в дозировке 5 мг в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты.

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-LNG и Тражента®, в дозировке 5 мг в ацетатном буферном растворе с pH 4,5.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-LNG и Тражента®, в дозировке 5 мг в фосфатном буферном растворе с pH 6,8.

2.2.4 Форма выпуска

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 2, 4 или 8 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона коробочного.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона коробочного.

Пачки помещают в групповую упаковку.

## 2.3. Правила хранения и обращения

### 2.3.1. Условия хранения и транспортировки

При температуре не выше 25°C.

### 2.3.2. Срок годности

2 года.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

### Список литературы

1. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата «Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «ЛИНАГЛИПТИН, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг» производства ООО «Р-Фарм Новоселки», Российская Федерация с препаратом «Тражента, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг», производства «Вест-Ворд Колумбус Инк.», США» от 05 мая 2023 г.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Так как препарат DT-LNG (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат линаглиптина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и качественному составу вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату линаглиптина Тражента®, таблетки, покрытыте пленочной оболочкой, 5 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-LNG были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата линаглиптина. Поскольку лекарственный препарат DT-LNG является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Для изучения линаглиптина было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства линаглиптина.

При изучении первичной фармакодинамики *in vitro* установлено, что линаглиптин является высокоэффективным, конкурентным, обратимым ингибитором ДПП-4. Высокая эффективность была показана *in vitro* в экстрактах клеток CaCo-2 человека, при этом полумаксимальное ингибирование (IC50) линаглиптина составило 1 нМ. Эффективность также была показана в плазме крови человека, при этом IC50 линаглиптина составил 3,6 нМ. Линаглиптин ингибирует ДПП-4 у нескольких видов животных, при этом IC50 составил 6,8, 10,2 и 10,4 нМ у крыс, мышей и собак, соответственно.

Линаглиптин обладает высоким сродством к белку ДПП-4. Высокая аффинность к ДПП-4 влияет на фармакокинетику линаглиптина и на зависимое от концентрации ингибирование ДПП-4. Моделирование и исследования связывания показали, что константа сродства связывания с ДПП-4 составляет 231 пМ, насыщение связывания отмечается при приблизительно 1 нМ линаглиптина. ДПП-4 определялся в плазме крови при концентрации приблизительно 5 нМ.

Первичную фармакодинамику *in vivo* линаглиптина оценивали на различных экспериментальных моделях животных. Было оценено влияние линаглиптина на уровень глюкозы в крови здоровых животных и животных с СД.

При оценке влияния линаглиптина на уровень глюкозы в крови здоровых крыс, собак и обезьян установлено, что эффект снижения уровня глюкозы в крови ожидается при примерно 80% ингибировании ДПП-4. Ингибирование ДПП-4 *in viv*o происходило быстро, в течение 30 минут после перорального приема линаглиптина на модели здоровых крыс, собак и обезьян. Эффективное ингибирование ДПП-4 развивалось в течение ≥ 7 ч после однократного перорального приема линаглиптина у крыс (0,26 мг/кг), собак (1 мг/кг) и макак-резусов (1 мг/кг). Несколько более высокие дозы приводили к ингибированию ДПП-4 в течение 24 ч (например, 0,69 мг/кг у крыс).

Аналогичное ингибирование ДПП-4 *in vivo* наблюдалось у животных с экспериментальным диабетом, например, ≥ 70% ингибирование у крыс Zucker Fatty (fa/fa) в течение 20 мин после введения 1 мг/кг линаглиптина через желудочный зонд.

Эффект снижения уровня глюкозы при лечении линаглиптином был продемонстрирован *in vivo*. Ингибирование у крыс ДПП-4 наступает через 0,5 часа после введения линаглиптина, устойчивое ингибирование наступает через 7 ч после введения дозы и продолжается до 24 ч после введения в эффективных дозах. Исследования на собаках и макаках-резусах показали, что ингибирование ДПП-4 после однократного введения линаглиптина через желудочный зонд продолжается до 48 часов у собак и до 72 часов у обезьян.

Фармакокинетика линаглиптина оценивалась *in vivo* после перорального введения у мышей, крыс, собак и обезьян. Линаглиптин быстро всасывается после перорального приема, максимальная концентрация в плазме (Tmax) обычно достигается через 30-60 минут после приема у экспериментальных животных (мыши, крысы, собаки и обезьяны), Tmax = 1,5 часа у людей. Двухфазная абсорбция наблюдалась у крыс после однократного перорального приема с быстрым достижением Tmax в плазме через 30 минут, за которым последовал второй, более низкий пик в плазме через 4 часа после приема линаглиптина. Двухфазная абсорбция не наблюдалась после многократного приема. Пероральная биодоступность варьировалась от 18% до 69% у разных видов животных.

Время полувыведения (T1/2) в плазме также было высоким у всех видов животных, начиная с минимального T1/2 10-12 часов после введения высокой дозы у кроликов и крыс и до 131 часов у людей.

Метаболизм линаглиптина изучался в нескольких специальных исследованиях. Уровень метаболизма линаглиптина *in vitro* в печени человека, микросомах почек и гепатоцитах человека был очень низким (менее 2% метаболизма после 90 минут), CYP3A4 является преобладающим метаболизирующим ферментом.

Линаглиптин в целом хорошо переносился здоровыми животными и животными с диабетом. Необратимая и/или неконтролируемая токсичность возникала только при очень высоких дозах, достигавших 50 кратного увеличения максимально рекомендованной дозы человека. Реакция гиперчувствительности по типу псевдоаллергии наблюдалась у собак и у обезьян только после внутривенного введения при чрезвычайно высокой экспозиции кратные (>600 кратного увеличения максимально рекомендованной дозы человека). Органы-мишени – почки, печень, легкие, желудок.

Линаглиптин и его метаболит CD 1750 не показали признаков генотоксичности в стандартной батарее тестов по изучению генотоксичности. Канцерогенный потенциал линаглиптина при пероральном введении изучался в двухгодичных исследованиях у мышей и крыс. Не наблюдалось дозозависимого или статистически значимого увеличения частоты возникновения опухолей в исследовании крыс. Таким образом, NOAEL для опухолей, связанных с введением линаглиптина, равно 80 и 60 мг/кг/день перорально у мышей и крыс, соответственно.

NOAEL (доза, не оказывающая видимого нежелательного эффекта) для репродуктивной и ранней эмбриофетальной токсичности у крыс был > 240 мг/кг/ сутки. При дозе 240 мг/кг/ сутки наблюдались признаки легкой токсичности у половозрелых самцов и самок крыс, характеризующиеся значительным снижением прибавки массы тела и снижение потребления пищи по сравнению с контролем. При исследовании влияния линаглиптина на развитие эмбриона и плода у крыс, линаглиптин вводили перорально один раз в сутки через желудочный зонд в дозах 10, 30, 240 мг/кг/сутки. NOAEL (материнский) = 25 мг/кг (78 кратное увеличении максимально рекомендованной дозы человека). Определение NOAEL для материнской токсичности было основан на 39% снижении прибавки массы тела по сравнению с контрольной группой на 28-й день беременности и снижение потребление пищи в период приема препарата при дозе 150 мг/кг/день. NOAEL (фетальный) = 150 мг/кг (пороки развития плода 200 кратном увеличении максимально рекомендованной дозы человека). Определение NOAEL для фетальной токсичности было основано на выявлении повышенная частота внутриутробных вариаций малого желчного пузыря/гипоплазии желчного пузыря).

Введение крысам во время беременности (F0), в период внутриутробного развития и в период лактации (F1) 300 мг/кг линаглиптина (> 1000 кратное увеличении максимально рекомендованной дозы человека) приводили к задержке роста и развития потомства в исследовании. Вес потомства (F1) был низким при рождении и оставался ниже, чем в контрольной группе. Потомство (F1) также имели умеренные задержки в физическом развитии, обучении/памяти, физической активность/исследовательском поведении и в количестве жизнеспособного потомства (F2) после спаривания.

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Линаглиптин является ингибитором фермента ДПП-4, который участвует в инактивации гормонов инкретинов – ГПП-1и 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. Линаглиптин 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* [1–3]*.*

### 3.1.2. Первичная фармакодинамика

#### 3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro*

Линаглиптин является высокоэффективным, конкурентным, обратимым ингибитором ДПП-4. Высокая эффективность была показана *in vitro* в экстрактах клеток CaCo-2 человека, при этом IC50 линаглиптина составил 1 нМ. Эффективность также была показана в плазме крови человека, при этом значение поазателя IC50 линаглиптина составило 3,6 нМ. Линаглиптин ингибирует ДПП-4 у нескольких видов животных, при этом IC50 составила 6,8, 10,2 и 10,4 нМ у крыс, мышей и собак, соответственно.

Линаглиптин обладает высоким сродством к ДПП-4. Высокая аффинность связывания с ДПП-4 влияет на фармакокинетику линаглиптина и на концентрационно-зависимое ингибирование ДПП-4. Моделирование и исследования связывания показали, что константа сродства связывания с ДПП-4 составляет 231 пМ, насыщение связывания отмечается при приблизительно 1 нМ линаглиптина. ДПП-4 определялся в плазме крови при концентрации приблизительно 5 нМ.

Ингибирование ДПП-4 основным метаболитом CD 1790 было исследовано *in vitro*. CD 1790 не ингибировал ДПП-4 при 1 мкМ и максимально ингибировал ДПП-4 на 61% при 10 мкМ. Ингибирование ДПП-4 ниже 70-80% считается биологически не значимым. Если предположить даже минимальное ингибирование ДПП-4 *in vivo* при высоких концентрациях CD 1790, эффект линаглиптина в >1000 раз мощнее, и ожидается, что CD 1790 не будет вносить вклад в эффективность *in vivo* [3].

Активированный белок фибробластов (АБФ) является наиболее высоко гомологичным ДПП-4 и является единственным ферментом, который заметно ингибируется линаглиптином (IC50 = 94 нМ). Потенциал внецелевого воздействия на гемолиз или заживление ран в результате ингибирования АБФ был изучен в нескольких специальных исследованиях, и применение линаглиптина не имело значительных эффектов *in vivo*. Линаглиптин не оказывал модулирующего воздействия на обширную группу рецепторов, ионных каналов и ферментов, проверенных *in vitro* [1–3]*.*

Линаглиптин показал > 10 000-кратную селективность в отношении ингибирования ДПП-4 по сравнению с родственными дипептидилпептидазами ДПП-8 и ДПП-9. ДПП-8 и ДПП-9 также являются родственными цитоплазматическими ферментами, дифференциально экспрессирующимися в скелетных мышцах, сердце, печени и в активированных Т-клетках. Хотя физиологическая роль ДПП-8 и ДПП-9 до сих пор неизвестна, ингибирование ДПП-8 и ДПП-9 было связано с токсичностью у животных, включая алопецию, гистопатологические изменения во многих органах, токсичность в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), органов кроветворения, крови и иммунной системы (тромбоцитопения, ретикулоцитопения, увеличение селезенки). Токсичность, связанная с кожей, иммунитетом и ЖКТ, наблюдалась при применении некоторых ингибиторов ДПП-4 и основываясь на аналогичном профиле токсичности при селективном ингибировании ДПП-8 и/или ингибировании ДПП-9, некоторая токсичность, приписываемая ингибированию ДПП-4 может быть вызвана ингибированием ДПП-8 и ДПП-9 [3].

#### 3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo*

Первичная фармакодинамика *in vivo* линаглиптина оценивалась на различных экспериментальных моделях животных. Было оценено влияние линаглиптина на уровень глюкозы в крови здоровых животных и животных с СД.

Мыши *db/db* – это модель c ожирением, резистентностью к инсулину и гипергликемией [5]. Долгосрочная эффективность применения линаглиптина оценивалась у мышей с диабетом *db/db*, получавших 3 мг/кг линаглиптина перорально через желудочный зонд в течение 8 недель. Применение линаглиптина было начато у 8-недельных мышей, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и чувствительность к инсулину (при использовании эугликемического инсулинового зажима) оценивались после 8 недель применения. Повышенный уровень HbA1 у мышей с диабетом значительно снизился при применении линаглиптина по сравнению с контролем. Уровень HbA1c в плазме крови достиг стационарных значений примерно через 6 недель применения линаглиптина, Уровень HbA1 продолжал увеличиваться на протяжении всего исследования у контрольных животных.

Эффект от длительного лечения в этой модели был незначительным в отношении улучшения чувствительности к инсулину, снижения уровня глюкозы в плазме крови и изменения толерантности к глюкозе. Инсулинорезистентность и контроль глюкозы в плазме крови продолжали ухудшаться в ходе исследования, что соответствует тяжелой инсулинорезистентности у данной модели СД. В другом исследовании на мышах *db/db* применение в течение 1 недели либо 1 мг/кг линаглиптина или 200 мг/кг метформина лишь незначительно улучшило толерантность к глюкозе (на 13% и 19% снижение площади под кривой (AUC) глюкозы, соответственно). Комбинация линаглиптин плюс метформин показала аддитивный эффект при оценке толерантности к глюкозе при пероральном приеме, со значительным 37%-ным снижение AUC глюкозы после одной недели применения [3].

При оценке влияния линаглиптина на уровень глюкозы в крови здоровых крыс, собак и обезьян было выяснено, что эффект снижения уровня глюкозы в крови ожидается при примерно 80% ингибировании ДПП-4. Ингибирование ДПП-4 *in viv*o происходило быстро, в течение 30 минут после перорального приема линаглиптина на модели здоровых крыс, собак и обезьян. Эффективное ингибирование ДПП-4 развивалось в течение ≥ 7 ч после однократного перорального приема линаглиптина у крыс (0,26 мг/кг), собак (1 мг/кг) и макак-резусов (1 мг/кг). Несколько более высокие дозы приводили к ингибированию ДПП-4 течение 24 ч (например, 0,69 мг/кг у крыс).

Аналогичное ингибирование ДПП-4 *in vivo* наблюдалось у животных с экспериментальным диабетом, например, ≥ 70% ингибирование у крыс Zucker Fatty (fa/fa) в течение 20 мин после введения 1 мг/кг линаглиптина через желудочный зонд.

Снижение уровня глюкозы при лечении линаглиптином было продемонстрировано *in vivo*. В таблице 3-1 приведены данные динамики метаболизма глюкозы у различных видов экспериментальных животных с СД после введения линаглиптина.

Ингибирование у крыс ДПП-4 наступает через 0,5 часа после введения линаглиптина, устойчивое ингибирование наступает через 7 ч после введения дозы и продолжается до 24 часа после введения в эффективных дозах.

**Таблица 3-1.** Показатели динамики метаболизма глюкозы у различных видов экспериментальных животных с СД после введения линаглиптина [3].

| **Вид** | **Доза, длительность введения (через желудочный зонд)** | **Параметр** | **Эффект** |
| --- | --- | --- | --- |
| Мыши *С57BL/6J* | 0,3 мг/кг, однократная доза | ПГТТ | ~ 32,9% AUC глюкозы |
| Мыши *db/db* | 0,1; 0,3; 1 мг/кг, однократная доза | ПГТТ, AUC глюкозы | ED 50 < 1 мг/кг |
| Мыши *db/db* | 0,3 мг/кг многократно в течение 8 недель | ПГТТ, AUC глюкозы | ~37% AUC глюкозы |
| Мыши *db/db* |  | HbA1c | ~1%῀ HbA1c |
| Крысы *Zucker Fatty (fa/fa)* | 1 мг/кг, 3 мг/кг, однократная доза | ПГТТ, AUC глюкозы | ~~ 19,5% AUC глюкозы |
| Крысы ZDF | 0,1 мг/кг, однократная доза | ПГТТ, AUC глюкозы | ~ 19,5% AUC глюкозы |
| **Примечание:**  ПГТТ–пероральный глюкозо-толерантный тест; AUC глюкозы – площадь под кривой глюкозы; HbA1c – гликированный гемоглобин. ED 50 –полуэффективная доза. | | | |

Крысы *Zucker Fatty (fa/fa)* – это модель c ожирением, резистентностью к инсулину, гипергликемией и умеренной гипертензией [4]. Применение линаглиптина у крыс *Zucker Fatty (fa/fa)* вызвало быстрое и стойкое ингибирование ДПП-4 после перорального приема через желудочный зонд. Более 70% активности ДПП-4 наблюдалось через 20 минут после введения ≥ 1 мг/кг линаглиптина, что приводило к снижению уровня глюкозы в крови, улучшению показателей ПГТТ. Длительность ингибирования ДПП-4 оставалась >16 часов, глюкозозависимая экспрессия глюкогоноподобного пептида -1 (ГГП-1) и уровень инсулина повышались при дозе 3 мг/кг линаглиптина [4].

Исследования на собаках и макаках-резусах показали, что ингибирование ДПП-4 после однократного введения линаглиптина через желудочный зонд продолжается до 48 часов у собак и до 72 часов у обезьян [3].

**3.1.3.** **Вторичная фармакодинамика**

В исследовании изучалась противопаркинсоническая активность линаглиптина. Экспериментальную болезнь Паркинсона вызывали введением ротенона крысам в дозе 1,5 мг/кг через день подкожно в течение 21 дня. Препараты стандартной терапии леводопа-200 мг/кг и карбидопа-50 мг/кг и линаглиптин-5 мг/кг, 10 мг/кг и 20 мг/кг вводили перорально ежедневно за 1 ч до введения ротенона. На фоне введения линаглиптина у крыс улучшилась мышечная координация, двигательная активность и корректировалась акинезия. После введения линаглиптина увеличился уровень супероксиддисмутазы, каталазы и глутатиона в гомогенате головного мозга животных. Линаглиптин значительно повышал уровни стриарного дофамина и активного глюкагоноподобного пептида-1 в гомогенате головного мозга животных. Нейропротекторный потенциал линаглиптина для лечения болезни Паркинсона может быть обусловлен значительным улучшением двигательных функций, антиоксидантных, противовоспалительных, антиапоптотических и нейропротекторных механизмов [6].

Изучены нейропротективные свойства линаглиптинана на модели печеночной энцефалопатии. Исследование было проведено для изучения возможного защитного потенциала линаглиптина (10 или 20 мг/кг) при экспериментальной печеночной энцефалопатии, вызванной тиоацетамидом у крыс. Линаглиптин вводили в течение 15 дней до введения тиоацетамида. Затем крысам вводили две последовательные внутрибрюшинные инъекции тиоацетамида (200 мг/кг) через день. Нейроповеденческие тесты проводили через 24 ч после последней инъекции тиоацетамида, через 48 ч крысы подвергались эвтаназии. Более высокая доза линаглиптина более эффективно защищала от изменений, вызванных тиоацетамидом. Введение линаглиптина заметно уменьшало вызванное тиоацетамидом острое повреждение печени и печеночную энцефалопатию, что подтверждалось заметным улучшением координации движений, двигательной активности и когнитивных функций. В группе животных, получавших линаглиптин, устранялась гипераммониемия и снижался уровень печеночных трансаминаз. снижался уровень провоспалительных цитокинов печени и гиппокампа [7].

**3.1.4. Фармакологическая безопасность**

С линаглиптином был проведен целый ряд специальных фармакологических исследований безопасности.

**Влияние на сердечно сосудистую систему**

Оценка влияния применения линаглиптина на сердечно-сосудистую систему была проведена на крысах и собаках.

Крысам через желудочный зонд вводили однократно 3, 10 или 30 мг/кг линаглиптина и оценивали телеметрическую передачу сигналов артериального давления, ЭКГ (не использовалось для определения интервала QT) и температуру тела. Измерения проводились до 7 часов после применения линаглиптина. Линаглиптин не оказывал влияния ни на один из измеренных параметров в испытанных дозах.

