155x220 front

155x220 back

Линовелл 1

Линаглиптин 2,5 мг и Метформина Гидрохлорид 500 мг

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Тарговое название: Линовелл 1
Международное непатентованное название: Линаглиптин + Метформина гидрохлорид.
Лекарственная форма: Таблетка
Состав: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
Линаглиптин 2,5 мг,
Метформина гидрохлорид USP 500 мг
Фармакотерапевтическая группа:
Гипогликемическое средство для перорального применения комбинированное (дипептидилептидазы-4 ингибитор+бигуанид).
КодАТХ:А108011
Фармакологическое действие:
Фармакодинамика:
Препарат Линовелл представляет собой комбинацию двух гипогликемических препаратов с взаимодополняющим (комплементарным) механизмом действия, предназначенную для улучшения контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа): линаглиптина - ингибитора фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и метформина - представителя класса бигуанидов. Комбинация этих компонентов позволяет более эффективно контролировать концентрацию глюкозы крови у пациентов с СД 2 типа в течение 24 часов. Безопасность и эффективность отдельных компонентов препарата Линовелл, а также одновременное их применение были изучены ранее в клинических исследованиях, где установлен дополнительный положительный эффект добавления линаглиптина к терапии метформином у пациентов с неадекватно контролируемым СД 2 типа.
Линаглиптин является ингибитором фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), который участвует в инактивации гормонов инкретинов - глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Эти гормоны быстро разрушаются ферментам дипептидилпептидазай-4 (ДПП-4). Оба эти инкретина участвуют в поддержании концентрации глюкозы на физиологическом уровне. Базальная концентрация ГПП-1 и ГИП в течение суток низкая, она быстро повышается 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 вязывается с ферментом ДПП-4 (связь обратимая), что вызывает устойчивое повышение концентрации инкретинов и длительное сохранение их активности. Линаглилтин увеличивает глюкозозависимую секрецию инсулина и снижает секрецию глюкагона, что приводит к нормализации концентрации глюкозы крови. Линаглиптин избирательно связывается с ферментом ДПП-4 и обладает in vitro в 10000 раз большей селективностью по отношению к ДПП-4 по сравнению с ферментами ДПП-8 или ДПП-9.
Метформин является бигуанидом и обладает гипогликемическим эффектом, снижая базальную и постпрандиальную концентрацию глюкозы в плазме. Метформин не стимулирует секрецию инсулина и поэтому его прием не приводит к гипогликемии.
Метформину свойственны три механизма действия:
-снижение синтеза глюкозы в печени путем ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
-повышение чувствительности периферических рецепторов к инсулину и утилизации глюкозы клетками;
-замедление всасывания глюкозы в кишечнике.
Метформин стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтетазу.
Метформин увеличивает транспортную емкость всех типов известных в настоящее время мембранных переносчиков глюкозы.
Метформин оказывает благоприятное влияние на метаболизм липидов: уменьшает концентрацию общего холестерина, холестерина в составе ЛПНП и триглицеридов.
Совместное применение линаглиптина и метформина:
Применение линаглиптина совмесно с метформином приводило к значимому снижению гликированного гемоглобина (HbA1c) (на 0,64 % по сравнению с плацебо; исходное значение HbA1c составляло около 8 %). Примение линаглиптина совместно с метфрмином также приводило к существенному снижению концентрации глюкозы в плазме натощак(ГПН).
Совместное применение линаглиптина, метформина и производных сульфонилмочевины:
Применение линаглиптина совместно с метформином и производными сульфонилмочевины приводило к значимому снижению HbA1c (на 0,62 % по сравнению с плацебо; исходное значение HbA1c составляло около 8,14 %). Применение линаглиптина совместно с метформином и производными сульфонилмочевины также приводило к существенному снижению концентрации глюкозы в плазме натощак (ГПН).
Совместное применение линаглиптина, метформина и инсулина:
Применение линаглиптина совместно с метформином и инсулином приводило к значимому снижению HbA1c (на 0,68 % по сравнению с ппацебо; исходное значение HbA1c с составляло около 8,28 %).
Совместное применение линаглиптина с метформином в сравнении с глимепиридом:
Применение линаглиптина с метформином приводило к сопоставимому, по сравнению с применением глимепирида с метформином, снижению HbA1c. Частота развития гипогликемии в группе, принимающей линаглиптин, была значительно ниже, чем в группе, принимающей глимепирид (7,5 % и 36,1 %, соответственно).