В исследовании на собаках, через желудочный зонд вводили однократно 1, 3 или 10 мг/кг линаглиптина, гемодинамические показатели оценивались непрерывно в течение последующих 7 часов. Установлено, что линаглиптин не оказывал влияния на артериальное давление, давление в левом желудочке, ЭКГ и температуру тела.

Самые высокие дозы, испытанные на крысах и собаках, примерно в 10 раз превышают максимально рекомендованную дозу для человека 400 мг, исходя из расчета по площади поверхности тела [3].

**Влияние на центральную нервную систему (ЦНС)**

Возможные эффекты линаглиптина на центральную и периферическую нервную систему были исследованы на мышах и крысах. У мышей использовался модифицированный тест Ирвина (оценка поведения) и оценка спонтанной ночной подвижности.

В исследовании на самцах крыс оценивалось влияние линаглиптина на поведение, физиологическое состояние, спонтанную локомоторную активность и температуру тела. Не было отмечено влияния линаглиптина на поведение, биологическое состояние, спонтанную локомоторную активность и температуру тела у мышей при дозах до 30 мг/кг и у крыс при дозах до 600 мг/кг [3].

**Влияние на дыхательную систему**

Оценено влияние применения линаглиптина на дыхательную систему крыс-самцов в дозах 6, 60 или 600 мг/кг. Не было обнаружено никакого влияния на частоту дыхания, дыхательный объем и минутный объем в дозах 6 и 60 мг/кг. Наблюдалось изолированное снижение частоты дыхания и впоследствии минутного объема без влияния на дыхательный объем через 30 минут после введения 600 мг/кг линаглиптина [3].

**Влияние на мочевыделительную систему**

Оценка влияния линаглиптина на мочевыделительную систему выполнена на крысах, препарат вводили через желудочный зонд в дозах 3, 10 или 30 мг/кг. Установлено, что линаглиптин в испытанных дозах не оказывает влияния на функцию почек, показатели анализа мочи и электролиты сыворотки крови [3].

**Влияние на желудочно-кишечный тракт**

Возможные эффекты линаглиптина на желудочно-кишечный тракт были исследованы на крысах в дозах 3, 10 или 30 мг/кг, препарат вводился перорально или интрадуоденально. После интрадуоденального введения линаглиптина, влияние препарата на желудочно-дуоденальный отдел оценивалось у крыс с перевязанным привратником. Линаглиптин в дозах 10 и 30 мг/кг приводил к незначительному снижению объема желудочного сока. Влияние на скорость опорожнения желудка после перорального приема отсутствовало. Наблюдалось незначительное дозозависимое снижение кишечного транзита после каждого перорального приема линаглиптина [3].

**Влияние на лабораторные показатели**

Оценка влияния линаглиптина на лабораторные показатели проведена на крысах, препарат вводили через желудочный зонд в дозах 3, 10 или 30 мг/кг. Установлено, что линаглиптин в дозах 3 и 10 мг/кг не оказывал влияния на биохимические показатели плазмы крови. В дозе 30 мг/кг линаглиптин увеличил уровень белка в плазме, уровень свободных жирных кислот, общего билирубина и АЛТ [3].

Таким образом, при оценке влияния линаглиптина на сердечно-сосудистую систему не наблюдалось изменений артериального давления, частоты сердечных сокращений у крыс и собак, а также изменений на ЭКГ при дозах до 30 мг/кг у крыс и 10 мг/кг у собак. Наблюдалось снижение частоты дыхания и минутного объема дыхания при дозе 600 мг/кг у крыс. При оценке лабораторных показателей отмечалось увеличение содержания белка, холестерина и свободных жирных кислот при дозе 30 мг/кг у крыс. При оценке влияния линаглиптина на желудочно-кишечный тракт отмечалось незначительное снижение объема желудочного сока и выхода кислоты при дозах 10 и 30 мг/кг у крыс.

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Линаглиптин является субстратом CYP3A4 и транспортеров P-гликопротеина (P-gp) и переносчика органических катионов (OCT2). Константа Михаэлиса (Km), связанного с P-gp транспорта составляла 187 мкМ, а разница в поглощении линаглиптина с ингибитором OCT2 или без него составляла более 10 мкл/5 мин/мг. Линаглиптин не является субстратом OATP1B1/1B3, OAT1/3/4 и OCT1. В исследовании *in vitro* линаглиптин ингибировал CYP3A4, но не ингибировал и не индуцировал другие изоферменты CYP. Линаглиптин оказывал ингибирующее действие только на OCT1 и OCT2, и эта эффективность ингибирования различалась в зависимости от субстрата. Линаглиптин не ингибирует P-gp в терапевтических концентрациях [8].

При изучении влияния на метаболизм глюкозы на модели СД 2 у мышей, введение комбинации метформина (противодиабетический препарат, который снижает уровень глюкозы за счет подавления печеночного глюконеогенеза), а линаглиптина оказывал аддитивный эффект на гликемический контроль по сравнению с соответствующей монотерапией [2].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Фармакокинетика линаглиптина оценивалась *in vivo* после перорального введения у мышей, крыс, собак и обезьян. Образцы плазмы, собранные у мышей, крыс, собак и обезьян в ходе токсикокинетических исследований, анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). После введения радиоактивно меченного 14C- линаглиптина радиоактивность измеряли жидкостным сцинтилляционным счетчиком (ЖСС).

Оценка распределения линаглиптина в тканях была подтверждена в исследованиях авторадиографии.

**3.2.1. Всасывание**

Линаглиптин быстро всасывается после перорального приема, Tmax обычно достигается через 30-60 минут после приема у экспериментальных животных (мыши, крысы, собаки и обезьяны), Tmax = 1,5 часа у людей. Двухфазная абсорбция наблюдалась у крыс после однократного перорального приема с быстрым достижением Tmax в плазме через 30 минут, за которым последовал второй, более низкий пик в плазме через 4 часа после приема линаглиптина. Двухфазная абсорбция не наблюдалась после многократного приема. Пероральная биодоступность варьировалась от 18% до 69% у разных видов животных [3].

**3.2.2. Распределение**

Объем распределения линаглиптин был высоким у всех видов животных (>5 л/кг), самым высоким был в почках, печени, легких, селезенке и тимусе крыс и мышей, линаглиптин не определялся в мозге и мышцах [3]. Объем распределение в тканях связан с насыщаемостью, высокой аффинностью связывания с ДПП-4 в плазме и тканях. После насыщения плазмы ДПП-4, которое происходит при более высоких концентрациях, чем расчетные значениях IC50 в плазме, тканевое распределение стабилизируется по мере насыщения ткани ДПП-4 и линаглиптин легче выводится, что приводит к более короткому периоду полувыведения по сравнению с ненасыщающими препаратами.

Через 30 минут после введения максимальные концентрации линаглиптина отмечались во всех тканях, с максимальной концентрацией в печени и почках. Измеримые концентрации линаглиптина были обнаружены через 168 часов после введения в печени, селезенке, тимусе, железе Хардера, легких, слюнных железах, придатках яичка, надпочечниках, коже и в костном мозге. В почках значительные накопление радиоактивности после введения 14C-линаглиптина наблюдалось в области коры и в промежуточной зоне. При многократном введении линаглиптина, равновесное состояние в тканях достигается быстро после насыщения ДПП-4. Линаглиптин проникает через плацентарный барьер у крыс и у кроликов [2].

Распределения линаглиптина изучали у крыс *Fisher* с дефицитом ДПП-4 по сравнению с крысами *F344/DuCrl*, без дефицита фермента. Установлено, что уровень распределения линаглиптина в тканях у крыс с дефицитом ДПП-4 был заметно ниже, чем у крыс *F344/DuCrl* при низкой дозе (≤ 1 мг/кг) и увеличивался примерно пропорционально дозе [9].

**3.2.3. Связывание с белками плазмы**

В серии исследований изучалось распределение линаглиптина *in vitro* и *in vivo* после перорального и внутривенного введения. Установлено, что линаглиптин связывается с белками плазмы в зависимости от концентрации. Связывание с белками плазмы было высоким, >99%, при концентрации линаглиптина ниже 1 нМ и умеренно высоким, примерно от 70% до 96%, при концентрации линаглиптина выше 1 нМ. Отмечались небольшие различия в абсолютном связывании белка у разных видов животных [3].

**3.2.4. Метаболизм**

Метаболизм линаглиптина изучался в нескольких специальных исследованиях. Метаболизм линаглиптина *in vitro* в печени человека, микросомах почек и гепатоцитах человека был очень низким (менее 2% метаболизма после 90 минут), CYP3A4 является преобладающим метаболизирующим ферментом. Метаболит CD 1790 был образован *in vitro* путем CYP3A4-опосредованного гидроксильного замещения первичного амина на 3-аминопиперидиновую часть линаглиптина. Промежуточная кетоновая структура CD 10604 была идентифицирована в метаболической схеме, но это соединение быстро редуцируется до CD 1790.

Потенциал линаглиптина или CD 1790 ингибировать ферменты метаболизма оценивали *in vitro*. Линаглиптин был необратимым (по механизму действия) ингибитором CYP3A4 человека, от слабого до умеренного действия, в микросомах печени с Ki 115 мкМ. Линаглиптин не ингибирует другие изоферменты CYP или индуцированные CYP 1A2, 2B6 или 3A4 *in vitro*. Линаглиптин также *in vitro* ингибирует метаболизм, опосредованный моноаминоксидазой B (MAO-B) с константой ингибирования (Ki) = 2,4 мкМ. CD 1790 конкурентно ингибировал CYP2C9 (IC50 = 15-20 мкМ) [3].

Метаболизм линаглиптина включал окисление, эпоксидирование, N-ацетилирование, карбоксилирование, замену аминогруппы в пиперидиновой части на гидроксигруппу и последующую конъюгация с цистеином, глюкуронатом и/или глюкозой. Более 50 метаболитов было обнаружено у разных видов животных. CD1790 был единственным метаболитом, на долю которого приходилось > 10% в образцах плазмы. Все значимые метаболиты, обнаруженные у человека, также были обнаружены у одного или нескольких видов животных [9].

Метаболизм линаглиптина у человека и разных видов животных является сходным. CD 1790 определяется у мышей, крыс, кроликов и обезьян, и его токсичность была оценена в токсикологических исследованиях. Ни у CD 1790, ни у других метаболитов не была обнаружена фармакологическая активность *in vitro* на основе ингибирования ДПП-4. CD 1790 продемонстрировал очень низкую активность и неполное ингибирование ДПП-4, что является фармакологически незначимым [3].

**3.2.5. Выведение**

T1/2 в плазме также было высоким у всех видов животных, начиная с минимального T1/2 10-12 часов после введения высокой дозы у кроликов и крыс и до 131 часов у людей. Вариабельность T1/2 различается у разных видов, T1/2 короче при более высокой дозе. T1/2  и распределение линаглиптина в тканях обусловлены высокой аффинностью связывания линаглиптина с ДПП-4 в плазме и тканях [3].

У экспериментальных животных T1/2 послеведения линаглиптина из плазмы был длительным (до 49 часов у мышей, 61 час у крыс, 59 часов у кроликов и 47 часов у обезьян) и обратно пропорциональным дозе (снижение до 4,5 часов), но был значительно короче, чем у людей (131 час) [9].

Выведение после перорального приема 14C-линаглиптина у лабораторных животных происходило, главным образом, с калом (65-97% введенной дозы у мышей, крыс, кроликов и обезьян) и 82% у людей. Неизмененный линаглиптин был преобладающим в кале и моче у всех изученных видов экспериментальных животных [9].

Экскреция линаглиптина с калом колебалась у разных видов животных после перорального приема от 67% до 95%. Мочевая экскреция после перорального приема составляла от 2% до 20% введенной пероральной дозы на животных моделях и приблизительно 7% у людей. После внутривенного введения, экскреция с мочой выше, от 15% до 26% у животных. Экскреция с мочой после перорального приема была самой низкой у крыс (2%) и у человека (7%), а различия между тенденциями внутривенной и пероральной экскреции были наибольшими также у крыс и людей. При многократном приеме линаглиптина в дозе 2 мг/кг в течение 14 дней экскреция у крыс составила 91% с калом и 1% с мочой и не отличалась от показателей при однократном введении [3].

Желчная экскреция не зависела от ингибирования P-gp и составляла примерно 30% от введенной дозы линаглиптина, конечный период полувыведения исходного вещества и метаболита увеличивался с 2-3 ч до 7-11 ч при ингибировании P-gp [3].

**3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Линаглиптин является конкурентным ингибитором МАО-В. Кроме того, линаглиптин является слабым ингибитором CYP3A4/3A5. Клиническая значимость ингибирования МАО-В и CYP3A4/3A5 маловероятна, поскольку терапевтические уровни линаглиптина в плазме находятся в низком наномолярном диапазоне, а значение IC50 находится в микромолярном диапазоне. Индукционный потенциал CYP CD1790 не был исследован, но исследование *in vivo* на крысах, которым вводили линаглиптин, не показало биологически значимого изменения активности CYP.

Линаглиптин является ингибитором переносчиков Р-гликопротеина, ОАТР2, ОАТР8, OCTN1, OCT1 и ОАТР2 [2]. В клинических исследованиях лекарственного взаимодействия линаглиптин не оказывал существенного влияния на фармакокинетику дигоксина, глибурида, симвастатина, пиоглитазона, варфарина, этинилэстрадиола, норэтиндрона и метформина, что указывает на отсутствие значительного влияния линаглиптина на переносчики лекарств, включая P-gp, OCT2 и MATE и различные метаболизирующие ферменты [8].

## 3.3. Токсикологические исследования

Токсичность при однократном и многократном введении линаглиптина изучали у крыс, собак и обезьян.

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

Исследования токсичности однократной дозы проводились на мышах и крысах после внутривенного и перорального введения и у обезьян с использованием возрастающей дозировки при пероральном приеме.

В исследовании на мышах (по 3 самца, 3 самки в экспериментальной группе, 3 в контроле) линаглиптин вводили внутривенно в дозах 10, 30, 60 мг/кг, не отмечалось изменений в изучаемых параметрах (вес, потребление пищи и воды, клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, патологических изменений при некропсии). Максимальная нелетальная внутривенная доза составила 60 мг/кг.

В исследовании у крыс (по 3 самца, 3 самки в экспериментальной группе, 3 в контроле) линаглиптин вводили внутривенно в дозах 10, 30, 60, 120 мг/кг, не отмечалось изменений в изучаемых параметрах (вес, потребление пищи и воды, клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, патологических изменений при некропсии) при дозе до 60 мг/кг. После введения дозы 120 мг две крысы умерли, остальным животным линашлиптин не вводили. При некропсии умерших крыс отмечались стаз, отек и гиперемия легких, печени и тонкой кишки. Максимальная нелетальная внутривенная доза составила 60 мг/кг.

В исследовании на мышах (по 3 самца, 3 самки в экспериментальной группе, 3 в контроле) линаглиптин вводили перорально через желудочный зонд в дозах 1000 и 2000 мг/кг, 1 мышь умерла через 4 часа после введения 1000 мг/кг. Клинические проявления после введения – снижение моторной активности и пилоэрекция. При некропсии отмечались стаз в печени, отек тканей желудка, кишечника, отек и гиперемия двенадцатиперстной кишки. Максимальная нелетальная пероральная доза не определена.

В исследовании у крыс (по 3 самца, 3 самки в экспериментальной группе, 3 в контроле) линаглиптин вводили перорально через желудочный зонд в дозах 1000 и 2000 мг/кг, не отмечалось изменений в изучаемых параметрах (вес, потребление пищи и воды, клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, патологических изменений при некропсии) при дозе 1000 и 2000 мг/кг. При некропсии отмечались отек и гиперемия тимуса у одной крысы. Максимальная нелетальная пероральная доза составила 2000 мг/кг.

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Проведены исследования токсичности повторных доз при пероральном введении продолжительностью до 3 месяцев у мышей, 6 месяцев у крыс, 4 недели у собак, 3 дня у мини-свиней (без вскрытия) и 12 месяцев у обезьян *Cynomolgus.*

Исследования токсичности повторных доз при внутривенном введении продолжительностью до 2 недель проводились у крыс и обезьян. Токсикокинетические исследования проводились во всех исследованиях, токсикокинетические данные были также получены для CD1790 (основного человеческого метаболита) в основных исследованиях токсичности повторных доз и исследованиях канцерогенности.

В 4-недельном исследовании у мышейлинаглиптин вводили перорально один раз в сутки через желудочный зонд в дозах 60, 120, 300, 600 мг/кг/сутки. Летальных исходов не было. Основным органом-мишенью был желудок. Максимальная переносимая доза (МПД) составила 300 мг/кг/день, данный вывод сделан на основании данных о частоте и тяжести гистопатологических нарушений в тканях желудка при дозе 600 мг/кг/день. NOAEL составила 60 мг/кг/день линаглиптина на основании данных гистопатологии (гиперкератоз или гиперплазия эпителия желудка) при дозе 120 мг/кг/день [2,3,9].

В 12- недельном исследовании у мышей линаглиптин вводили перорально один раз в сутки через желудочный зонд в дозах 100, 300, 600 мг/кг/сутки. Клиническими признаками интоксикации были частично закрытые веки, пилоэрекция, гипоактивность, вздутие живота. Вздутие живота расценено как симптом пареза желудочно-кишечного тракта, которые в сочетании с небольшим снижением уровня глюкозы в плазме соответствовали фармакологическим эффектам ингибирования ДПП-4 из-за увеличения циркулирующих инкретинов (ГПП-1, ГИП). Желудок, печень и почки были идентифицированы как органы-мишени. МПД составила 300 мг/кг/сутки и была установлена на основании летальных исходов в группе 600 мг/кг/ сутки, связанные в нескольких случаях с почечной недостаточностью и/или желудочно-кишечной токсичностью. NOAEL составила 100 мг/кг/ сутки [2,3,9].

В 4-недельном исследовании у крыс линаглиптин вводили перорально один раз в сутки через желудочный зонд в дозах 100, 300, 600 мг/кг/сутки. Летальный исход был зарегистрирован у одной самки. Клиническими признаками интоксикации были пилоэрекция, вздутие живота, исхудание и очаговая алопеция при дозе 600 мг/кг. Снижение массы тела отмечалось у самок при дозах 60 мг/кг и выше и у самцов при дозах 600 мг/кг. Изменения клинических параметров включали повышение лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ), и альдолазы в период лечения и были обратимы после 4-недельного восстановительного периода. При патологоанатомическом исследовании отмечались изменения массы органов (увеличение массы почек, снижение массы тимуса, сердца, предстательной железы у самцов и увеличенние массы почек, печени, надпочечников, снижение массы тимуса, сердца, яичников и гипофиза у самок при дозе 600 мг/кг), дилатацию в толстой кишке у самцов при дозе 60 мг/кг и выше, а у самок при дозе 600 мг/кг. Основными органами-мишенями токсичности были кишечник, печень и почки. NOAEL составлял 60 мг/кг/день, что соответствует 159-кратному превышению максимально рекомендованной дозы человека [2,3,9].

В 12- недельном исследовании у крыс линаглиптин вводили перорально один раз в день через желудочный зонд в дозах 10, 30, 100, 300 мг/кг/сутки. Летальность была зарегистрирована у двух самцов при дозе 300 мг/кг/день и у 1 самка при дозе 100 мг/кг/день. Органами-мишенями токсичности были легкие, печень, щитовидная железа (самки) и матка. NOAEL составлял <10 мг/кг, что соответствует 13 кратном увеличении максимально рекомендованной дозы человека.