Фармакокинетика:
Исследования биоэквивалентности, проводившиеся у здоровых добровольцев, показали, что препарат Линовелл биоэк-вивалентен отдельно применяемым линаглиптину и метформину.
Применение препарата Линовелл в дозе 2,5 мг + 500 мг вместе с пищей не приводило к изменению фармакокинетических показателей линаглиптина. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) метформина не изменялась, однако средняя максимальная концентрация (Cmax) метформина в случае применения препарата с пищей снижалась на 18 %. 8 случае применения препарата вместе с пищей наблюдалось увеличение времени достижения Cmax метформина в сыворотке крови на 2 часа. Клиническая значимость этих изменений маловероятна. Ниже приведены данные, отражающие фармакокине-тические свойства отдельных активных компонентов препарата Линовелл.
Линаглиптин.
Линаглиптин после приема внутрь в дозе 2,5 мг у здоровых добровольцев быстро всасывался, Cmax в плазме достигалась через 1,5 часа.
Концентрация линаглиптина в плазме снижалась, как минимум, в две фазы, терминальный период полувыведения препарата длитепьный (более 100 часов). Период полувыведения, определявшийсе после многократного приема внутрь линаглиптина в дозе 2,5 мг, составлял приблизительно 12 часов. В случае приема линаглиптина в дозе 2,5 мг один раз в день равновесная концентрация в плазме достигалась после третьей дозы. После приема линаглиптина в дозе 2,5 мг значение AUC в период равновесной плазменной концентрации увеличивалось по сравнению со значением AUC после приема первой дозы, примерно, на 33 %. Межиндивидуальные и внутрииндивидуалные коэффициенты вариации для AUC линаглиптина - небольшие (соответственно 12,6 % и 28,5 %).
С увеличением дозы линаглиптина значение AUC в плазме увеличивалось в менее пропорциональной степени. Фармакакинетика линаглиптина у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в основном, сходна.
Всасывание: Абсолютная биодоступность линаглиптина составляет около 30%. Прием линаглиптина вместе с пищей, содержащей большое количество жиров, не приводит к клинически значимому влиянию на фармакокинетику препарата.
Распределение: Средний объем распределения после однократного внутривенного введения линаглиптина в дозе 2,5 мг у здоровых добровольцев составлял около 1110 л, что указывает на широкое распределение препарата в тканях. Связывание линаглиптина с белками плазмы зависит от концентрации препарата. При концентрации 1 нмоль/л, связывание составляет около 99 %, а при увеличении концентрации линаглиптина до ≥ 30 нмоль/л связывание уменьшается до 75-89 %, что отражает насыщение связи препарата с ДПП-4 по мере увеличения концентрации линаглиптина. При высокой концентрации линаглиптина, когда связывание с ДПП-4 достигает максимума, 70 - 80 % линаглиптина связывается с другими белками плазмы, а 20 - 30 % препарата находится в свободном состоянии.
Метаболизм.
Идентифицираван один основной метаболит линаглиптина. Этот метаболит не обладает фармакологической активностью и не влияет на ингибирующую активность линаглиптина в отношении ДПП-4.
Выведение.
После применения меченного изотопом пинагпитина [114С] внутрь, у здоровых добровольцев в течение 4 дней выводилось около 85 % дозы, через кишечник выводилось, примерно, 80 %, а почками -5 %. Почечный клиренс составлял примерно 70 мл/мин.
Фармакокинетика у особых популяций пациентов.
Нарушение функции почек.
В период равновесной плазменной концеюрации у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести и у здоровых добровольцев воздействие линаглиптина было сходным. У пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степеней тяжести отмечалось умеренное по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (примерно, в 1,7 раз и 1,4 раза, соответственна) увеличение воздействия линаглиптина. В ходе гемодиализа и перитонеального диализа не ожидается клинически значимого выведения линагпиптина. У пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы линаглиптина не требуется.
Нарушение функции печени.
У пациентов с печеночной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степеней тяжести (согласна классификации Чайлд-Пью) значения AUC и Cmax линагпиптина были сходны со значениями AUC и Cmax у пациентов с нормальной функцией печени. Коррекция дозы линаглиптина у пациентов с печеночной недостаточноестью не требуется.
Метформин.
Всасывание. Среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови после приема пищи (TCmax) метформина (1214 нг/мл) после однократного приема внутрь метформина с пролонгированным высвобождением 500 мг составляет 5 часов (в диапазоне 4-10 часов).
В равновесном состоянии, идентичном равновесному состоянию метфармина с обычным высвобождением, максимальная концентрация (Cтах) и площадь под кривой «Концентрация-время» (AUC) увеличиваются непропорционально принимаемой дозе. Внутрииндивидуальная вариабельность Cтах и AUC после приема метформина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением аналогична наблюдаемой после приема метфармина в форме таблеток с обычным высвобождением.
При приеме метформина в форме таблеток пролонгированного действия в дозе 500 мг после приема пищи AUC увеличивается на 77% (Cmax увеличивается на 26% и TCmax увеличиеается примерно на 1 час).
Всасывание метформина из таблеток с пролонгированным высвобождением не изменяется в зависимости от состава принимаемой пищи. *Распределение.*
Связывание метформина с белками плазмы незначительно. Средний объем распределения (Vd) варьируе, о, 63 до 276 л.
Метаболизм.
Метформин подвергаеся метаболизму в очень слабой степени. Метформин выводится почками в неизмененнам виде. У человека метаболиты препарата не идентифицированы.
Выведение.
Почечный клиренс метформина превышает 400 мл/мин, что указывает на выведение препарата путем активной канальцевой секреции. После приема препарата внутрь период полувыведения составляет примерна 6,5 часов.
В случае нарушения функции пачек почечный клиренс препарата уменьшается пропорционально клиренсу креатинина, поэтому период полувыведения удлиняется, что приводит к увеличению концентрации метфорина в плазме.
Показания к применению:
• Препарат Линовелл показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа в качестве дополнения к диете и физическим упражнениям с целью улучшения гликемичесхого контроля в тех случаях, когда целесообразно одновременное применение линаглиптина и метформина: у пациентов, лечение которых одним метформином недостаточно эффективно, или у пациентов, которые уже получают с хорошим эффектом комбинацию линаглиптина и метформина в виде отдельных препарагов.
• Препарат Линовелл мажет назначаться в комбинации с препаратами сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия) в дополнение к диете и физическим упражнениям пациентам, у которых применение метфармина и производных сульфонилмочевины в максимальных переносимых дозах недостаточно эффективно.
• Препарат Линовелл может назначаться в комбинации с инсулином (тройная комбинированая терапия) в дополнение к диете и физическим упражнениям пациентам, у которых применение метформина и инсулина не обеспечивает адекватного гликемическога контроля.
Противопоказания:
• гиперчувствительност к любому компоненту препарата;
• сахарный диабет 1 типа;
• диабетический кетоацидоз;
• диабетическая прекома:
• почечная недостаточность или нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин);
• острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек:
дегидратация (при диарее, рвоте), тяжелые инфекционные забапевания, шок;
• клиничеаи выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда);
• печеночная недостаточность, нарушение функции печени;
• острая алкогольная иноксикация:
• хронический алкоголизм;
• детский возраст до 18 лет (из-за недостаточности данных по эффективности и безопасности);
• беременность и период груднаго вскармливания (из-за недостаточности данных па эффективности и безопасности);
• обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии;
• применение в течение менее 48 часов до и в течение 48 часов после проведения радиоизотопных или рентгенологических: исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества:
• лактоацидоз (в том числе в анамнезе);
• соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).
С осторожностью: при панкреатите в анамнезе; у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза.
Беременность и период лактации:
Клинических исследований препарата Линовелл у беременных женщин не проводилось. Доклинические исследования не выявили тератогенного действия. Применение препарата Линовелл противопоказано для лечения сахарного диабета во время планирования беременности и в период беременности. В течение беременности необходимо применение инсулина, который позволяет поддерживать концентрацию глюкозы в крови на близком к норме уровне, тем самым снижая риск развития у плода нарушений, обусловленных повышенным содержанием глюкозы.
Метформин проникает в грудное молоко. Неизвестно, проникает ли линаглиптин в грудное молоко. Применение препарата Линовелл противопоказано в период грудного вскармливания.