В 26- недельном исследовании у крыс (20 самок, 20 самцов) линаглиптин вводили перорально один раз в сутки через желудочный зонд в дозах 30, 100, 300 мг/кг/сутки. Токсичность в целом была одинаковой при дозах 100 и 300 мг/кг/сутки с усилением тяжести при высоких дозах. Общая токсичность или, возможно, нейротоксичность проявлялась как преходящее снижение двигательной активности. Органами-мишенями были почки, печень, легкие, желудок и щитовидная железа. NOAEL = 30 мг/кг, что соответствует 66 кратному превышению максимально рекомендованной дозы человека.

Токсичность линаглиптина у негрызунов оценивали на собаках и обезьянах.

В 2-недельном исследовании у собак (2 самки, 2 самца) линаглиптин вводили перорально один раз в сутки через желудочный зонд в дозах 15, 45, 150 мг/кг/сутки. Зарегистрирована 1 летальность при дозе 45 мг/кг (причина смерти пневмония, инфаркт миокарда, токсичность костного мозга, печени, сердца, лимфатических узлов, яичек, легких и костей). NOAEL составил 9 мг/кг (в 44 раза больше максимально рекомендованной дозы человека). Клиническими признаками интоксикации были рвота при дозах 9 мг/кг и выше и псевдоаллергические реакции при дозах 45 мг/кг, что коррелирует с повышенным уровнем гистамина в плазме. При оценке показателей сердечно-сосудистой системы отмечались умеренные гипотензия и тахикардия с пограничными тенденциями к удлинению интервала QTc. Данные изменения были отмечены в группе с высокой дозой и, возможно, связаны с псевдоаллергической реакцией. Изменения клинико-химических показателей были отмечены при высокой дозе, это повышенные уровни АЛТ и глобулина у самцов. В группе высоких доз при гистологическом исследовании отмечались признаки воспаления внутрипеченочных желчных протоков у самок, апоптоз/некроз в почках у самцов; атрофия семенных канальцев у двух самцов [2,3,9].

В 4-недельном исследовании у обезьян *Cynomolgus* (2 самки, 2 самца) линаглиптин вводили перорально один раз в сутки через желудочный зонд в дозах 10, 60 и 300 мг/кг/сутки. При гистологическом исследовании отмечались альвеолит легких (самцы), поражение поджелудочной железы (самки), другие потенциальные органы-мишени включали надпочечники, тощую кишку, почки, желчный пузырь, тимус, лимфатические узлы. NOAEL составила <10 мг/кг [2,3,9].

В 12-недельном исследовании у обезьян *Cynomolgus* (4 самки, 4 самца) линаглиптин вводили перорально один раз в сутки через желудочный зонд в дозах 4, 25, 150 мг/кг/сутки. Гистопатология: насыщенные пигментом макрофаги в легких (самки), пародонтальный гингивит (самки) и очаговая минерализация надпочечников (самки) зарегистрированы при дозе 4 мг/кг/сутки. NOAEL ≤ 4 мг/кг/сутки, что соответствует 21 кратному увеличении максимально рекомендованной дозы человека [2,3,9].

В 52-недельном исследовании у обезьян *Cynomolgus* (4 самки, 4 самца) линаглиптин вводили перорально один раз в сутки через желудочный зонд в дозах 1, 10, 100 мг/кг/сутки. Клиническим признаком интоксикации была рвота. Органами-мишенями токсичности была поджелудочная железа. Зарегистрирован 1 смертельный случай, при дозе 100 мг/кг, при некропсии причина смерти – нефротический синдром. NOAEL = 10 мг/кг/сутки, что соответствует 44 кратному превышению максимально рекомендованной дозы для человека [2,3,9].

### 3.3.3. Генотоксичность

Линаглиптин и его метаболит CD 1750 не показали признаков генотоксичности в стандартной батарее тестов на генотоксичность (тест Эймса *in vitro*, тест на хромосомные аберрации в клетках яичника китайского хомячка (CHO), микроядерный тест в клетках костного мозга крыс *in vivo* (4-недельный микронуклеус крысы). Некоторые примеси линаглиптина требовали квалификации на основании спецификаций на превышение квалификационного порога. Проведены исследования генотоксичности для всех потенциально генотоксичных примесей. Кроме того, все примеси лекарственного вещества были изучены во всех токсикологических исследованиях на крысах или обезьянах (обычно обоих видов) и в исследования канцерогенности [9].

### 3.3.4. Канцерогенность

Канцерогенный потенциал линаглиптина при пероральном введении изучался в двухгодичных исследованиях у мышей и крыс. Уровни доз были выбраны при экспозициях >25 раз превышает ожидаемое клиническое воздействие при самых высоких уровнях дозы в каждом исследовании. В исследовании на мышах повышенная заболеваемость лимфомой наблюдалась у самок, получавших 80 мг/кг/сутки линаглиптина по сравнению с контрольной группой. Не было отмечено увеличения количества лимфом в группе самцов. Не отмечалось увеличения количества лимфоидных гиперплазий в селезенке или тимусе животных обоего пола, связанных с введением линаглиптина. Лимфома у самок мышей была признана спонтанной и не связанной с приемом линаглиптина. Не наблюдалось дозозависимого или статистически значимого увеличения частоты возникновения опухолей в исследовании у крыс. NOAEL= 80 мг/кг/сутки для опухолей, связанных с введением линаглиптина перорально у мышей, 60 мг/кг/ сутки у крыс [9].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Был представлен стандартный набор исследований репродуктивной токсичности, в ходе которых изучалась фертильность (крысы), эмбриофетальная токсичность (крысы и кролики) и пре-/постнатальное развитие (крысы).

#### 3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность

Влияние на фертильность было изучены у крыс, линаглиптин вводили перорально один раз в сутки через желудочный зонд в дозах 10, 30, 240 мг/кг/сутки.

NOAEL составила (самцы) = 240 мг/кг (~800 кратное превышение максимально рекомендованной дозы для человека), оценено по данным исследования хронического воздействия на крысах).

NOAEL (самки) = 240 мг/кг (~1000 кратное превышение максимально рекомендованной дозы человека), оценено по данным исследований репродуктивной токсичности.

NOAEL для репродуктивной и ранней эмбриофетальной токсичности у крыс составил 240 мг/кг/день. При дозе 240 мг/кг/день наблюдались признаки легкой токсичности у половозрелых самцов и самок крыс, характеризующиеся значительным снижением прибавки массы тела и снижение потребления пищи по сравнению с контролем. При гистологическом обследовании не было обнаружено признаков гистопатологии яичек или влиянии на сперматогенез, индекс фертильности не изменился [3,9].

#### 3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность

При исследовании влияния линаглиптина на развитие эмбриона и плода у крыс, линаглиптин вводили перорально один раз в сутки через желудочный зонд в дозах 10, 30, 240 мг/кг/сутки.

NOAEL (материнский) = 30 мг/кг (49 кратное превышение максимально рекомендованной дозы человека).

Определение NOAEL для материнской токсичности было основано на показателях снижения прироста массы тела матери и уменьшения количества потребление пищи. Введение линаглиптина также приводило к незначительному уменьшению количества желтых тел, эмбриофетальной выживаемости, снижению числа имплантаций и жизнеспособных плодов и увеличению поздней резорбции и преимплантационных потерь.

NOAEL (фетальный) = 30 мг/кг (49 кратное превышение максимально рекомендованной дозы человека). Определение NOAEL для фетальной токсичности было основано на выявлении скелетных пороков развития, частота которых была немного выше, чем в контроле при дозе 10 мг/кг, но не 30 мг/кг. Увеличение эмбриофетальной внутриутробной смертности произошло при дозе 240 мг/кг/день. Три порока развития скелета были чаще зарегистрированы по сравнению с контролем – расщелина тела шейного позвонка, расщелина тела грудного позвонка, плоские и утолщенные ребра [3].

При исследовании влияния линаглиптина на развитие эмбриона и плода у кроликов, линаглиптин вводили перорально один раз в сутки через желудочный зонд в дозах 4, 25, 150 мг/кг/сутки.

NOAEL (материнский) = 25 мг/кг (78 кратное превышение максимально рекомендованной дозы для человека). Определение NOAEL для материнской токсичности было основано на показателях снижение прибавки массы тела на 39% по сравнению с контрольной группой на 28-й день беременности и снижение потребление пищи при дозе 150 мг/кг/день.

NOAEL (фетальный) = 150 мг/кг (на основании выявленных пороков развития плода при 200 кратном превышении максимально рекомендованной дозы человека). Определение NOAEL для фетальной токсичности было основано на выявлении повышенной частоты внутриутробных пороков развития желчного пузыря/гипоплазии желчного пузыря [3].

#### .3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие

Для оценки влияния на пре- и постнатальное развитие у крыс линаглиптин вводили перорально один раз в сутки через желудочный зонд в дозах 10, 30, 300 мг/кг/сут.

NOAEL (материнский) = 30 мг/кг (49 кратное превышение максимально рекомендованной дозы человека).

NOAEL (плод) = 30 мг/кг (24 кратное превышение максимально рекомендованной дозы человека рассчитано на основе 50% воздействия на плод) по сравнению с воздействием на мать.

Введение крысам во время беременности (F0), в период внутриутробного развития и в период лактации (F1) 300 мг/кг линаглиптина (> 1000 кратное превышение максимально рекомендованной дозы для человека) приводили к задержке роста и развития потомства. Отмечались отсроченные роды и повышенные постимплантационные потери. Вес потомства (F1) был низким при рождении и оставался ниже, чем в контрольной группе. Животные в потомстве (F1) также имели умеренные задержки в физическом развитии, обучении/памяти, физической активность/исследовательском поведении и количестве жизнеспособного потомства (F2) после спаривания [3].

#### 3.3.5.4. Ювенильная токсичность

Не проводили исследований влияния линаглиптина на ювенильную токсичность [1–3,9]

### 3.3.6. Местная переносимость

В исследованиях местной переносимости не выявилено раздражения после местного нанесения на кожу, при проведении внутримышечных, внутривенных и внутриартериальных инъекций у кроликов и крыс. Гемосовместимость была продемонстрирована *in vitro* в анализах с кровью человека (инкубация с линаглиптином ≤0,5 мг/мл) [3,9].

### 3.3.7. Токсикокинетика

**Крысы**

В 26- недельном исследовании у крыс (20 самок, 20 самцов) линаглиптин вводили перорально один раз в сутки через желудочный зонд в дозах 30, 100, 300 мг/кг/сутки. Препарат легко всасывался после перорального введения через желудочный зонд. Концентрации в плазме были немного выше в равновесном состоянии на 88-й день по сравнению с 1-м днем.

В 104- недельном исследовании у крыс (55 самок, 55 самцов) линаглиптин вводили перорально один раз в сутки через желудочный зонд в дозах 30, 100, 300 мг/кг/сутки.

У групп с высокой дозой вариабельность внутри групп колебалась от 16% до 80% для линаглиптина и была выше для метаболита CD 1750. Cmax и AUC были в 11 раз выше на 179-й день по сравнению с 1-м днем. Равновесная концентрация на 361 день исследования была аналогичной концентрации препарата на 179-й день

**Обезьяны**

В 52-недельном исследовании у обезьян *Cynomolgus* (4 самки, 4 самца) линаглиптин вводили перорально один раз в сутки через желудочный зонд в дозах 1, 10, 100 мг/кг/сутки.

Препарат легко всасывался после перорального введения (Tmax ≈ 0,5–4 ч). Основной метаболит CD 1750, имел сходную Tmax и регистрировался приблизительно в 20-30% [3].

### 3.3.8. Прочие исследования

#### 3.3.8.1. Фототоксичность

Линаглиптин имеет второй максимум поглощения при длине волны более 290 нм (U09-1738). Фототоксический потенциал линаглиптина оценивали в клинических условиях [9].

#### 3.3.8.2. Иммунотоксичность

Специализированные исследования иммунотоксичности не проводились. Зависимый от Т-клеток гуморальный ответ не изменился у крыс, получавших линаглиптин в течение 2 недель по 1000 мг/кг/день перорально. Хотя ДПП-4 является корецептором с CD3 для активации и пролиферации Т-клеток, не было указаний на то, что другие ингибиторы ДПП-4 влияют на функцию Т-клеток при терапевтическом воздействии. На основании приведенных данных не прогнозируется никакого значительного иммунотоксического риска для клинического применения линаглиптина [9].

#### 3.3.8.3. Псевдоаллергические реакции

В исследованиях токсичности при многократном введении у собак отмечались явления гиперчувствительности, которые были расценены как псевдоаллергическая реакция, поскольку она проявилась без предварительной сенсибилизации. Реакция была связана со значительным повышением уровня гистамина в плазме и зависела от дозы. В 2-недельном исследовании у собак псевдоаллергические реакции наблюдалась при дозе 15 мг/кг/сутки и выше.

В исследовании на обезьянах клинических признаков псевдоаллергии и повышения концентрации гистамина в плазме крови у яванских макак при пероральном введении не наблюдалось в дозах до 300 мг/кг/день, а у макак-резусов до 150 мг/кг [9].

#### 3.3.8.4. Токсичность метаболитов

CD 1790 определялся у мышей, крыс, кроликов и обезьян, и его токсичность была оценена в токсикологических исследованиях. Ни у CD 1790, ни у других метаболитов не была обнаружена фармакологическая активность *in vitro* в отношении ингибирования ДПП-4. CD 1790 продемонстрировал очень низкую активность и неполное ингибирование ДПП-4, что является фармакологически незначимым [3].

#### 3.3.8.5. Токсичность примесей

Примеси присутствовали в пределах от < 0,05 до 0,68%. Все органические примеси были квалифицированы в анализах генетической токсичности и *in vivo* в доклинических токсикологических исследованиях и в исследованиях канцерогенности. Установлено, что ни одна примесь не представляет значительный токсикологический риск. Не было обнаружено генотоксичности, канцерогенности и других видов токсичности при проведенных исследованиях [1–3,9].

## Список литературы

1. European Medicines agency.Summary of product characteristics.Trajenta 5 mg film-coated tablets.First published: 06/10/2011. Last updated: 15/04/2013.

2. European Medicines Agency.Assessment report Trajenta (linagliptin). Procedure No.: EMEA/H/C/002110/0000.

3. U.S. Food and Drug Administration. Drug Approval Package. Tradjenta (Linagliptin) tablets. Company: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Pharmacology Review.Application No.: 201280 Approval Date: 04.03.2011.

4. Yokoi N, Hoshino M, Hidaka S, Yoshida E, Beppu M, Hoshikawa R, и др. A Novel Rat Model of Type 2 Diabetes: The Zucker Fatty Diabetes Mellitus ZFDM Rat. J Diabetes Res. 2013 г.;2013:103731.

5. Suriano F, Vieira-Silva S, Falony G, Roumain M, Paquot A, Pelicaen R, и др. Novel insights into the genetically obese (ob/ob) and diabetic (db/db) mice: two sides of the same coin. Microbiome. 28 июнь 2021 г.;9:147.

6. Abhangi KV, Patel JI. Neuroprotective effects of linagliptin in a rotenone-induced rat model of Parkinson’s disease. Indian J Pharmacol. 2022 г.;54(1):46–50.

7. Hussien YA, Mansour DF, Nada SA, Abd El-Rahman SS, Abdelsalam RM, Attia AS, и др. Linagliptin attenuates thioacetamide-induced hepatic encephalopathy in rats: Modulation of C/EBP-β and CX3CL1/Fractalkine, neuro-inflammation, oxidative stress and behavioral defects. Life Sci. 15 апрель 2022 г.;295:120378.

8. Gu N, Park SI, Chung H, Jin X, Lee S, Kim TE. Possibility of pharmacokinetic drug interaction between a DPP-4 inhibitor and a SGLT2 inhibitor. Translational and Clinical Pharmacology. март 2020 г.;28(1):17–33.

9. Australian government. Australian Public Assessment Report for Linagliptin. Proprietary Product Name: Trajenta Sponsor: Boehringer Ingleheim (Australia) Pty Ltd. 2011.

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата DT-LNG, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-LNG, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат линаглиптина, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Тражента®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), которому DT-LNG полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и качественному составу вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата линаглиптина.

Линаглиптин участвует в инактивации гормонов инкретинов — ГПП-1 и 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. Линаглиптин активно связывается с ферментом ДПП-4 (связь обратимая), что вызывает устойчивое повышение концентрации инкретинов и длительное сохранение их активности.

После перорального приема дозы 5 мг линаглиптин быстро всасывается с пиком концентрации в плазме крови, возникающим через 1,5–2,5 часа после введения (медиана Tmax), что свидетельствует о преобладании всасывание в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Фармакодинамические исследования, в которых изучалась связь концентрации линаглиптина в плазме с ингибированием ДПП-4 продемонстрировали, что IC50 линаглиптина составляет приблизительно 2-4 нмоль/л, IC80 составляет приблизительно 4-6 нмоль/л, а Imax может быть принято за 100% ингибирование ДПП-4. Влияние на ДПП-4 сохраняется в течение 24 часов.

Средний кажущийся объем распределения (Vss) 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 составляло 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.

Плазменные концентрации линаглиптина снижаются трехфазным образом с длительным конечным периодом полувыведения (конечный период полувыведения линаглиптина более 100 часов), что в большей степени связано со связыванием линаглиптина с ДПП-4 и не способствует кумуляции лекарственного средства.

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

Программа 3 фазы клинических исследований для линаглиптина включала изучение эффективности линаглиптина в монотерапии и в комбинации с 3 важными ПССП: метформином, сульфонилмочевиной и пиоглитазоном. Предполагалось, что эти комбинации будут клинически эффективны, учитывая потенциально взаимодополняющие механизмы действия – добавление препаратов, направленных на инсулинорезистентность и/или чрезмерное печеночное производство глюкозы (агонист PPARγ или метформин) с линаглиптином, препаратом, действие которого направлено на повышение секреции инсулина и снижение концентрации глюкагона.

Эффективность и безопасность монотерапии линаглиптином была оценена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 24 недели.

Лечение линаглиптином приводило к снижению изменения HbA1c по сравнению с исходным уровнем на -0,69% (p <0,0001) через 24 недели. У пациентов с исходным уровнем HbA1c ≥ 9,0 % снижение HbA1c составило 1,01 % (p <0,0001). Пациенты, получавшие линаглиптин достигали снижения HbA1c на ≥0,5% через 24 недели в сравнении с группой плацебо (47,1% и 19,0% соответственно; отношение шансов, ОШ = 4,2, р <0,0001). Уровень глюкозы в плазме натощак снизился на -1,3 ммоль/л (p <0,0001) при приеме линаглиптина по сравнению с плацебо. Среднее снижение глюкозы через 2 часа после приема пищи составило -3,2 ммоль/л по сравнению с исходным уровнем (p <0,0001).

В международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах изучения эффективности комбинированной терапии линаглиптина с пиоглитазоном разница в средних значениях HbA1c в группе линаглиптина по сравнению с плацебо составила -0,51% (95% доверительный интервал [ДИ] -0,71, -0,30; p <0,0001). Снижение уровня ГПН было значительно больше для группы линаглиптин плюс пиоглитазон, чем для плацебо плюс пиоглитазон; -1,8 и -1,0 ммоль/л, соответственно (95% ДИ -1,2, -0,4; p <0,0001). Пациенты, принимавшие линаглиптин плюс пиоглитазон, по сравнению с теми, кто получал плацебо плюс пиоглитазон, с большей вероятностью достигали уровня HbA1c <7,0% (42,9 против 30,5% соответственно; p = 0,0051) и снижения HbA1c ≥0,5% (75,0 против 50,8 % соответственно, p <0,0001.

В международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах линаглиптин (+метформин) показал значительное снижение по сравнению с плацебо (+метформин) средних значений по сравнению с исходным уровнем следующих показателей: HbA1c (-0,49 против 0,15%), ГПН (-0,59 против 0,58 ммоль/л) и уровня глюкозы в крови через 2 часа после приема пищи (-2,7 против 0,7 ммоль/л), р <0,0001. Добавление линаглиптина в дозе 5 мг 1 раз в сутки у пациентов с СД 2, недостаточно контролируемым метформином, приводило к значительному и клинически значимому улучшение гликемического контроля без увеличения массы тела или повышенного риска гипогликемии.

В многоцентровом 24-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах с участием 1058 пациентов, сравнивающем лечение линаглиптином (5 мг один раз в сутки) и плацебо при добавлении к комбинации метформин плюс сульфонилмочевина, на 24-й неделе среднее изменение HbA(1c) по сравнению с исходным уровнем составило -7 ммоль/моль (-0,62%) [95% ДИ от -8 до -6 ммоль/моль (от -0,73 до -0,50%).; р <0,0001]. Больше участников с исходным уровнем HbA(1c) ≥ 53 ммоль/моль (≥ 7,0%) достигли уровня HbA(1c) <53 ммоль/моль (<7,0%) при применении линаглиптина по сравнению с плацебо (29,2% против 8,1%, p <0,0001). ГПН снижалась при приеме линаглиптина по сравнению с плацебо (-0,7 ммоль/л, 95% ДИ от -1,0 до -0,4; р<0,0001). У пациентов с СД2 добавление линаглиптина к метформину, назначаемому в комбинации с сульфонилмочевиной, значительно улучшало гликемический контроль.

В анализ безопасности включены исследования, которые проводились у пациентов с СД2. Все исследования у пациентов с сахарным диабетом 2 типа включали в общей сложности 6198 пациентов. Из них 4687 пациентов получали линаглиптин (в любой дозе), а 4040 пациентов получали линаглиптин в дозе 5 мг один раз в день. Из пациентов, получавших линаглиптин в дозе 5 мг, 3430 пациентов подвергались воздействию в течение 6 месяцев или дольше, 2390 пациентов в течение 12 месяцев или дольше и 536 пациентов в течение 18 месяцев или дольше.

Общий процент пациентов с нежелательными явлениями был сопоставим между видами лечения (плацебо 53,8% по сравнению с линаглиптином 55,0%). Доля пациентов с нежелательными явлениями легкой (36,8% против 37,6% в группе плацебо и линаглиптина соответственно), средней тяжести (15,6% против 15,6%) или тяжелой (1,4% против 1,8%) интенсивности были одинаковыми. Нежелательные явления, связанные с лекарственным препаратом, были немного более частыми в группе линаглиптина, чем в группе плацебо (10,4% против 8,5%). Самое частое связанное с линаглиптином нежелательное явление была гипогликемия с более высокой частотой в группе линаглиптина (2,4% против 5,0% в группе плацебо и линаглиптина соответственно, возникающая преимущественно на фоне приема метформина), и гипергликемия с более высокой частотой в группе плацебо. группа (1,5% против 0,5%).

Частота преждевременного прекращения приема исследуемого препарата была выше в группе плацебо, чем в группе линаглиптина (3,6% против 2,3%). Разница была в основном связана с более высокой частотой гипергликемии (0,9% против 0,2%) и повышением уровня глюкозы в крови (0,4% против 0,1%) в группе плацебо. Как и ожидалось, гипергликемия возникала с большей частотой в группе плацебо/фон, чем в группе линаглиптина (10,6% против 5,0%). И наоборот, гипогликемия реже встречалась в группе плацебо (4,1%), чем в группе линаглиптина (7,6%).

Частота серьезных нежелательных явлений была низкой в обеих группах лечения (2,5% против 2,7%). Было 2 серьезных нежелательных явления со смертельным исходом в группе линаглиптина и ни одного в группе плацебо.

В целом, инфекции и инвазии были наиболее частыми побочными эффектами. Нарушения опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани; респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства, а также сосудистые расстройства встречались с большей частотой в группе линаглиптина, однако разница никогда не превышала 2%. Кроме того, в группе линаглиптина также наблюдались более высокие частоты заболеваний кожи и подкожной клетчатки (2,6% против 4,0%).

## 4.1. Фармакокинетика у человека

Фармакокинетические параметры линаглиптина изучались у здоровых взрослых добровольцев, у пациентов с печеночной недостаточностью, почечной недостаточностью и СД.

### 4.1.1. Всасывание

После перорального приема дозы 5 мг линаглиптин быстро всасывается с пиком концентрации в плазме крови, возникающим через 1,5–2,5 часа после введения дозы (медиана Tmax), что свидетельствует о преобладании всасывания в верхних отделах кишечника. Линаглиптин имеет пероральную системную биодоступность 30%. Кроме того, линаглиптин является хорошо растворимым лекарственным средством. Таким образом, линаглиптин можно отнести к лекарственным веществам класса 3 согласно Системе биофармацевтической классификации (BCS) [1,2].

**Исследования влияния пищи**

Изучено влияние высококалорийной и жирной пищи на фармакокинетику однократной дозы линаглиптина 5 мг в виде таблеток. Прием пищи продлевает время достижения максимальных концентраций в плазме на 2 часа и снижает Cmax на 15%. Влияния на AUC0-72 не наблюдалось. Другие фармакокинетические параметры линаглиптина были сопоставимы при приеме натощак и после еды. Таким образом, линаглиптин можно принимать независимо от приема пищи [2,3].

### 4.1.2. Распределение

Средний кажущийся объем распределения (Vss) 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 зависело от его концентрации и составляло 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 [1].

### 4.1.3. Метаболизм

Преобладающим метаболитом является CD 1790 (образуется изоформой CYP3A4), терапевтически неактивен [4]. В плазме CD 1790 был идентифицирован как основной метаболит, его концентрация составляла 16,9%. Линаглиптин метаболизируется в основном CYP3A4 [2].

### 4.1.4. Выведение

Плазменные концентрации линаглиптина снижаются трехфазным образом с длительным конечным периодом полувыведения (конечный период полувыведения линаглиптина более 100 часов), что в большей степени связано со связыванием линаглиптина с ДПП-4 и не способствует кумуляции лекарственного средства.

Преимущественный путь выведения – через кишечник. Через 4 дня после перорального применения радиоактивно меченого 14C-линаглиптина у здоровых добровольцев выводилось примерно 85 % дозы (через кишечник 80 %, почками 5 %) при клиренсе креатинина примерно 70 мл/мин [1,2].

После однократного ежедневного приема 5 мг линаглиптина равновесные концентрации в плазме достигаются после третьей дозы. Плазменная AUC линаглиптина увеличивалась примерно на 33% после приема 5 мг в равновесном состоянии по сравнению с первой дозой [4].

### 4.1.5. Линейность фармакокинетики

Из-за зависящего от концентрации связывания линаглиптина с ДПП-4, фармакокинетика линаглиптина, не является линейной для доз от 1 мг до 600 мг [1, 4].

### 4.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов

#### 4.1.6.1. Влияние возраста, массы тела, пола и расы

**Влияние пола**

**В популяционном фармакокинетическом исследовании с участием 459 пациентов оценивалось влияние пола и веса на фармакокинетические параметры линаглиптина. Разница в экспозиции линаглиптина у женщин была на 9% выше, чем у мужчин и не расценена, как клинически значимая. Влияние веса было менее 20% и не имеет клинического значения.**

**Влияние расы**

**На основании комплексного анализа имеющихся фармакокинетических данных расовая принадлежность не оказывает влияния на концентрацию линаглиптина в плазме крови у пациентов кавказского, латиноамериканского, африканского и азиатского происхождения. Кроме того, фармакокинетические характеристики линаглиптина были признаны сходными в специальных исследованиях I фазы у японских, китайских и кавказских здоровых добровольцев. Корректировка дозы в зависимости от расовой принадлежности не требуется** [1]**.**

#### 4.1.6.2. Почечная недостаточность

Проведено открытое исследование по оценке фармакокинетических параметров при применении многократных доз линаглиптина (5 мг) у больных с различной степенью хронической почечной недостаточности по сравнению с со здоровыми добровольцами (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02191228) [5].

В исследование были включены пациенты с почечной недостаточностью, классифицированной по клиренcу креатинина (КК) как легкой степени (от 50 до <80 мл/мин), умеренно тяжелой (от 30 до <50 мл/мин) и тяжелой (<30 мл/мин), а также пациенты с хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящиеся на гемодиализе. Кроме того, пациентов с СД2 и тяжелой почечной недостаточностью (<30 мл/мин) сравнивали с больными СД2 с нормальной функцией почек. В равновесном состоянии концентрация линаглиптина у пациентов с легкой почечной недостаточностью была сопоставима со здоровыми субъектами. При умеренной почечной недостаточности концентрация примерно в 1,7 раза увеличилась по сравнению с контролем. Концентрация у больных СД2 и тяжелой почечная недостаточностью увеличивается примерно в 1,4 раза по сравнению с больными СД2 с нормальной функцией почек. AUC линаглиптина у пациентов с терминальной почечной недостаточностью была сопоставимой с AUC у пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью. Таким образом, не требуется корректировка дозы линаглиптина у пациентов с любой степенью почечной недостаточности [1].

#### 4.1.6.3. Печеночная недостаточность

Проведено исследование оценки фармакокинетики линаглиптина (5 мг) у пациентов с печеночной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени (по классификации Чайлд-Пью) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02183376) [6]. Средние значения AUC и Сmax линаглиптина после его многократного применения в дозе 5 мг были сходны с соответствующими значениями у здоровых добровольцев. Фармакокинетика линаглиптина лишь незначительно изменялась при болезнях печени. Отмечалось снижение концентрации основного метаболита, однако это снижение не имеет клинического значения [2].

#### 4.1.6.4. Сахарный диабет 2 типа

Линаглиптин продемонстрировал нелинейный фармакокинетический профиль у пациентов с СД2, что согласуется с результатами предыдущих исследований у здоровых добровольцев [7].

Фармакокинетические характеристики линаглиптина позволяют назначать его один раз в сутки широкому кругу пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В отличие от большинства других ингибиторов дипептидилпептидазы-4, линаглиптин в основном выводится непочечным путем и у пациентов с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Кроме того, концентрация линаглиптина существенно не изменяется у пациентов с печеночной недостаточностью, и для таких пациентов коррекция дозы не требуется. Линаглиптин обладает уникальными фармакологическими свойствами в классе ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Доза линаглиптина 5 мг возможна к применению у пациентов с сахарным диабетом 2 типа независимо от их этнической принадлежности, наличия почечной или печеночной недостаточности [8].

#### 4.1.6.5. Влияние возраста

Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется. Опыт применения у пациентов старше 75 лет ограничен.

**4.1.7. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Совместное назначение линаглиптина с ритонавиром, ингибитором P-gp/CYP3A4, приводило к 2-кратному увеличению концентрации и 3-кратному увеличению Cmax. Это объясняется увеличением биодоступности вследствие ингибирования P-gp, в то время как на выведение линаглиптина ритонавир оказывал незначительное влияние. В связи со значительным запасом безопасности линаглиптина по данным доклинических исследований, увеличение воздействия линаглиптина при одновременном применении ингибиторов P-gp/CYP3A4 считается приемлемым, особенно если это увеличение является преходящим. Описанные изменения фармакокинетики линаглиптина не были признаны клинически значимыми.

Клинически значимых взаимодействий с другими ингибиторами P-гликопротеина/CYP3A4 не ожидается.

Совместное применение с рифампицином, индуктором P-gp/CYP3A4, приводило к снижению на 40% концентрации линаглиптина и снижению относительной концентрации метаболита CD 1790, образованного CYP3A4, что объясняется индукцией P-gp.

Снижение концентрации линаглиптина зависит от времени, что позволяет предположить, что эффективность линаглиптина в комбинации с индукторами P-gp может быть не достигнута, особенно при длительном применении. Совместное назначение с другими индукторами P-гликопротеина и CYP3A4, такими как карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин, не изучалось.

Данные *in vitro* свидетельствуют об отсутствии риска взаимодействия, связанного с ингибированием CYP450 или белков-транспортеров линаглиптином. Это было подтверждено клиническими исследованиями, в которых линаглиптин не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику метформина, глибурида, пиоглитазона, варфарина, симвастатина, дигоксина или пероральных контрацептивов [9,10].

## 4.2. Фармакодинамика у человека

4.2.1. Фармакодинамика и механизм действия

Прием пищи стимулирует секрецию желудочно-кишечного тракта, инкретиновые гормоны, ГПП-1 и ГИП, оба из которых оказывают глюкозозависимое инсулинотропное действие и способствуют выработке инсулина поджелудочной железой и глюкагона для поддержания гомеостаза глюкозы. ГПП-1 снижает уровень глюкозы в крови, увеличивая высвобождение инсулина, стимулированное глюкозой. Период полувыведения ГПП-1 из плазмы ограничен несколькими минутами из-за быстрого протеолиза ферментом ДПП-4. Ингибирование ДПП-4 продлевает период полувыведения активных ГПП-1 и тем самым повышает уровень инсулина в плазме и снижает уровень глюкозы в плазме [1,2,4].

Ингибирование ДПП-4 является наиболее значимым биомаркером эффективности линаглиптина. Медиана ингибирования ДПП-4 на уровне 80% принята в качестве порогового значения на основании опубликованных данных по результатам клинических исследований. Глюкоза в плазме и уровень активного ГПП-1 являются другими маркерами эффективности. В исследованиях изучения фармакодинамика лингалиптина исследовали биомаркеры: глюкагон, С-пептид, инсулин, фруктозамин, 1,5-ангидроглюцитол и HbA1c.

Ингибирование ДПП-4 измерено в 10 исследованиях после многократного приема линаглиптина (1 мг, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг) у пациентов с СД2 и у здоровых добровольцев.

Средний уровень ингибирования ДПП-4 составил >80% у пациентов, получавших 5 мг линаглиптина один раз в день. Дозы 1 мг и 2,5 мг были менее эффективны, в то время как более высокие дозы не приводили к значительному увеличению медианы ингибирования ДПП-4. Последовательное ингибирование ДПП-4 на уровне >80% при приеме 5 мг линаглиптина наблюдалось у японцев, а также у кавказских и японских здоровых добровольцев. На основании этих результатов 5 мг было выбрано в качестве терапевтической дозы [2].

Результаты по вторичным параметрам, таким как уровень активного ГПП-1, глюкозы, инсулина и глюкагона, соответствовали первичным параметрам, не было выявлено четкой разницы в эффекте между дозами 2,5 мг и 5 мг [1,2,4].

Были проведены фармакодинамические исследования, в которых изучалась связь концентрации линаглиптина в плазме с ингибированием ДПП-4. В результате исследований было выяснено, что значение IC50 линаглиптина составляет приблизительно 2-4 нмоль/л, IC80 составляет приблизительно 4-6 нмоль/л, а Imax может быть принято за 100% ингибирование ДПП-4. Влияние на ДПП-4 сохранялось в течение 24 часов.

Активность ДПП-4 возвращалась к исходному уровню через 96 часов после введения линаглиптина. Не было существенной разницы между двумя дозами линаглиптина 5 мг и 10 мг в отношении ингибирования ДПП-4. Ингибирование ДПП-4 было максимальным при дозе 10 мг. Режим утренней дозы 5 мг и 2,5 мг два раза в день приводил к аналогичному и достаточному ингибированию ДПП-4 в течение всего периода лечения. Увеличение концентрации ГПП-1 стабилизировалось при дозе 5 мг как после однократного, так и многократного приема. Линаглиптин не оказывал пролонгирующего действия на интервал QT [3,11,12].

**4.2.3. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

В клинических исследованиях, где линаглиптин применялся 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 был показан аддитивный эффект комбинации препаратов, доказано статистически значимое снижение гликированного НЬА1с и уменьшение концентрации глюкозы плазмы натощак (ГПН) [13–15].

## 4.3. Безопасность и эффективность

### 4.3.1. Клиническая эффективность

Проведено одиннадцать исследований II/III фазы с различным дизайном, продолжительностью лечения и различными конечными точками эффективности и безопасности линаглиптина. В этих 11 исследованиях 4278 пациентов получали линаглиптин (в любой дозе), а 3872 – линаглиптин в дозе 5 мг. В общей сложности 1117 пациентов получали плацебо и 1073 пациента – линаглиптин.

Программа исследований III фазы линаглиптина включала изучение эффективности линаглиптина в монотерапии и в комбинации с 3 важными гипогликемическими препаратами: метформином, сульфонилмочевиной и агонистом пиоглитазоном. Предполагалось, что эти комбинации будут клинически эффективны, учитывая потенциально взаимодополняющие механизмы действия – добавление препаратов, направленных на инсулинорезистентность и/или чрезмерное печеночное производство глюкозы (агонист PPARγ или метформин) с линаглиптином, препаратом, действие которого направлено на повышение секреции инсулина и снижение концентрации глюкагона [2].

В Таблице 4–1 представлены данные базовых исследований эффективности, эти исследования были рандомизированными, международными, двойными слепыми, плацебо-контролируемыми, продолжительностью до 52 недель. Рандомизация была стратифицирована по уровню HbA1c и объему предшествующего противодиабетического лечения.

**Таблица 4-1.** Регистрационные исследования III фазы при применении линаглиптина в монотерапии и в комбинированной терапии с другими гипогликемическими лекарственными препаратами

| **Нозология, схема терапии** | **Идентификационный**  **номер** | **Количество пациентов** | **Первичная конечна точка** | **Публикации** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| СД2, монотерапия | 1218.16  ClinicalTrials.gov Identifier\*  NCT00621140 | 503 | Динамика HbA1c | [16] |
| СД2, комбинированнаяс пиоглитазоном | 1218.15  ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00641043 | 389 | Динамика HbA1c | [17] |
| СД2, комбинированнаяс метформином | 1218.17  ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00601250 | 701 | Динамика HbA1c | [18] |
| СД2, комбинированная с метформином и сульфонилмочевиной | 1218.18  ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00602472 | 1058 | Динамика HbA1c | [19] |
| СД2, комбинированная с эмпаглифлозином | 1275.10  ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01734785 | 708 | Динамика HbA1c | [20] |
| СД2, комбинированная с базальным инсулином,  метформином, пиоглитазоном | ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00798161 | 857 | Динамика HbA1c | [21] |
| СД2, комбинированная с метформином, глимепиридом | ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00622284 | 1560 | Динамика HbA1c | [22] |

**4.3.1.1.** **Линаглиптин в качестве монотерапии у пациентов, которым противопоказан метформин**

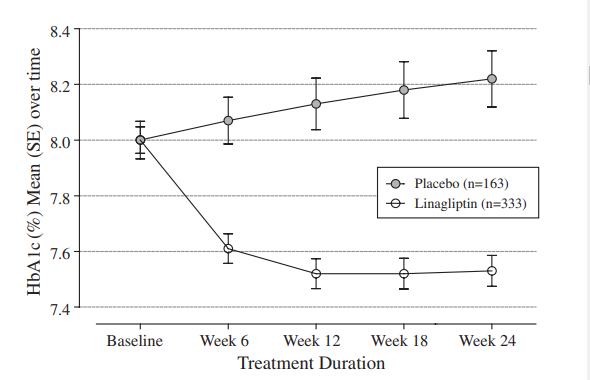
Эффективность и безопасность монотерапии линаглиптином была оценена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 24 недели. В этом многоцентровом рандомизированном исследовании 3 фазы в параллельных группах сравнивали лечение линаглиптином (5 мг один раз в день, n = 336) с плацебо (n = 167) в течение 24 недель у пациентов с СД2. Перед рандомизацией пациенты, предварительно получавшие один ПССП, прошли 6-недельный период отмывки, который включал вводной период плацебо в течение последних 2 недель. Пациенты, ранее не получавшие ПССП, прошли 2-недельный подготовительный период и получали только плацебо. Первичной конечной точкой эффективности было изменение уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем через 24 недели лечения.