Способ применения и дозы:
Препарат Линовелл применяют внутрь. Таблетки Линовелл следует проглатывать целиком. Таблетки нельзя делить, измельчать или жевать перед проглатыванием.
Рекомендуемая доза составляет 2,5 мг+ 500 мг один раз в день.
Дозу необходимо подбирать индивидуально на основе текущего режима лечения пациента, его эффективности и переносимости. Максимальная рекомендуемая суточная доза препарата Линовелл составляет 5 мг линаглиптина и 1000 мг метформина.
Препарат Линовелл следует принимать во время еды с целью уменьшения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, вызываемых метформином.
У пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии максимальной переносимой дозой метформина, препарат Линовелл обычно рекомендуется применять таким образом, чтобы суточная доза линаглиптина составляла 2,5 мг, а доза метформина оставалась без изменения.
Для пациентов, ранее получавших комбинированную терапию линаглиптином и метформшюм в виде монопрепаратов, прелрат Линовелл рекомендуется применять таким образом, чтобы дозы линагпиптина и метформина оставались без изменения. Для пациентов, не достигших адекватного гликеиического контроля на фоне двойной комбинорованной терапии с применением максимально переносимых доз метформина и производного сульфонилмочевины, препарат Линовелл обычно рекомендуется применять таким образам, чтобы суточная доза линаглиптина составляла 2,5 мг, а доза метформина оставалась без изменения. При применении препарата Линовелл в комбинации с производным сульфонилмочевины, для уменьшения риска гипогликемии мажет потребоваться более низкая доза производного сульфонилмачевины.
У пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на фоне двойной комбинированной терапии с применением инсулина и максимально переносимой дозы метформина, препарат Линовелл обычно рекомендуется применять таким образам, чтобы суточная доза линаглиптина составляла 2,5 мг, а доза метформина оставалась без изменения. При применении препарата Линовелл в комбинации с инсулином, для уменьшения риска гипогликемии мажет потребоваться более низкая доза инсулина.
Нарушения функции почек.
Применение препарата Линовелл (в саязи с наличием в его составе метфармина) противолоказано у пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 60 мл/мин).
Нарушения функции печени.
Применение препарата Линовелл (в связи с наличием в его составе метформина) противопоказано у пациентов с печеночной недостаточностью. *Пожилой возраст.*
Поскольку метформин выводится почками, а пожилым пациентам свойственна тенденция к снижению функции почек, у пациентов пожилого возраста,

принимающих препарат Линовелл, необходимо регулярно контролировать функцию почек.
Применение при пропуске дозы.
Если пропущена доза препарата, она должна приниматься сразу после того, как пациент вспомнит об этом, Не следует одновременно принимать двойную дозу
Коррекции дозы линаглиптина в зависимости от индекса массы тела, пола, возраста и расы не требуется.
Побочные действия:
Общая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших комбинацию линаглиптина и метформина или плацебо в клинических исследованиях была сходной.
Нежелательные реакции, сообщавшиеся у пациентов, которые получали комбинацию линаглиптина и метформина (объединенный анализ плацебо-контролируемых исследований).
Нарушения со стороны иммунной системы: гиперчувствительность*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель*.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: снижение аппетита**, диарея**, тошнота**, рвота**; панкреатит*.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд**.
Инфекционные и паразитарные заболевания: назофарингит*.
*побочные эффекты, зафиксированные также при монотерапии линагпиптином.
**побочные эффекты, зафиксированные также при монотерапии метформином
Дополнительные нежелательные реакции, сообщавшиеся у пациентов. которые получали трехкомпонентную терапию линаглиптином, метформином и производными сульфонилмочевины:
Гипогликемия. Ни один эпизод гипогликемии не был классифицирован как тяжелый.
Дополнительные нежелательные реакции, сообщавшиеся у пациентов, которые получали трехкомпонентную ,терапию линаглиптином, метформином и инсулином:
Гипогликемия. Однако частота развития гипогликемии была сопоставима с группой, где применялась комбинированная терапия плацебо, метформином, инсулином.
Нежелательные реакции, о которых сообщалось у пациентов, получавших монотерапию метформином:
Нарушения со стороны нервной системы:нарушения вкусовых ощущений.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, изменения функциональных проб печени.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: эритема, крапивница.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания: лактоацидоз. Длительное лечение метформином сопровождалось снижением всасывания витамина B12, которое в очень редких случаях могло приводить к клинически значимому дефициту витамина B12, например, к мегалобластной анемии.