Популяция исследования – пациенты с СД2, ранее не принимавшие лекарственные препараты или получавшие не более одного ПССП, за исключением агониста PPARγ со стабильной дозой в течение 10 недель до включения в исследование. HbA1c составлял при скрининге от 7,0% до 10,0% у пациентов, ранее не получавших лечения, и от 6,5% до 9,0% у пациентов, ранее получавших лечение. HbA1c в начале вводного периода составлял от 7,0% до 10,0%. В этом исследовании не было ограничений по степени почечной недостаточности.

Первичной конечной точкой эффективности было изменение HbA1c по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе.

Лечение линаглиптином приводило к снижению HbA1c по сравнению с исходным уровнем на -0,69% (p <0,0001) через 24 недели. У пациентов с исходным уровнем HbA1c ≥ 9,0 % снижение HbA1c составило 1,01 % (p <0,0001) (Рисунок 4-1).

**Рисунок 4-1.** Динамика HbA1c (среднее значение ± стандартная ошибка) после применения линаглиптина 5 мг или плацебо в течение 24 недель в популяции FAS [16].



**Примечание:**

Отличия изменений по сравнению с исходным уровнем HbA1c между плацебо и линаглиптином были статистически значимы в каждый момент времени с начала лечения (p <0,0001)

HbA1c (mean) – средние значения гликированного гемоглобина

Linagliptin 5 mg – группа, получавшая линаглиптин 5 мг

Placebo – группа, получавшая плацебо

Treatment duration – продолжительность лечения

Baseline – исходные значения

Week – неделя

FAS – популяция полного набора данных для анализа

Пациенты, получавшие линаглиптин достигали снижения HbA1c на ≥0,5% через 24 недели в сравнении с группой плацебо (47,1% и 19,0% соответственно; отношение шансов, ОШ = 4,2, р <0,0001). Уровень глюкозы в плазме натощак снизился на -1,3 ммоль/л (p <0,0001) при приеме линаглиптина по сравнению с плацебо. Среднее снижение глюкозы через 2 часа после приема пищи составило -3,2 ммоль/л по сравнению с исходным уровнем (p < 0,0001) [16].

Эффективность и безопасность монотерапии линаглиптином также оценивали у пациентов, которым терапия метформином не подходит из-за непереносимости других гипогликемических препаратов, или она противопоказана из-за почечной недостаточности, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 18 недель. Линаглиптин обеспечил значительное улучшение уровня гликированного гемоглобина (изменение на -0,57% по сравнению с плацебо) по сравнению со средним исходным уровнем гликированного гемоглобина 8,09%. Линаглиптин также продемонстрировал значительное улучшение уровня глюкозы в плазме натощак по сравнению с плацебо. Наблюдаемая частота гипогликемии у пациентов, получавших линаглиптин, была сходной с плацебо [1].

**4.3.1.2. Комбинированной терапии с другими гипогликемическими лекарственными препаратами, включая инсулин, в том случае, если при терапии этими препаратами не достигается адекватный гликемический контроль**

**4.3.1.2.1.** **Комбинация с пиоглитазоном**

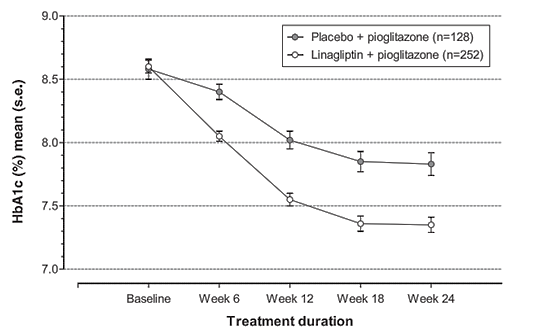
Проведено международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, состоящее из открытого 2-недельного вводного курса плацебо, затем 24-недельного периода двойного слепого лечения и 1-недельного последующего наблюдения после прекращения приема исследуемого препарата (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00641043).

Популяция исследования – пациенты с СД2, ранее не принимавшие лекарственные препараты или получавшие ПССП в виде монотерапии или комбинированную терапию. HbA1c при скрининге составлял от 7,5% до 11,0% у пациентов, ранее не получавших лечения, и от 7,0% до 9,5% у пациентов, ранее получавших ПССП.

389 пациентов были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения терапии в течение 24 недель в группу 5 мг линаглиптина, либо плацебо в качестве начальной комбинации с 30 мг пиоглитазона (группы линаглиптин+пиоглитазон и плацебо+пиоглитазон соответственно).

Первичная конечная точка эффективности была изменение HbA1c по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе. Среднее изменение (± стандартное отклонение) HbA1c для начальной комбинации линаглиптина и пиоглитазона составило -1,06% (±0,06) по сравнению с -0,56% (±0,09) для плацебо плюс пиоглитазон (Рисунок 4-2).

**Рисунок 4-2.** Динамика HbA1c после лечения в группах линаглиптин 5 мг + пиоглитазон 30 мг или плацебо +пиоглитазон 30 мг в течение 24 недель (популяция LOCF) [17].



**Примечание:**

Отличия изменений по сравнению с исходным уровнем HbA1c между плацебо и линаглиптином были статистически значимы в каждый момент времени с начала лечения (p <0,0001)

HbA1c (mean) – средние значения гликированного гемоглобина

LOCF – Анализ данных с учетом сведений о выбывших больных

Linagliptin 5 mg + pioglitazone 30 mg – линаглиптин 5 мг + пиоглитазон 30 мг

Placebo + pioglitazone 30 mg – плацебо + пиоглитазон 30 мг

Treatment duration- продолжительность лечения, baseline-исходные значения, week-неделя.

Разница в среднем HbA1c в группе линаглиптина по сравнению с плацебо составила -0,51% (95% [ДИ] -0,71, -0,30; p <0,0001). Снижение уровня ГПН было значительно более выраженным в группе линаглиптин и пиоглитазон, чем в группе плацебо и пиоглитазон; -1,8 и -1,0 ммоль/л соответственно (95% ДИ -1,2, -0,4; p <0,0001). Пациенты, принимавшие линаглиптин и пиоглитазон, по сравнению с теми, кто получал плацебо и пиоглитазон, с большей вероятностью достигали уровня HbA1c <7,0% (42,9 против 30,5% соответственно; p = 0,0051) и снижения HbA1c ≥0,5% (75,0 против 50,8. % соответственно, p < 0,0001) [17].

**4.3.1.2.2.** **Комбинация с** **метформином**

Проведено международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, состоящее из открытого 2-недельного вводного курса плацебо, затем 24-недельного периода двойного слепого лечения и 1-недельного последующего наблюдения после прекращения приема исследуемого препарата.

Популяция исследования – пациенты с СД2, предварительно получавшие либо метформин отдельно, либо метформин в комбинации с одним ПССП (кроме пиоглитазона, розиглитазона, инсулина) не менее 10 недель. Для включения в исследование пациенты должны были принимать дозу метформина ≥1500 мг/сутки. HbA1c при скрининге составлял от 7,0% до 10,0% у пациентов, предварительно получавших только метформин и от 6,5% до 9,0% у пациентов, предварительно получавших метформин в комбинации с одним другим ПССП. HbA1c в начале вводного периода составлял от 7,0% до 10,0%.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность линаглиптина, вводимого в качестве дополнительной терапии с метформином у больных СД 2 с неадекватным гликемическим контролем. Первичная конечная точка эффективности была изменение HbA1c по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе.

В группе линаглиптина отмечалось значительное снижение по сравнению с исходным уровнем HbA1c в сравнении с группой плацебо (-0,49 против 0,15%), ГПН (-0,59 против 0,58 ммоль/л) и уровня глюкозы в крови через 2 часа после приема пищи (-2,7 против 0,7 ммоль/л), р <0,0001. Включение линаглиптина с схему лечения в дозе 5 мг 1 раз в сутки пациентам с СД 2, получающим метформин, приводило к значительному и клинически значимому улучшение гликемического контроля без увеличения веса или повышенного риска гипогликемии [18].

**4.3.1.2.3. Комбинация с** **метформином и сульфонилмочевиной**

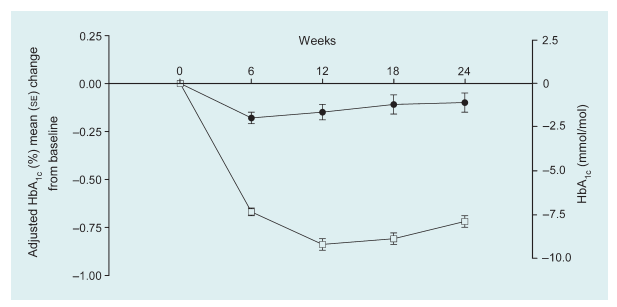
Проведено многоцентровое 24-недельное рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах с участием 1058 пациентов, в котором сравнивалось лечение линаглиптином (5 мг один раз в сутки) и плацебо при добавлении к комбинации метформин и сульфонилмочевина (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00602472).

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность линаглиптина у лиц с недостаточно контролируемым сахарным диабетом 2 типа при комбинированном лечении метформином и сульфонилмочевиной.

Популяция– 1058 пациентов с СД2, которые лечились только стабильной общей суточной дозой 1500 мг метформина и дозой препарата сульфонилмочевины, которая была индивидуальной максимально переносимой дозой сульфонилмочевины. Как доза, так и режим дозирования метформина и сульфонилмочевины должны были быть стабильными в течение 10 недель до включения в исследование. Первичной конечной точкой было изменение уровня HbA (1c) через 24 недели.

Установлено, что на 24-й неделе среднее изменение HbA(1c) по сравнению с исходным уровнем составило -7 ммоль/моль (-0,62%) [95% ДИ от -8 до -6 ммоль/моль (от -0,73 до -0,50%) р <0,0001]. Больше участников с исходным уровнем HbA(1c) ≥ 53 ммоль/моль (≥ 7,0%) достигли уровня HbA(1c) <53 ммоль/моль (<7,0%) при применении линаглиптина по сравнению с плацебо (29,2% против 8,1%, p <0,0001) (Рисунок 4-3). ГПН также снижалась при приеме линаглиптина по сравнению с плацебо (-0,7 ммоль/л, 95% ДИ от -1,0 до -0,4; p <0,0001). У пациентов с СД2 включение линаглиптина с метформином, назначаемому в комбинации с сульфонилмочевиной, значительно улучшало гликемический контроль. Линаглиптин может быть возможным вариантом лечения для лиц с неадекватным гликемическим контролем при применении комбинированной терапии метформином и производным сульфонилмочевины [19].

**Рисунок 4-3.** Среднее изменение HbA1c по сравнению с исходным уровнем при лечении линаглиптином 5 мг (n = 778) или плацебо (n = 262) в течение 24 недель в качестве дополнительной терапии к метформину и сульфонилмочевине [19].



**Примечание:**

Отличия изменений по сравнению с исходным уровнем HbA1c между плацебо и линаглиптином были статистически значимы в каждый момент времени с начала лечения (p <0,0001)

● – группа линаглиптина 5 мг

□ – группа плацебо

Adjusted HbA1c (mean) – скорректированные средние значения гликированного гемоглобина

Baseline – исходные значения

Week – неделя

**4.3.1.2.4. Комбинация с метформином и эмпаглифлозином**

Проведено многоцентровое 24-недельное рандомизированное двойное слепое исследование оценки эффективности и безопасности линаглиптина у лиц с недостаточно контролируемым СД2 при комбинированном лечении метформином и эмпаглифлозином.

Первичной конечной точкой было изменение уровня HbA(1c) через 24 недели лечения.

На 24-й неделе HbA1c (средний исходный уровень 7,82–8,04 [62–64 ммоль/моль]) значительно снизился при приеме линаглиптина в комбинации с эмпаглифлозином 10 мг и метформинм на -0,32% (-3,59 [1,08] ммоль/моль) (p = 0,001). HbA1c для пациентов принимавших линаглиптина в комбинации с эмпаглифлозинм 25 мг и метформином снизился на -0,47% (-5,15 [1,04] ммоль/моль) (p <0,001). Линаглиптин может быть возможным вариантом лечения для лиц с неадекватным гликемическим контролем при применении комбинированной терапии метформином и эмпаглифлозином [20].

**4.3.1.2.5. Комбинация с базальным инсулином, метформином и/или пиоглитазоном**

Проведено многоцентровое 52-недельное рандомизированное двойное слепое исследование для оценки эффективности и безопасности линаглиптина у пациентов с СД 2 с недостаточным гликемическим контролем при применении базального инсулина, метформина и/или пиоглитазона (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01734785).

В исследовании участники были рандомизированы (1:1) для получения линаглиптина 5 мг один раз в день или плацебо в течение ≥52 недель в качестве дополнения к терапии базальным инсулином или в комбинации с метформином и/или пиоглитазоном. В течение первых 24 недель доза базального инсулина оставалась неизменной, последующие 24 недели дозу базального инсулина корректировали в зависимости от уровня глюкозы. Первичной конечной точкой было изменение уровня HbA(1c) через 52 недели лечения.

16% пациентов в группе линаглиптина и 7% пациентов в группе плацебо достигли значений HbA1c <7,0% через 24 недели лечения (p <0,0001). Доля пациентов со снижением HbA1c ≥0,5% была выше в группе линаглиптина (37%) по сравнению с группой плацебо (17%) (p <0,0001). Среднее изменение дозы базального инсулина до 24-й недели составило 0,1 МЕ (стандартное отклонение [SD] 0,2) для пациентов, получавших линаглиптин и 0,4 МЕ (SD 0,2) для пациентов, получавших плацебо. Скорректированное среднее изменение дозы инсулина по сравнению с исходным уровнем на 52-й неделе составило 2,6 МЕ (SD 0,8) для линаглиптина и 4,2 МЕ (SD 0,8) для плацебо (p <0,003). Линаглиптин может быть возможным вариантом лечения для лиц с неадекватным гликемическим контролем при применении комбинированной терапии базальным инсулином, метформином и/или пиоглитазоном [21].

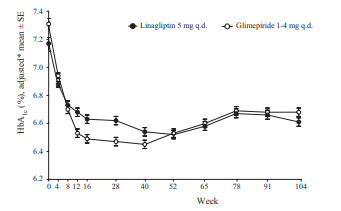
**4.3.1.2.6. Комбинация с метформином и/или глимепиридом**

Проведено многоцентровое 104-недельное рандомизированное двойное слепое исследование для оценки эффективности и безопасности применения линаглиптина у пациентов с СД 2 по сравнению с глимепиридом, назначаемым в качестве комбинированной терапии с метформином у пациентов с СД 2 с недостаточным гликемическим контролем (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00622284). Первичной конечной точкой было изменение уровня HbA(1c) через 104 недели лечения.

Пациенты получали только метформин с одним дополнительным противодиабетическим препаратом линаглиптин (5 мг) или глимепирид (1–4 мг) перорально однократно ежедневно в течение 2 лет. 777 пациентов были рандомизированы в группу линаглиптина и 775 — в группу глимепирида.

Снижение скорректированного среднего HbA(1c) (исходный уровень 7,69% стандартная ошибка [SE 0,03] в обеих группах) было одинаковым в группах линаглиптина (-0,16% [SE 0,03]) и глимепирида (-0,36% [0,03], разница 0,20%, 97,5% ДИ 0, 09–0, 30), что соответствует заранее определенному критерию не меньшей эффективности 0,35% (Рисунок 4.4.). У меньшего числа участников была гипогликемия (58 [7%] из 776 против 280 [36%] из 775 пациентов, p <0,0001) или тяжелая гипогликемия (1 [<1%] против 12 [2%]) при применении линаглиптина по сравнению с глимепиридом. Линаглиптин ассоциировался со значительно меньшим числом сердечно-сосудистых событий (12 пациентов по сравнению с 26, относительный риск 0,46, 95% ДИ 0,23-0,91, р=0,0213).

**Рисунок 4-4.** Среднее изменение HbA1c по сравнению с исходным уровнем при лечении линаглиптином или глимепиридом в течение 104 недель в качестве дополнительной терапии к метформину [22].



**Примечание:**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Группа линаглиптина, доза 5 мг 1 раз в день |
|  | Группа глимепирида, доза 1–4 мг 1 раз в день |
| Adjusted HbA1c (mean) – | скорректированные средние значения гликированного гемоглобина |
| week | неделя |

Линаглиптин может быть возможным вариантом лечения, когда применение монотерапии метформином недостаточно для гликемического контроля СД 2 [22].

4.3.2. Клиническая безопасность

**4.3.2.1. Группоспецифические эффекты**

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) или глиптины относятся к классу миметиков инкретина. Эти препараты используются для лечения СД2 уже более десяти лет [20].

Общий профиль переносимости/безопасности ДПП-4 лучше, чем других ПССП, не отмечается желудочно-кишечных побочных эффектов, отмечается минимальный риск развития гипогликемии и отсутствие прибавки в массе тела. Сердечно-сосудистая безопасность ингибиторов ДПП-4 была продемонстрировано в мета-анализе исследований 3 фазы и в двух крупных проспективных исследования сердечно-сосудистых исходов. В отличие от классических противодиабетических средств (метформин, производные сульфонилмочевины, глитазоны), ингибиторы ДПП-4 доказали свою эффективность и безопасность для особых групп населения, таких как пожилые люди или больные СД2 с почечной недостаточностью [20,21].

Хотя отчеты по фармаконадзору предполагают более высокий риск острого панкреатита и рака поджелудочной железы, данные из рандомизированных контролируемых исследований и крупных наблюдательных когортных исследований не подтверждают более высокий риск нежелательных явлений со стороны поджелудочной железы при применении ингибиторов ДПП-4 по сравнению с плацебо или активными препаратами сравнения. Учитывая хороший баланс эффективности/безопасности, ингибиторы ДПП-4 являются безопасным вариантом для лечение гипергликемии при СД2 [20,21].

**4.3.2.2. Препарат-специфичные эффекты по данным регистрационных исследований**

В анализ безопасности включены исследования, которые проводились у пациентов с СД 2. Все исследования у пациентов с сахарным диабетом 2 типа включали в общей сложности 6198 пациентов. Из них 4687 пациентов получали линаглиптин (в любой дозе), а 4040 пациентов получали линаглиптин в дозе 5 мг один раз в день. Из пациентов, получавших линаглиптин в дозе 5 мг, 3430 пациентов подвергались воздействию в течение 6 месяцев или дольше, 2390 пациентов в течение 12 месяцев или дольше и 536 пациентов в течение 18 месяцев или дольше.

Были проведены клинические исследования по оценке безопасности линаглиптина у пациентов с СД 2 типа и тяжелой почечной недостаточностью, у пожилых пациентов с СД 2, у пожилых пациентов с СД 2 и сердечно-сосудистым заболеванием и/или заболеванием почек.

#### 4.3.2.2.1. Оценка долгосрочной безопасности линаглиптина у пациентов с СД 2 типа и тяжелой почечной недостаточностью

Проведено многоцентровое 52-недельное рандомизированное двойное слепое исследование оценки эффективности и безопасности применения линаглиптина у пациентов с СД 2 типа и тяжелой почечной недостаточностью.

133 пациента с СД 2 (HbA1c 7,0–10,0%) и тяжелой почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] <30 мл/мин/1,73 м2) были рандомизированы в группу линаглиптина 5 мг (n = 68) или плацебо (n = 65) один раз в день, в дополнение к базовой терапии. После 12 недель лечения пациенты наблюдались с целью оценки безопасности терапии в течение 1 года.

Общая частота НЯ была одинаковой в течение 1 года в группе линаглиптина и плацебо (94,1 против 92,3%). Частота тяжелой гипогликемии при применении линаглиптина и плацебо была сравнительно низкой (по три пациента в группе). Линаглиптин и плацебо мало влияли на функцию почек (среднее изменение рСКФ -0,8 против -2,2 мл/мин/1,73 м2). У пациентов с СД 2 типа и тяжелой почечной недостаточностью линаглиптин обеспечивал клинически значимое улучшение гликемического контроля с очень низким риском тяжелой гипогликемии, стабильной массой тела и отсутствием случаев почечной недостаточности, связанной с приемом препарата [1].

#### 4.3.2.2.2. Оценка безопасности линаглиптина у пожилых пациентов с СД 2

Проведено многоцентровое 24-недельное рандомизированное двойное слепое исследование оценки безопасности применения линаглиптина у пожилых пациентов с СД2 типа (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01084005).

В исследование были включены пациенты в возрасте 70 лет и старше с СД2 типа, гликированным гемоглобином A1c (HbA1c) 7,0% или более, получавшие метформин, производные сульфонилмочевины или базальный инсулин или комбинации этих препаратов. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу линаглиптина 5 мг или плацебо.

Средний возраст пациентов составил 74,9 года (SD 4,3). Среднее значение HbA1c составило 7,8% (стандартное отклонение 0,8). По результатам исследования, общая безопасность и переносимость были практически одинаковыми в группах линаглиптина и плацебо. НЯ были отмечены у 75,9% пациентов в обеих группах (линаглиптин n=123, плацебо n=60). СНЯ наблюдались у 8,6% (14) пациентов в группе линаглиптина и у 6,3% (5) пациентов в группе плацебо, ни одно СНЯ не было признано связанным с исследуемым препаратом. Гипогликемия была наиболее частым НЯ в обеих группах, но не было достоверной разницы между группами (24,1% [39] в группе линаглиптина, 16,5% [13] в группе плацебо, ОШ 1,58, 95% ДИ 0,78–3,78, р=0,2083). У пожилых пациентов с СД 2 линаглиптин в составе комбинированной терапии эффективно снижал уровень глюкозы с профилем безопасности, сходным с плацебо [1].

#### 4.3.2.2.3. Оценка долгосрочной безопасности линаглиптина у пожилых пациентов с СД 2 с сердечно-сосудистым заболеванием и/или заболеванием почек

Проведено многоцентровое 24-недельное рандомизированное двойное слепое исследование оценки безопасности применения линаглиптина у пожилых пациентов с СД2 с сердечно-сосудистым заболеванием и/или заболеванием почек (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01897532, CARMELINA). Всего в исследование включено 6979 пациентов, которым назначали линаглиптин в дозе 5 мг (3494) или плацебо (3485) в качестве дополнительной терапии к препаратам, ранее назначенным согласно региональным стандартам при повышенном HbA1c, наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний или почечной недостаточности. Исследуемая популяция включала 1211 (17,4%) пациентов в возрасте ≥ 75 лет и 4348 (62,3%) пациентов с почечной недостаточностью. Приблизительно у 19% включенных пациентов значение рСКФ ≥45 до <60 мл/мин/1,73 м2, у 28% рСКФ от ≥30 до <45 мл/мин/1,73 м2, и у 15% рСКФ <30 мл/мин/1,73 м2. Среднее значение HbA1c на исходном уровне составляло 8,0%.

Исследование было разработано для демонстрации не меньшей эффективности в отношении комбинированной первичной конечной точки по сердечно-сосудистым событиям, которая включала следующие события: первый случай смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или нефатального инфаркта миокарда (ИМ) или несмертельного инсульта. Комбинированная первичная конечная точка по почечным событиям определялась как почечная смерть или устойчивая терминальная стадия почечной недостаточности или устойчивое снижение рСКФ на 40% и более.

При медиане наблюдения 2,2 года линаглиптин при добавлении к стандартной терапии не увеличивал риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий или почечных исходов. Не отмечалось повышенного риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности, которая была дополнительной оцениваемой конечной точкой, по сравнению с пациентами с сахарным диабетом 2 типа, которым линаглиптин не назначался (см. таблицу 4-2) [1].

**Таблица 4-2.** Сердечно-сосудистые и почечные исходы в зависимости от группы лечения в исследовании CARMELINA [1].

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Линаглиптин 5 мг** | | **Плацебо** | | **Отношение рисков** |
| Число субъектов (%) | Заболеваемость (частота на 1000 пациенто-лет) | Число субъектов (%) | Заболеваемость (частота на 1000 пациенто-лет) | 95% ДИ |
| Число пациентов | 3494 |  | 3485 |  |  |
| Композитная первичная конечная точка (по сердечно-сосудистым событиям) | 434 (12,4) | 57,7 | 420 (12,1) | 56,3 | 1,02  (0,89; 1,17)\* |
| Композитная вторичная конечная точка (по почечным событиям) | 327 (9,4) | 48,9 | 306 (8,8) | 46,6 | 1,04  (0,89; 1,22) |
| Смертность по любым причинам | 367 (10,5) | 46,9 | 373 (10,7) | 48,0 | 0,98  (0,84; 1,13) |
| Смертность по сердечно-сосудистым причинам | 255 (7,3) | 32,6 | 264 (7,6) | 34 | 0,96  (0,81; 1,14) |
| Госпитализация поп ричине сердечной недостаточности | 209 (6,0) | 27,7 | 226 (6,5) | 30,4 | 0,90  (0,74; 1,08) |
| **Примечание:**  \* анализ неменьшей эффективности для демонтсрации того факта, что верхняя граница 95% ДИ для отношения рисков составляет менее 1,3. | | | | | |

В анализе на прогрессирование альбуминурии (переход от нормоальбуминурии к микро- или макроальбуминурии или от микроальбуминурии к макроальбуминурии) расчетное отношение рисков составило 0,86 (95% ДИ 0,78, 0,95) для линаглиптина по сравнению с плацебо [1].

#### 4.3.2.2.4. Оценка сердечно-сосудистой безопасности линаглиптина

CAROLINA — рандомизированное исследование с участием 6033 пациентов с диабетом 2 типа на ранних стадиях и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний или установленным осложнением. Пациенты получали линаглиптин 5 мг (3023) или глимепирид 1-4 мг (3010) в дополнение к стандартной терапии (включая базовую терапию метформином у 83% пациентов) в соответствии с региональными стандартами терапии пациентов с факторами риска HbA1c и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Средний возраст исследуемой популяции составил 64 года, включено 2030 (34%) пациентов в возрасте ≥ 70 лет. Исследуемая популяция включала 2089 (35%) пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и 1130 (19%) пациентов с почечной недостаточностью с исходным уровенем рСКФ <60 мл/мин/1,73 м2. Средний исходный уровень HbA1c составлял 7,15%.

Дизайн иследования подразумевал демонстрацию не меньшей эффективности в отношении комбинированной первичной конечной точки по сердучно-сосудистым событиям, которая включала первый случай смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или нефатального инфаркта миокарда (ИМ) или несмертельного инсульта.

При медиане наблюдения 6,25 года линаглиптин не увеличивал риск серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (см. таблицу 4-3) по сравнению с глимепиридом. Результаты были сходными для пациентов, которые получали и не получали лечение метформином [1].

**Таблица 4-3.** Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события и смертность по группам лечения в исследовании CAROLINA [1].

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Линаглиптин 5 мг** | | **Плацебо** | | **Отношение рисков** |
| Число субъектов (%) | Заболеваемость (частота на 1000 пациенто-лет) | Число субъектов (%) | Заболеваемость (частота на 1000 пациенто-лет) | 95% ДИ |
| Число пациентов | 3023 |  | 3010 |  |  |
| Композитная первичная конечная точка (по сердечно-сосудистым событиям) | 356 (11,8) | 20,7 | 362 (12,0) | 21,2 | 0,98  (0,84; 1,14)\* |
| Смертность по любым причинам | 308 (10,2) | 16,8 | 336 (11,2) | 18,4 | 0,91  (0,78; 1,06) |
| Смертность по сердtчно-сосудистым причинам | 169 (5,6) | 9,2 | 168 (5,6) | 9,2 | 1,00  (0,81; 1,24) |
| Госпитализация поп ричине сердечной недостаточности | 112 (3,7) | 6,4 | 92 (3,1) | 5,3 | 1,21  (0,92; 1,59) |
| **Примечание:**  \* анализ неменьшей эффективности для демонтсрации того факта, что верхняя граница 95% ДИ для отношения рисков составляет менее 1,3. | | | | | |

За весь период терапии (медиана времени лечения составила 5,9 года) частота возникновения среднетяжелой или тяжелой гипогликемии составила 6,5% в группе линаглиптина по сравнению с 30,9% в группе глимепирида, тяжелая гипогликемия возникала у 0,3% пациентов, принимавших линаглиптин, по сравнению с 2,2%, получавших глимепирид [1].

#### 4.3.2.2.5. Педиатрическая популяция

Клиническая эффективность и безопасность эмпаглифлозина в дозе 10 мг с потенциальным увеличением дозы до 25 мг или линаглиптина в дозе 5 мг один раз в день изучались у детей и подростков с СД2 в возрасте от 10 до 17 лет в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах (DINAMO) в течение 26 недель. Далее следовал двойной слепой период продленного изучения безопасности до 52 недель.

Исходно средний уровень HbA1c составлял 8,03%. Лечение линаглиптином 5 мг не давало достоверного улучшения уровня HbA1c. Различие между линаглиптином и плацебо по скорректированному среднему изменению HbA1c через 26 недель составило -0,34% (95% ДИ -0,99, 0,30; p=0,2935). Скорректированное среднее изменение HbA1c по сравнению с исходным уровнем составило 0,33% у пациентов, получавших линаглиптин, и 0,68% у пациентов, получавших плацебо [1].

**4.3.2.3. Сводные данные по безопасности в регистрационных исследованиях**

**Нежелательные реакции**

Общий процент пациентов с нежелательными явлениями был сопоставим между всеми видами лечения (плацебо 53,8% по сравнению с линаглиптином 55,0%). Доля пациентов с НЯ легкой степени тяжести (36,8% против 37,6% в группе плацебо и линаглиптина, соответственно), средней степени (15,6% против 15,6%) или тяжелой (1,4% против 1,8%) степени были одинаковыми. Нежелательные явления, связанные с линаглиптином, были немного более частыми в группе линаглиптина, чем в группе плацебо (10,4% против 8,5%). Самое частое связанное с линаглиптином нежелательное явление была гипогликемия с более высокой частотой в группе линаглиптина (2,4% против 5,0% в группе плацебо и линаглиптина, соответственно, возникающая преимущественно на фоне приема метформина), и гипергликемия с более высокой частотой в группе плацебо(1,5% против 0,5%) [1,2,4].

Частота преждевременного прекращения приема исследуемого препарата была выше в группе плацебо, чем в группе линаглиптина (3,6% против 2,3%). Разница была в основном связана с более высокой частотой гипергликемии (0,9% против 0,2%) и повышением уровня глюкозы в крови (0,4% против 0,1%) в группе плацебо.

Частота СНЯ была низкой в обеих группах лечения (2,5% против 2,7%). Было 2 серьезных нежелательных явления со смертельным исходом в группе линаглиптина и ни одного в группе плацебо [1,2,4].

В целом на уровне системно-органных классов между группами лечения были лишь небольшие различия. Как и ожидалось, гипергликемия возникала с большей частотой в группе плацебо, чем в группе линаглиптина (10,6% против 5,0%). И наоборот, гипогликемия реже встречалась в группе плацебо (4,1%), чем в группе линаглиптина (7,6%).

Инфекции и инвазии были наиболее частыми НЯ. Нарушения опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани, респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства, а также сосудистые НЯ встречались с большей частотой в группе линаглиптина, однако разница никогда не превышала 2%. Кроме того, в группе линаглиптина также наблюдались более высокие частоты заболеваний кожи и подкожной клетчатки (2,6% против 4,0%). В отчетах об отдельных исследованиях описываются 2 пациента с фотосенсибилизацией на фоне приема линаглиптина. Линаглиптин не ассоциировался со снижением абсолютного количества лимфоцитов.

Общая частота НЯ (любых НЯ) была одинаковой в группах плацебо и линаглиптина для всех комбиированных препаратов. Частота НЯ в группах плацебо варьировала от 42,9% до 59,7%, а в группах линаглиптина — от 42,2% до 66,1%. В обеих группах лечения наименьшая частота встречаемости наблюдалась при использовании сульфонилмочевины в качестве фона, однако это также может быть связано с более коротким периодом воздействия, составлявшим всего 18 недель в этом исследовании. Наибольшая частота НЯ наблюдалась на фоне приема метформина плюс сульфонилмочевина в обеих группах лечения. Частота НЯ была особенно высокой при тройной комбинации линаглиптин плюс метформин плюс сульфонилмочевина (66,1%). Это было почти полностью связано с увеличением частоты гипогликемии (14,8% против 22,8%). Аналогичная картина наблюдалась и в отношении НЯ, связанных с приемом препаратов, при этом комбинация метформин + сульфонилмочевина также показала более высокую частоту в обеих группах лечения, из-за более высокой частоты гипогликемии (7,6% против 14,5%). Частота НЯ, которые привели к прекращению лечения, была несколько выше в группах плацебо со всеми препаратами стандартной терапии, за исключением комбинации метформин + сульфонилмочевина. Комбинация линаглиптина, метформина и сульфонилмочевины приводила к высокой частоте нарушений метаболизма со значительно более высокой частотой в группе линаглиптина [1,2,4].

В Таблице 4-4 представлены НЯ, зарегистрированные в плацебо-контролируемых исследованиях.

**Таблица 4-4.** Нежелательные явления, зарегистрированные в плацебо-контролируемых исследованиях, при применении линаглиптина в дозе 5 мг у пациентов с СД2 [2].

| **Системно-органный класс (нежелательные реакции)** | **Плацебо**  **N (%)** | **Линаглиптин, 5 мг**  **N (%)** |
| --- | --- | --- |
| Общее количество пациентов | 1183 (100%) | 2566 (100%) |
| Количество пациентов с НЯ | 636 (53,8%) | 1412 (55,0%) |
| **Инфекции и инвазии** | 244 (20,6%) | 491 (19,1%) |
| Назофарингит | 65 (5,5 %) | 150 (5,8%) |
| Инфекции верхних дыхательных путей | 53 (4,5%) | 84 (3,3%) |
| Инфекции мочевыводящих путей | 28 (2,4%) | 56 (2,2%) |
| Грипп | 16 (1,4%) | 37 (1,4%) |
| **Нарушения ЖКТ** | 127 (10,7%) | 269 (10,5%) |
| Понос | 27 (2,3%) | 53 (2,1 %) |
| Запор | 21 (1,5%) | 40 (1,6 %) |
| Тошнота | 14 (1,2 %) | 28 (1,1 %) |
| Боль в животе | 15 (1,3%) | 18 (0,7%) |
| **Нарушения метаболизма** | | |
| Дислипидемия | 13 (1,1%) | 31 (1,2%) |
| Гипергликемия | 125 (10,6%) | 128 (5,0%) |
| Гипогликемия | 49 (4,1%) | 195 (7,6%) |
| **Нарушения со стороны костной системы, патология со стороны соединительной ткани** | 102 (8,6%) | 264 (10,3%) |
| Артралгия | 21 (1,8%) | 47 (1,8%) |
| Боль в спине | 30 (2,5%) | 50 (1,9%) |
| Боль в конечностях | 11 (0,9%) | 34 (1,3%) |
| **Нарушения со стороны нервной системы** | 81 (6,8%) | 183 (7,1%) |
| Головокружение | 21 (1,8%) | 51 (2,0%) |
| Головная боль | 41 (3,5%) | 76 (3,0%) |
| **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения** | 26 (2,2%) | 102 (4,0%) |
| Кашель | 10 (0,8%) | 47 (1,8%) |
| **Болезни сосудов** | 28 (2,4 %) | 92 (3,6%) |
| Гипертензия | 22 (1,9%) | 58 (2,3%) |

**Серьезное нежелательное явление/смерть/другие значимые события**

Всего в ходе плацебоконтролируемых регистрационных клинических исследованиях 3 фазы было зарегистрировано 12 смертей: 7 пациентов умерли при лечении линаглиптином и 3 пациента умерли при лечении глимепиридом, 2 пациента умерли после лечения линаглиптином в период наблюдения. Из пациентов, получавших линаглиптин (n=9), 8 пациентов умерли от сердечных заболеваний и 1 пациент от тромбоэмболии легочной артерии. Ни одно из событий не было расценено как связанное с приемом исследуемого препарата. После поправки на годы воздействия, оценки показателей смертности (на 1000 пациенто-лет воздействия), показатели смертности для линаглиптина и препаратов сравнения сопоставимы [1,2,4].

**Лабораторные данные**

Никаких клинически значимых результатов или различий между группами лечения не наблюдалось ни по одному из измеренных параметров (гематологические показатели, электролиты, биохимические показатели, анализ мочи) [1,2,4].

**Безопасность в особых группах**

Исследования фармакокинетики у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью не выявили существенных изменений фармакокинетики в этих группах пациентов. Исследования на животных выявили признаки почечной и печеночной токсичности только при высоких дозах, не применяющихся в клинической практике. Исследование 1218.43 проведено для изучения эффективности и безопасности линаглиптина у пациентов с СД2 с тяжелой хронической почечной недостаточностью. В целом не наблюдалось существенной разницы в частоте НЯ между группой линаглиптина и группой плацебо. Количество пациентов с печеночной недостаточностью, получавших линаглиптин, было слишком мало, чтобы можно было провести анализ подгрупп [1,2,4].

**Безопасность, связанная с лекарственными взаимодействиями и другими взаимодействиями**

Абсорбция и распределение линаглиптина зависят от действия P-gp. P-gp ограничивает пероральную биодоступность линаглиптина. Ингибитор P-gp ритонавир удваивал пероральную биодоступность линаглиптина. Однако в клинических исследованиях фазы 2 и 3 установлено, что линаглиптин безопасен в сочетании с ингибиторами CYP3A4/P-gp. Максимальная общая концентрация и максимальная общая AUC, наблюдаемые после приема однократной дозы 600 мг, были в 161 и 134 раза выше, чем после приема 5 мг линаглиптина в комбинации с ритонавиром [1,2,4].

**Прекращение лечения из-за нежелательных явлений**

Частота прекращения лечения в целом была ниже в группах линаглиптина, чем в группах плацебо. Недостаток эффективности часто был причиной прекращения лечения [1,2,4].