Нежелательные реакции, о которых сообщалось у пациентов, получавших комбинированную терапию линаглиптином (в дозе 2,5 мг в день) и инсулином:
Инфекционные и паразитарные заболевания: назофарингит.
Нарушения со стороны иммунной системы: гиперчувствительность.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит, запор.
Постмаркетинговый опыт применения:
Нарушения со стороны иммунной системы: ангионевротический отек, крапивница
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь.
Передозировка:
Симптомы:
Во время контролируемых клинических исследований, проводившихся у здоровых добровольцев, однократные дозы линаглиптина, достигавшие 600 мг (что эквивалентно 120-кратной рекомендуемой дозе), переносились хорошо.
Опыта применения препарата в дозах, превышающих 600 мг, у человека не имеется. При применении метформина в дозах, достигавших 85 г, гипогликемия не наблюдалась, отмечались случаи лактоацидоза. Значительная передозировка метформином может привести к лактоацидозу. *Терапия:*
В случае передозировки применяются обычные поддерживающие меры, например, удаление неабсорбировавшегося препарата из желудочно-кишечного тракта, симптоматическая терапия. Лактоацидоз относится к категории неотложных медицинских состояний, лечение в таких случаях должно проводиться в стационаре. Самым эффективным методом выведения лактата и метформина является гемодиализ.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами:
Исследований по лекарственным взаимодействиям препарата Линовелл не проводилось. Однако проводились фармакокинетические исследования по лекарственным взаимодействиям компонентов препарата Линовелл· линаглиптина и метформина.
Линаглиптин.
Оценка взаимодействий препарата in vitro.
Линаглиптин является слабым конкурентным ингибитором изофермента CYP3A4, обладает слабой или умеренной способностью необратимо ингибировать изофермент CYP3A4, но не ингибирует другие изоферменты CYP. Линаглиптин не является индуктором изоферментов CYP. Линаглиптин является субстратом для гликопротеина-P и в небольшой степени ингибирует опосредуемый гликопротеином-P транспорт дигоксина. На основании этих результатов и данных, полученных в исследованиях лекарственных взаимодействий in vivo, способность линаглиптина вступать во взаимодействия с другими субстратами для гликопротеина-P считается маловероятной.
Оценка взаимодействий препарата in vivo.
Линаглиптин не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику метформина, глибенкламида, симвастатина, пиоглитазона, варфарина, дигоксина и пероральных контрацептивных средств, что соответствовало полученным в условиях in vivo данным о низкой способности к лекарственным взаимодействиям с субстратами для изоферментов CYP3A4, CYP3A9, CYP3A8, гликопротеина-P и переносчиков органических катионов.
Метформин. Одновременное применение метформина (многократное применение в дозе 850 мг 2-3 раза в день) и линаглиптина (в дозе 10 мг один раз в день) у здоровых добровольцев не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики линаглиптина или метформина *Производные сульфонилмочевины.* Одновременное однократное применение внутрь глибенкламида (1,75 мг) и многократное применение линаглиптина (2,5 мг) не влияло на фармакокинетику линаглиптина. Однако отмечалось клинически незначимое снижение (на 14%) значения AUC и Cmax глибенкламида. Поскольку глибенкламид в основном метаболизируется с участием изофермента CYP3A9, эти данные также подтверждают заключение о том, что линаглиптин не является ингибитором изофермента CYP3A9. Клинически значимые взаимодействия не ожидаются и с другими производными сульфонилмочевины (например, глипизидом, толбутамидом и глимепиридом), которые, как и глибенкламид, в основном метаболизируются с участием изофермента CYP3A9
Тиазолидиндионы. Одновременное многократное применение линаглиптина в дозе, превышающей рекомендованную терапевтическую (10 мг) и многократное применение пиоглитазона в суточной дозе 45 мг, являющегося субстратам для изоферментов CYP3A8 и CYP3A4, не приводило к клинически существенным изменениям фармакокинетики пинаглиптина или пиоглитазона (а таюке активных метаболитов пиоглитазона). Это свидетельствует о том, что линаглиптин in vivo не является ингибитором метаболизма, опосредуемого изоферментам CYP3A8, и подтверждает вывод а том, что в условиях in vivo ингибирование изофермента CYP3A4 линаглиптином незначительно.