**4.3.2.4. Пострегистрационный опыт**

В исследованиях на постмаркетинговом этапе был выявлен ряд НЯ, которые не были обнаружены во время исследований 2 и 3 фаз. Поскольку эти НЯ получены из баз данных о репортировании побочных эффектов лекарственных препаратов, оценить реальную частоту их возникновения и определить причинно-следственную связь невозможно. Сообщалось о следующих побочных реакциях:

* Инфекционные и паразитарные заболевания – назофарингит.
* Нарушения со стороны иммунной системы – гиперчувствительность (например, гиперреактивность бронхов.
* Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – кашель.
* Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – панкреатит.
* Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей – ангионевротический отек, крапивница, сыпь, буллезный пемфигоид.
* Лабораторные и инструментальные данные – повышение активности амилазы в плазме крови, повышение активности липазы в плазме крови.

Поскольку об этих реакциях сообщается добровольно и для популяции неопределенного размера, не всегда можно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с приемом лекарственного препарата [1,2,4,23,23,27].

## Список литературы

1. European Medicines agency.Summary of product characteristics.Trajenta 5 mg film-coated tablets. First published: 06/10/2011. Last updated: 15/04/2013.

2. European Medicines Agency. Assessment report Trajenta (linagliptin). Procedure No.: EMEA/H/C/002110/0000.

3. Graefe-Mody U, Giessmann T, Ring A, Iovino M, Woerle HJ. A randomized, open-label, crossover study evaluating the effect of food on the relative bioavailability of linagliptin in healthy subjects. Clin Ther. август 2011 г.;33(8):1096–103.

4. U.S. Food and Drug Administration. Drug Approval Package. Tradjenta (Linagliptin) tablets. Company: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Medical Review. Application No.: 201280 Approval Date: 04.03.2011.

5. Boehringer Ingelheim. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Single and Multiple 5 mg Doses of Linagliptin Tablets in Patients With Different Degrees of Renal Impairment in Comparison to Subjects With Normal Renal Function in a Monocentric, Open, Parallel-group, Phase I Trial [Интернет]. clinicaltrials.gov; 2014 июл [цитируется по 2 декабрь 2022 г.]. Report No.: NCT02191228. Доступно на: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02191228

6. Boehringer Ingelheim. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BI 1356 5 mg Once Daily in Male and Female Subjects With Different Degrees of Liver Impairment (Child Pugh Classification A-C) as Compared to Male and Female Healthy Subjects (a Non-blinded, Parallel Group Study of Phase I) [Интернет]. clinicaltrials.gov; 2014 июл [цитируется по 2 декабрь 2022 г.]. Report No.: NCT02183376. Доступно на: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02183376

7. Retlich S, Duval V, Graefe-Mody U, Friedrich C, Patel S, Jaehde U, и др. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Clin Pharmacokinet. 1 июль 2015 г.;54(7):737–50.

8. Ceriello A, Inagaki N. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of linagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus, with consideration of Asian patient populations. J Diabetes Investig. январь 2017 г.;8(1):19–28.

9. Friedrich C, Ring A, Brand T, Sennewald R, Graefe-Mody EU, Woerle HJ. Evaluation of the pharmacokinetic interaction after multiple oral doses of linagliptin and digoxin in healthy volunteers. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. март 2011 г.;36(1):17–24.

10. Graefe-Mody EU, Padula S, Ring A, Withopf B, Dugi KA. Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the DPP-4 inhibitor linagliptin and metformin in healthy subjects. Curr Med Res Opin. август 2009 г.;25(8):1963–72.

11. Boehringer Ingelheim. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Rising Oral Doses of BI 1356 BS as a Solution at Dose Levels 2.5 -5 mg and Tablets at Dose Levels 25 - 600 mg Administered to Healthy Male Subjects. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial, Including an Intra-subject Bioavailability Comparison of 100 mg BI 1356 BS as Tablet and as Solution. BI 1356 BS as Tablet and as Solution [Интернет]. clinicaltrials.gov; 2014 июл [цитируется по 2 декабрь 2022 г.]. Report No.: NCT02173665. Доступно на: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02173665

12. Boehringer Ingelheim. Assessment of the Effect of 5 mg and 100 mg of BI 1356 as Single Dose on the QT Interval in Healthy Female and Male Subjects. A Randomised, Placebo Controlled, Double-blind, Four-way Crossover Study With Moxifloxacin as Positive Control [Интернет]. clinicaltrials.gov; 2014 июл [цитируется по 2 декабрь 2022 г.]. Report No.: NCT02183467. Доступно на: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02183467

13. Komorizono Y, Hosoyamada K, Imamura N, Kajiya S, Hashiguchi Y, Ueyama N, и др. Metformin dose increase versus added linagliptin in non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: An analysis of the J-LINK study. Diabetes Obes Metab. март 2021 г.;23(3):832–7.

14. Yang W, Xu X, Lei T, Ma J, Li L, Shen J, и др. Efficacy and safety of linagliptin as add-on therapy to insulin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab. февраль 2021 г.;23(2):642–7.

15. Lingvay I, Beetz N, Sennewald R, Schuler-Metz A, Bertulis J, Loley C, и др. Triple fixed-dose combination empagliflozin, linagliptin, and metformin for patients with type 2 diabetes. Postgrad Med. май 2020 г.;132(4):337–45.

16. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab. март 2011 г.;13(3):258–67.

17. Gomis R, Espadero RM, Jones R, Woerle HJ, Dugi KA. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab. июль 2011 г.;13(7):653–61.

18. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, и др. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab. январь 2011 г.;13(1):65–74.

19. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. Diabet Med. ноябрь 2011 г.;28(11):1352–61.

20. Subrahmanyan NA, Koshy RM, Jacob K, Pappachan JM. Efficacy and Cardiovascular Safety of DPP-4 Inhibitors. Curr Drug Saf. 2021 г.;16(2):154–64.

21. Scheen AJ. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treating type 2 diabetes. Expert Opin Drug Saf. апрель 2015 г.;14(4):505–24.

22. Australian government. Australian Public Assessment Report for Linagliptin. Proprietary Product Name: Trajenta Sponsor: Boehringer Ingleheim (Australia) Pty Ltd. 2011.

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-LNG (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат линаглиптина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и качественному составу вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату линаглиптина Тражента®, таблетки, покрытыте пленочной оболочкой, 5 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-LNG, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата линаглиптина. Поскольку лекарственный препарат DT-LNG является воспроизведенным препаратом (при этом относится к классу III по БКС), собственные доклинические исследования не проводились.

Для изучения линаглиптина было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства линаглиптина.

При изучении первичной фармакодинамики *in vitro* установлено, что линаглиптин является высокоэффективным, конкурентным, обратимым ингибитором ДПП-4. Высокая эффективность была показана *in vitro* в экстрактах клеток CaCo-2 человека, при этом полумаксимальное ингибирование (IC50) линаглиптина составило 1 нМ. Эффективность также была показана в плазме крови человека, при этом IC50 линаглиптина составил 3,6 нМ. Линаглиптин ингибирует ДПП-4 у нескольких видов животных, при этом IC50 составил 6,8, 10,2 и 10,4 нМ у крыс, мышей и собак, соответственно.

Линаглиптин обладает высоким сродством к белку ДПП-4. Высокая аффинность к ДПП-4 влияет на фармакокинетику линаглиптина и на зависимое от концентрации ингибирование ДПП-4. Моделирование и исследования связывания показали, что константа сродства связывания с ДПП-4 составляет 231 пМ, насыщение связывания отмечается при приблизительно 1 нМ линаглиптина. ДПП-4 определялся в плазме крови при концентрации приблизительно 5 нМ.

Первичную фармакодинамику *in vivo* линаглиптина оценивали на различных экспериментальных моделях животных. Было оценено влияние линаглиптина на уровень глюкозы в крови здоровых животных и животных с СД.

При оценке влияния линаглиптина на уровень глюкозы в крови здоровых крыс, собак и обезьян установлено, что эффект снижения уровня глюкозы в крови ожидается при примерно 80% ингибировании ДПП-4. Ингибирование ДПП-4 *in viv*o происходило быстро, в течение 30 минут после перорального приема линаглиптина на модели здоровых крыс, собак и обезьян. Эффективное ингибирование ДПП-4 развивалось в течение ≥ 7 ч после однократного перорального приема линаглиптина у крыс (0,26 мг/кг), собак (1 мг/кг) и макак-резусов (1 мг/кг). Несколько более высокие дозы приводили к ингибированию ДПП-4 в течение 24 ч (например, 0,69 мг/кг у крыс).

Аналогичное ингибирование ДПП-4 *in vivo* наблюдалось у животных с экспериментальным диабетом, например, ≥ 70% ингибирование у крыс Zucker Fatty (fa/fa) в течение 20 мин после введения 1 мг/кг линаглиптина через желудочный зонд.

Эффект снижения уровня глюкозы при лечении линаглиптином был продемонстрирован *in vivo*. Ингибирование у крыс ДПП-4 наступает через 0,5 часа после введения линаглиптина, устойчивое ингибирование наступает через 7 ч после введения дозы и продолжается до 24 ч после введения в эффективных дозах. Исследования на собаках и макаках-резусах показали, что ингибирование ДПП-4 после однократного введения линаглиптина через желудочный зонд продолжается до 48 часов у собак и до 72 часов у обезьян.

Фармакокинетика линаглиптина оценивалась *in vivo* после перорального введения у мышей, крыс, собак и обезьян. Линаглиптин быстро всасывается после перорального приема, максимальная концентрация в плазме (Tmax) обычно достигается через 30-60 минут после приема у экспериментальных животных (мыши, крысы, собаки и обезьяны), Tmax = 1,5 часа у людей. Двухфазная абсорбция наблюдалась у крыс после однократного перорального приема с быстрым достижением Tmax в плазме через 30 минут, за которым последовал второй, более низкий пик в плазме через 4 часа после приема линаглиптина. Двухфазная абсорбция не наблюдалась после многократного приема. Пероральная биодоступность варьировалась от 18% до 69% у разных видов животных.

Время полувыведения (T1/2) в плазме также было высоким у всех видов животных, начиная с минимального T1/2 10-12 часов после введения высокой дозы у кроликов и крыс и до 131 часов у людей.

Метаболизм линаглиптина изучался в нескольких специальных исследованиях. Уровень метаболизма линаглиптина *in vitro* в печени человека, микросомах почек и гепатоцитах человека был очень низким (менее 2% метаболизма после 90 минут), CYP3A4 является преобладающим метаболизирующим ферментом.

Линаглиптин в целом хорошо переносился здоровыми животными и животными с диабетом. Необратимая и/или неконтролируемая токсичность возникала только при очень высоких дозах, достигавших 50 кратного увеличения максимально рекомендованной дозы человека. Реакция гиперчувствительности по типу псевдоаллергии наблюдалась у собак и у обезьян только после внутривенного введения при чрезвычайно высокой экспозиции кратные (>600 кратного увеличения максимально рекомендованной дозы человека). Органы-мишени – почки, печень, легкие, желудок.

Линаглиптин и его метаболит CD 1750 не показали признаков генотоксичности в стандартной батарее тестов по изучению генотоксичности. Канцерогенный потенциал линаглиптина при пероральном введении изучался в двухгодичных исследованиях у мышей и крыс. Не наблюдалось дозозависимого или статистически значимого увеличения частоты возникновения опухолей в исследовании крыс. Таким образом, NOAEL для опухолей, связанных с введением линаглиптина, равно 80 и 60 мг/кг/день перорально у мышей и крыс, соответственно.

NOAEL (доза, не оказывающая видимого нежелательного эффекта) для репродуктивной и ранней эмбриофетальной токсичности у крыс был > 240 мг/кг/ сутки. При дозе 240 мг/кг/ сутки наблюдались признаки легкой токсичности у половозрелых самцов и самок крыс, характеризующиеся значительным снижением прибавки массы тела и снижение потребления пищи по сравнению с контролем. При исследовании влияния линаглиптина на развитие эмбриона и плода у крыс, линаглиптин вводили перорально один раз в сутки через желудочный зонд в дозах 10, 30, 240 мг/кг/сутки. NOAEL (материнский) = 25 мг/кг (78 кратное увеличении максимально рекомендованной дозы человека). Определение NOAEL для материнской токсичности было основан на 39% снижении прибавки массы тела по сравнению с контрольной группой на 28-й день беременности и снижение потребление пищи в период приема препарата при дозе 150 мг/кг/день. NOAEL (фетальный) = 150 мг/кг (пороки развития плода 200 кратном увеличении максимально рекомендованной дозы человека). Определение NOAEL для фетальной токсичности было основано на выявлении повышенная частота внутриутробных вариаций малого желчного пузыря/гипоплазии желчного пузыря).

Введение крысам во время беременности (F0), в период внутриутробного развития и в период лактации (F1) 300 мг/кг линаглиптина (> 1000 кратное увеличении максимально рекомендованной дозы человека) приводили к задержке роста и развития потомства в исследовании. Вес потомства (F1) был низким при рождении и оставался ниже, чем в контрольной группе. Потомство (F1) также имели умеренные задержки в физическом развитии, обучении/памяти, физической активность/исследовательском поведении и в количестве жизнеспособного потомства (F2) после спаривания.

Таким образом, при доклиническом изучении препарата линаглиптин было выяснено, что линаглиптин в целом хорошо переносился здоровыми животными и животными с диабетом. Необратимая и/или неконтролируемая токсичность возникала только при очень высоких дозах, достигавших 50 кратного увеличения максимально рекомендованной дозы человека, линаглиптин не обладает генотоксическими и канцерогенными свойствами.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Так как препарат DT-LNG (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат линаглиптина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и качественному составу вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату линаглиптина Тражента®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Клинических исследований препарата DT-LNG на данный момент не проводилось.

Линаглиптин участвует в инактивации гормонов инкретинов — ГПП-1 и 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. Линаглиптин активно связывается с ферментом ДПП-4 (связь обратимая), что вызывает устойчивое повышение концентрации инкретинов и длительное сохранение их активности.

После перорального приема дозы 5 мг линаглиптин быстро всасывается с пиком концентрации в плазме крови, возникающим через 1,5–2,5 часа после введения (медиана Tmax), что свидетельствует о преобладании всасывание в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Фармакодинамические исследования, в которых изучалась связь концентрации линаглиптина в плазме с ингибированием ДПП-4 продемонстрировали, что IC50 линаглиптина составляет приблизительно 2-4 нмоль/л, IC80 составляет приблизительно 4-6 нмоль/л, а Imax может быть принято за 100% ингибирование ДПП-4. Влияние на ДПП-4 сохраняется в течение 24 часов.

Средний кажущийся объем распределения (Vss) 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 составляло 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.

Плазменные концентрации линаглиптина снижаются трехфазным образом с длительным конечным периодом полувыведения (конечный период полувыведения линаглиптина более 100 часов), что в большей степени связано со связыванием линаглиптина с ДПП-4 и не способствует кумуляции лекарственного средства.

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

Программа 3 фазы клинических исследований для линаглиптина включала изучение эффективности линаглиптина в монотерапии и в комбинации с 3 важными ПССП: метформином, сульфонилмочевиной и пиоглитазоном. Предполагалось, что эти комбинации будут клинически эффективны, учитывая потенциально взаимодополняющие механизмы действия – добавление препаратов, направленных на инсулинорезистентность и/или чрезмерное печеночное производство глюкозы (агонист PPARγ или метформин) с линаглиптином, препаратом, действие которого направлено на повышение секреции инсулина и снижение концентрации глюкагона.

Эффективность и безопасность монотерапии линаглиптином была оценена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 24 недели.

Лечение линаглиптином приводило к снижению изменения HbA1c по сравнению с исходным уровнем на -0,69% (p <0,0001) через 24 недели. У пациентов с исходным уровнем HbA1c ≥ 9,0 % снижение HbA1c составило 1,01 % (p <0,0001). Пациенты, получавшие линаглиптин достигали снижения HbA1c на ≥0,5% через 24 недели в сравнении с группой плацебо (47,1% и 19,0% соответственно; отношение шансов, ОШ = 4,2, р <0,0001). Уровень глюкозы в плазме натощак снизился на -1,3 ммоль/л (p <0,0001) при приеме линаглиптина по сравнению с плацебо. Среднее снижение глюкозы через 2 часа после приема пищи составило -3,2 ммоль/л по сравнению с исходным уровнем (p <0,0001).

В международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах изучения эффективности комбинированной терапии линаглиптина с пиоглитазоном разница в средних значениях HbA1c в группе линаглиптина по сравнению с плацебо составила -0,51% (95% доверительный интервал [ДИ] -0,71, -0,30; p <0,0001). Снижение уровня ГПН было значительно больше для группы линаглиптин плюс пиоглитазон, чем для плацебо плюс пиоглитазон; -1,8 и -1,0 ммоль/л, соответственно (95% ДИ -1,2, -0,4; p <0,0001). Пациенты, принимавшие линаглиптин плюс пиоглитазон, по сравнению с теми, кто получал плацебо плюс пиоглитазон, с большей вероятностью достигали уровня HbA1c <7,0% (42,9 против 30,5% соответственно; p = 0,0051) и снижения HbA1c ≥0,5% (75,0 против 50,8 % соответственно, p <0,0001).

В международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах линаглиптин (+метформин) показал значительное снижение по сравнению с плацебо (+метформин) средних значений по сравнению с исходным уровнем следующих показателей: HbA1c (-0,49 против 0,15%), ГПН (-0,59 против 0,58 ммоль/л) и уровня глюкозы в крови через 2 часа после приема пищи (-2,7 против 0,7 ммоль/л), р <0,0001. Добавление линаглиптина в дозе 5 мг 1 раз в сутки у пациентов с СД 2, недостаточно контролируемым метформином, приводило к значительному и клинически значимому улучшение гликемического контроля без увеличения массы тела или повышенного риска гипогликемии.

В многоцентровом 24-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах с участием 1058 пациентов, сравнивающем лечение линаглиптином (5 мг один раз в сутки) и плацебо при добавлении к комбинации метформин плюс сульфонилмочевина, на 24-й неделе среднее изменение HbA(1c) по сравнению с исходным уровнем составило -7 ммоль/моль (-0,62%) [95% ДИ от -8 до -6 ммоль/моль (от -0,73 до -0,50%).; р <0,0001]. Больше участников с исходным уровнем HbA(1c) ≥ 53 ммоль/моль (≥ 7,0%) достигли уровня HbA(1c) <53 ммоль/моль (<7,0%) при применении линаглиптина по сравнению с плацебо (29,2% против 8,1%, p <0,0001). ГПН снижалась при приеме линаглиптина по сравнению с плацебо (-0,7 ммоль/л, 95% ДИ от -1,0 до -0,4; р<0,0001). У пациентов с СД2 добавление линаглиптина к метформину, назначаемому в комбинации с сульфонилмочевиной, значительно улучшало гликемический контроль.

В анализ безопасности включены исследования, которые проводились у пациентов с СД2. Все исследования у пациентов с сахарным диабетом 2 типа включали в общей сложности 6198 пациентов. Из них 4687 пациентов получали линаглиптин (в любой дозе), а 4040 пациентов получали линаглиптин в дозе 5 мг один раз в день. Из пациентов, получавших линаглиптин в дозе 5 мг, 3430 пациентов подвергались воздействию в течение 6 месяцев или дольше, 2390 пациентов в течение 12 месяцев или дольше и 536 пациентов в течение 18 месяцев или дольше.

Общий процент пациентов с нежелательными явлениями был сопоставим между видами лечения (плацебо 53,8% по сравнению с линаглиптином 55,0%). Доля пациентов с нежелательными явлениями легкой (36,8% против 37,6% в группе плацебо и линаглиптина соответственно), средней тяжести (15,6% против 15,6%) или тяжелой (1,4% против 1,8%) интенсивности были одинаковыми. Нежелательные явления, связанные с лекарственным препаратом, были немного более частыми в группе линаглиптина, чем в группе плацебо (10,4% против 8,5%). Самое частое связанное с линаглиптином нежелательное явление была гипогликемия с более высокой частотой в группе линаглиптина (2,4% против 5,0% в группе плацебо и линаглиптина соответственно, возникающая преимущественно на фоне приема метформина), и гипергликемия с более высокой частотой в группе плацебо. группа (1,5% против 0,5%).

Частота преждевременного прекращения приема исследуемого препарата была выше в группе плацебо, чем в группе линаглиптина (3,6% против 2,3%). Разница была в основном связана с более высокой частотой гипергликемии (0,9% против 0,2%) и повышением уровня глюкозы в крови (0,4% против 0,1%) в группе плацебо. Как и ожидалось, гипергликемия возникала с большей частотой в группе плацебо/фон, чем в группе линаглиптина (10,6% против 5,0%). И наоборот, гипогликемия реже встречалась в группе плацебо (4,1%), чем в группе линаглиптина (7,6%).

Частота серьезных нежелательных явлений была низкой в обеих группах лечения (2,5% против 2,7%). Было 2 серьезных нежелательных явления со смертельным исходом в группе линаглиптина и ни одного в группе плацебо. Частота преждевременного прекращения приема исследуемого препарата была выше в группе плацебо, чем в группе линаглиптина (3,6% против 2,3%). Разница была в основном связана с более высокой частотой гипергликемии (0,9% против 0,2%) и повышением уровня глюкозы в крови (0,4% против 0,1%) в группе плацебо.

В целом на уровне системно-органных классов между группами лечения были лишь небольшие различия. Как и ожидалось, гипергликемия возникала с большей частотой в группе плацебо/фон, чем в группе линаглиптина (10,6% против 5,0%). И наоборот, гипогликемия реже встречалась в группе плацебо (4,1%), чем в группе линаглиптина (7,6%).

В исследованиях на постмаркетинговом этапе был выявлен ряд НЯ, которые не были обнаружены во время исследований 2/3 фазы. Поскольку эти НЯ получены из баз данных о репортировании побочных эффектов лекарственных препаратов, оценить реальную частоту их возникновения и определить причинно-следственную связь невозможно. Сообщалось о следующих побочных реакциях:

* Инфекционные и паразитарные заболевания – назофарингит.
* Нарушения со стороны иммунной системы – гиперчувствительность (например, гиперреактивность бронхов.
* Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения кашель.
* Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – панкреатит.
* Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей – ангионевротический отек, крапивница, сыпь, буллезный пемфигоид.
* Лабораторные и инструментальные данные – повышение активности амилазы в плазме крови, повышение активности липазы в плазме крови.

Поскольку об этих реакциях сообщается добровольно из популяции неопределенного размера, не всегда можно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с приемом лекарственного препарата.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата DT-LNG, как и оригинального препарата Тражента®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований применения линаглиптина.

Нежелательные явления перечислены ниже (Таблица 5-1) по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000- <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных).

**Таблица 5-1.** Частота нежелательных явлений, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях линаглиптина и при пострегистрационном наблюдении

| **Системно-органный класс (нежелательные реакции)** | **Частота встречаемости** |
| --- | --- |
| *Инфекционные и паразитарные заболевания* | |
| Назофарингит | Нечасто |
| *Нарушения со стороны иммунной системы* | |
| Гиперчувствительность (например, гиперреактивность бронхов) | Нечасто |
| *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* | |
| Гипогликемия1 | Очень часто |
| *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* | |
| Кашель | Нечасто |
| *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* | |
| Панкреатит | Редкоa |
| Запор2 | Нечасто |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | |
| Ангионевротический отек \* |  |
| Крапивница\* | Редко |
| Сыпь\* | Нечасто |
| Буллезный пемфигоид | Редкоa |
| *Лабораторные и инструментальные данные* | |
| Повышение активности амилазы в плазме крови | Нечасто |
| Повышение активности липазы в плазме крови\*\* | Часто |
| **Примечание:**  \* на основании пострегистрационного наблюдения  \*\* на основании данных о превышении нормы липазы более чем в три раза, полученных в клинических исследованиях  a на основании данных, полученных в клиническом исследовании CARMELINA  **1** наблюдавшиеся при применении в комбинации с метформином и производным сульфонилмочевины  2 НР, наблюдавшиеся при применении в комбинации с инсулином | |

Случаи прекращения участия в КИ здоровыми добровольцами по причине развития НЯ при приеме линаглиптина крайне немногочисленны. В частности, в исследовании биоэквивалентности линаглиптина в дозировке 5 мг один доброволец из 30 субъектов включенных в исследование выбыл по причине развития диареи в периоде 2. [[1]](#footnote-1) Частота прекращения участия в КИ пациентами по причине развития нежелательных явлений в среднем составляла до 3,6%.

В исследовании по протоколу № CA101059165 каждый доброволец получит по 2 приема линаглиптина в разовой дозе 5 мг. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 42 дня. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности линаглиптина и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

В настоящем исследовании предусмотрено включение здоровых добровольцев как мужского, так и женского пола. Допустимость включения как мужчин, так и женщин подтверждается результатами ранее проводившихся исследований фармакокинетики и биоэквивалентности с участием здоровых добровольцев[[2]](#footnote-2),[[3]](#footnote-3). С целью обеспечения максимальной безопасности применения линаглиптина у добровольцев женского пола, в рамках настоящего исследования будут учтены критерии, являющиеся противопоказаниями к назначению линаглиптина у женщин, в частности лактация и беременность. Для предотвращения приема линаглиптина беременными женщинами, в исследовании предусмотрено проведение теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом на скрининге и перед каждым приемом линаглиптина.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с линаглиптином, в исследовании будет запрещен.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. 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.

### 5.3.2. 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.

### 5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

Применение линаглиптина во время беременности противопоказано.

**Грудное вскармливание**

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.

### 5.3.4. 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 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.

**Применение у особых групп 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.

*Пожилые пациенты*

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*

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

### 5.3.5. Побочное действие

**Обзор профиля безопасности**

В объединенном анализе плацебо-контролируемьгх 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.

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 5-2. (НР классифицировались по органам и системам и в соответствии с предпочитающимися в MedDRA терминами) с указанием их абсолютной частоты.

Побочные действия перечислены в зависимости от системно-органного класса и частоты. В рамках каждой категории частоты побочные эффекты представлены в порядке снижения серьёзности. Частоты возникновения побочных эффектов определены как очень (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000- <1/1000); очень редко (<1/10000).

**Таблица 5-2.** 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 (нежелательные реакции)** | **Частота встречаемости** |
| --- | --- |
| *Инфекционные и паразитарные заболевания* | |
| Назофарингит | Нечасто |
| *Нарушения со стороны иммунной системы* | |
| Гиперчувствительность (например, гиперреактивность бронхов) | Нечасто |
| *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* | |
| Гипогликемия1 | Очень часто |
| *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* | |
| Кашель | Нечасто |
| *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* | |
| Панкреатит | Редкоa |
| Запор2 | Нечасто |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | |
| Ангионевротический отек \* |  |
| Крапивница\* | Редко |
| Сыпь\* | Нечасто |
| Буллезный пемфигоид | Редкоa |
| *Лабораторные и инструментальные данные* | |
| Повышение активности амилазы в плазме крови | Нечасто |
| Повышение активности липазы в плазме крови\*\* | Часто |
| **Примечание:**  \* на основании пострегистрационного наблюдения  \*\* на основании данных о превышении нормы липазы более чем в три раза, полученных в клинических исследованиях  a на основании данных, полученных в клиническом исследовании CARMELINA  **1** наблюдавшиеся при применении в комбинации с метформином и производным сульфонилмочевины  2 НР, наблюдавшиеся при применении в комбинации с инсулином | |

### 5.3.6. 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.

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

**Оценка лекарственных взаимодействий *in vitro***

Линаглиптин является слабым конкурентным ингибитором изофермента CYP3А4. 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 CYP3А4, CYP2С9, CYP2С8, 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 многократного приема линаглиптина внутрь (по 5 мг). Однако отмечалось клинически незначительное снижение значений AUC и Сmax глибенкламида на 14%. Поскольку глибенкламид метаболизируется в основном CYP2С9, эти данные также подтверждают вывод о том, что линаглиптин не является ингибитором CYP2С9. Не ожидается клинически существенных взаимодействий и с другими производными сульфонилмочевины (например, глипизидом и глимепиридом), которые, как и глибенкламид, в основном метаболизируются с участием CYP2С9.

*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 CYP2С8 и CYP3А4, 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 CYP2С8, и подтверждает заключение об отсутствии существенного ингибирующего влияния линаглиптина *in vivo* на CYP3А4.

*Ритонавир*

Совместное применение линаглиптина (однократная доза 5 мг внутрь) и ритонавира (многократный прием дозы 200 мг внутрь), активного ингибитора P-gp и изофермента CYP3А4, увеличивало значения AUC и Сmax, линаглиптина примерно в 2 раза и в 3 раза соответственно. Однако эти изменения фармакокинетики линаглиптина не считались значимыми. Поэтому клинически существенного взаимодействия с другими c ингибиторами P-gp и CYP3А4 не ожидается, и изменения дозы не требуется.

*Рифампицин*

Многократное совместное применение линаглиптина и рифампицина, активного индуктора P-gp и изофермента CYP3А4, приводило к снижению значений AUC и Сmax 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-gp, 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-gp.

*Варфарин*

Линаглиптин, применявшийся многократно в дозе 5 мг в день, не изменял фармакокинетику варфарина, являющегося субстратом для CYP2С9, что свидетельствует об отсутствии у линаглиптина способности ингибировать CYP2С9.

*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 CYP3А4. 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 Сmax — на 10 %. Таким образом, линаглиптин является слабым ингибитором метаболизма, опосредуемого CYP3А4. Изменение дозы при одновременном приеме с препаратами, которые метаболизируются с участием CYP3А4, считается нецелесообразным.

*Пероральные контрацептивные препараты*

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

### 5.3.8. Особые указания

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

**Гипогликеми**я

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.

**Нарушение функции почек**

Линаглиптин в комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими препаратами применялся у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени. Линаглиптин обеспечивал значительное снижение концентрации НЬА1с и концентрации глюкозы плазмы натощак.

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 НЬА1с (на 0,64 % по сравнению с плацебо; исходное значение НЬА1с составляло около 7,8 %). Применение линаглиптина также приводило к существенному уменьшению концентрации глюкозы плазмы натощак. 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 повышению кардиоваскулярного риска. В исследовании CARMELINA, большом плацебо-контролируемом исследовании сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском первичная конечная точка (комбинация частоты возникновения или времени, проходившего до первого возникновения кардиоваскулярной 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.

### 5.3.9 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/

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД 2 — нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее. СД 2 чаще развивается у лиц старше 40 лет с избыточной массой тела или ожирением (особенно абдоминальным его типом), но может развиваться и в более молодом возрасте, и у лиц с нормальной массой тела.

Линаглиптин является перорально активным низкомолекулярным ингибитором ДПП-4, который был впервые зарегистрирован в США, Европе, Японии и других странах в 2011 году для улучшения гликемического контроля у взрослых с сахарным диабетом 2 типа. В РФ препарат зарегистрирован в 2012 году. Линаглиптин является первым и пока единственным ингибитором ДПП-4 и пероральным сахароснижающим препаратом в целом, одобренным в виде однократной дозы для приема один раз в сутки (5 мг). По сравнению с другими доступными ингибиторами ДПП-4, линаглиптин имеет уникальный фармакокинетический/фармакодинамический профиль, который характеризуется нелинейной фармакокинетикой, опосредованной мишенью, зависимым от концентрации связыванием с белками, минимальным почечным клиренсом и отсутствием необходимости в коррекции дозы из-за какого-либо внутреннего или внешнего фактора.

Клинические рекомендации по лечению СД 2 типа в последней редакции рекомендуют раннее назначение ДПП-4, в том числе линаглиптина у пациентов в дебюте СД 2 типа без АССЗ, ХСН и ХБП в составе комбинированной терапии. Комбинированная терапия может иметь преимущества в отношении долгосрочного удержания гликемического контроля даже при незначительном превышении целевого уровня HbA1c.

Для изучения линаглиптина было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства линаглиптина.

При доклиническом изучении препарата линаглиптин было выяснено, что линаглиптин в целом хорошо переносится здоровыми животными и животными с диабетом. Необратимая и/или неконтролируемая токсичность возникала только при очень высоких дозах, достигавших 50 кратного увеличения максимально рекомендованной дозы человека, линаглиптин не обладает генотоксическими и канцерогенными свойствами.

Программа 3 фазы клинических исследований линаглиптина включала исследование эффективности линаглиптина в монотерапии и в комбинации с 3 важными ПССП: метформином, сульфонилмочевиной и пиоглитазоном. Предполагалось, что эти комбинации будут клинически эффективны, учитывая потенциально взаимодополняющие механизмы действия – добавление препаратов, направленных на инсулинорезистентность и/или чрезмерное печеночное производство глюкозы (агонист PPARγ или метформин) с линаглиптином, препаратом, действие которого направлено на повышение секреции инсулина и снижение концентрации глюкагона.

Эффективность и безопасность монотерапии линаглиптином была оценена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 24 недели.

Было показано, что лечение линаглиптином привело к снижению изменению HbA1c по сравнению с исходным уровнем на -0,69% (p <0,0001) через 24 недели. У пациентов с исходным уровнем HbA1c ≥ 9,0 % снижение HbA1c составило 1,01 % (p <0,0001).

Проведено международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах изучения эффективности комбинированной терапии линаглиптином с пиоглитазоном. Установлено, что разница в средних значениях HbA1c в группе линаглиптина по сравнению с плацебо составила -0,51% (95% доверительный интервал [ДИ] -0,71, -0,30; p <0,0001). Снижение уровня ГПН было значительно больше для группы линаглиптин плюс пиоглитазон, чем для плацебо плюс пиоглитазон; -1,8 и -1,0 ммоль/л соответственно (95% ДИ -1,2, -0,4; p <0,0001).

Проведено международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах изучения эффективности комбинированной терапии линаглиптина с метформином. Линаглиптин показал значительное снижение по сравнению с плацебо средних значений по сравнению с исходным уровнем для следующих показателей: HbA1c (-0,49 против 0,15%), ГПН (-0,59 против 0,58 ммоль/л) и уровня глюкозы в крови через 2 часа после приема пищи (-2,7 против 0,7 ммоль/л), р <0,0001. Добавление линаглиптина в дозе 5 мг 1 раз в сутки у пациентов с СД 2, недостаточно контролируемым метформином, приводило к значительному и клинически значимому улучшение гликемического контроля без увеличения веса или повышенного риска гипогликемии.

Проведено многоцентровое 24-недельное рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах с участием 1058 пациентов, сравнивающее лечение линаглиптином (5 мг один раз в сутки) и плацебо при добавлении к комбинации метформин плюс сульфонилмочевина. На 24-й неделе среднее изменение HbA(1c) по сравнению с исходным уровнем составило -7 ммоль/моль (-0,62%) [95% ДИ от -8 до -6 ммоль/моль (от -0,73 до -0,50%); р <0,0001]. Больше участников с исходным уровнем HbA(1c) ≥ 53 ммоль/моль (≥ 7,0%) достигли уровня HbA(1c) <53 ммоль/моль (<7,0%) при применении линаглиптина по сравнению с плацебо (29,2% против 8,1%, p <0,0001). ГПН снижалась при приеме линаглиптина по сравнению с плацебо (-0,7 ммоль/л, 95% ДИ от -1,0 до -0,4; p <0,0001). У пациентов с СД2 добавление линаглиптина к метформину, назначаемому в комбинации с сульфонилмочевиной, значительно улучшало гликемический контроль. Линаглиптин может быть возможным вариантом лечения для лиц с неадекватным гликемическим контролем при применении комбинированной терапии метформином и производным сульфонилмочевины.

В анализ безопасности включены исследования, которые проводились у пациентов с СД 2. Все исследования у пациентов с сахарным диабетом 2 типа включали в общей сложности 6198 пациентов. Из них 4687 пациентов получали линаглиптин (в любой дозе), а 4040 пациентов получали линаглиптин в дозе 5 мг один раз в день. Из пациентов, получавших линаглиптин в дозе 5 мг, 3430 пациентов подвергались воздействию в течение 6 месяцев или дольше, 2390 пациентов в течение 12 месяцев или дольше и 536 пациентов в течение 18 месяцев или дольше.

Общий процент пациентов с нежелательными явлениями был сопоставим между видами лечения (плацебо 53,8% по сравнению с линаглиптином 55,0%). Доля пациентов с нежелательными явлениями легкой (36,8% против 37,6% в группе плацебо и линаглиптина соответственно), средней тяжести (15,6% против 15,6%) или тяжелой (1,4% против 1,8%) интенсивности были одинаковыми. Нежелательные явления, связанные с лекарственным препаратом, были немного более частыми в группе линаглиптина, чем в группе плацебо (10,4% против 8,5%). Самое частое связанное с линаглиптином нежелательное явление была гипогликемия с более высокой частотой в группе линаглиптина (2,4% против 5,0% в группе плацебо и линаглиптина соответственно, возникающая преимущественно на фоне приема метформина), и гипергликемия с более высокой частотой в группе плацебо. группа (1,5% против 0,5%).

Частота преждевременного прекращения приема исследуемого препарата была выше в группе плацебо, чем в группе линаглиптина (3,6% против 2,3%). Разница была в основном связана с более высокой частотой гипергликемии (0,9% против 0,2%) и повышением уровня глюкозы в крови (0,4% против 0,1%) в группе плацебо. Как и ожидалось, гипергликемия возникала с большей частотой в группе плацебо/фон, чем в группе линаглиптина (10,6% против 5,0%). И наоборот, гипогликемия реже встречалась в группе плацебо (4,1%), чем в группе линаглиптина (7,6%).

Частота серьезных нежелательных явлений была низкой в обеих группах лечения (2,5% против 2,7%). Было 2 серьезных нежелательных явления со смертельным исходом в группе линаглиптина и ни одного в группе плацебо.

В целом, инфекции и инвазии были наиболее частыми побочными эффектами. Нарушения опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани; респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства, а также сосудистые расстройства встречались с большей частотой в группе линаглиптина, однако разница никогда не превышала 2%. Кроме того, в группе линаглиптина также наблюдались более высокие частоты заболеваний кожи и подкожной клетчатки (2,6% против 4,0%).

Одним из основных преимуществ применения линаглиптина перед другими гипогликемическими препаратами является его безопасное использование у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, возможность сочетать с другими гипогликемическими препаратами.

DT-LNG, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат по отношению к референтному препарату линаглиптина – Тражента®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и по качественному составу вспомогательных веществ, дозировке и форме выпуска препарату Тражента®, а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.

1. CBG MEB. Public Assessment Report. Scientific discussion. Linagliptin 5 mg film-coated tablets (linagliptin).June 8 2021. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/pars/h125696.pdf [↑](#footnote-ref-1)
2. Friedrich C, Jungnik A, Retlich S, Ring A, Meinicke T. Bioequivalence of Linagliptin 5 mg once daily and 2.5 mg twice daily: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in an open-label Crossover Trial. *Drug Research*. 2013;64(05):269-275. doi:10.1055/s-0033-1357144 [↑](#footnote-ref-2)
3. Graefe-Mody, U., Retlich, S. & Friedrich, C. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Linagliptin. *Clin Pharmacokinet* 51, 411–427 (2012). https://doi.org/10.2165/11630900-000000000-00000 [↑](#footnote-ref-3)