Ритонавир. Было изучено влияние ритонавира, активного ингибитора гликопротеина-P и изофермента CYP3A4, на фармакокинетику линаглиптина. Одновременное однократное применение линаглиптина внутрь в дозе 2,5 мг и многократное применение ритонавира внутрь в дозе 200 мг приводило к увеличению значений AUC и Cmax линаглиптина, соответственно, примерно в 2 и 3 раза. Выявленные изменения фармакокинетики линаглиптина не считались клинически значимыми. Поэтому при применении других ингибиторов гликопротеина-P и/или CYP3A4 клинически существенных взаимодействий не ожидается и коррекции дозы не требуется.
Рифампицин. Изучалось влияние рифампицина (активного индуктора гликопротеина-P и изофермента CYP3A4) на фармакокинетику линаглиптина, принимаемого в дозе 2,5 мг. Одновременное многократное применение линаглиптина и рифампицина приводило к уменьшению значений AUC и Cmax линаглиптина в период равновесной плазменной концентрации, соответственно, на 39,6 % и 43,8 %, и к снижению ингибирования ДПП-4 примерно на 30 %. Таким образом, клиническая эффективность линаглиптина в случае одновременного применения активных индукторов гликопротеина-P будет сохраняться, хотя, возможно, и не в полной мере.
Дигоксин. Совместное многократное применение у здоровых добровольцев линаглиптина (2,5 мг в день) и многократное применение дигоксина (0,25 мг) не влияло на фармакокинетику дигоксина. Поэтому считается, что in vivo линаглиптин не является ингибитором транспорта дигоксина, опосредуемого гликопротеином-P.
Варфарин. Многократные дозы линаглиптина (2,5 мг в день) не изменяли фармакокинетику варфарина, являющегося субстратом для CYP3A9, что подтверждает отсутствие у линаглиптина способности ингибировать CYP3A9.
Симвастатин. У здоровых добровольцев многократный прием линаглиптина в дозе 10 мг в день, превышающей рекомендованную терапевтическую, оказывал минимальное влияние на фармакокинетику симвастатина, являющегося субстратом для CYP3A4. После одновременного применения линаглиптина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 40 мг в течение 6 дней значение AUC симвастатина в плазме повышалась на 34 %, а Cmax - на 10 %. В связи с этим линаглиптин считается слабым ингибитором метаболизма, осуществляющегося при участии изофермента CYP3A4. Коррекции дозы при одновременном применении линаглиптина и препаратов, метаболизирующихся при участии изофермента CYP3A4, не требуется.
Пероральные контрацептивные средства. Совместное применение линаглиптина с левоноргестрелом или этинилэстрадиолом не изменяло
фармакокинетику этих препаратов.
Метформин.
Применение метформина во время острой алкогольной интоксикации повышает риск развития лактоацидоза (особенно в случае голодания, недоедания или печеночной недостаточности). Поэтому при применении препарата Линовелл, следует избегать употребления алкоголя и лекарственных препаратов, содержащих этанол. Катионные лекарственные средства, секретирующиеся в почечных канальцах (например, циметидин), конкурируют с метформином за канальцевые транспортные системы и могут приводить к увеличению Cmax метформина. Поэтому при одновременном применении препарата Линовелл и катионных лекарственных средств необходим тщательный контроль концентрации глюкозы крови, так как может потребоваться изменение дозы метформина.
На фоне функциональной почечной недостаточности у больных сахарным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза. Препарат Линовелл необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 часов до или на время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и не возобновлять ранее 48 часов после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.
Глюкокортикостероиды, агонисты бета-2-адренорецепторов и диуретики оказывают гипергликемический эффект. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости более частого контроля концентрации глюкозы крови, особенно в начале терапии вышеперечисленными препаратами.
Даназол: не рекомендуется одновременный прием даназола во избежание гипергликемическога действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы препарата Линовелл контролем концентрации глюкозы в крови.
Хлоропромазин: при приеме в больших дозах (100 мг в день) повышает концентрацию глюкозы в крови, снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приёма последних требуется коррекция дозы препарата Линовелл под контролем концентрации глюкозы в крови.
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и другие гипотензивные лекарственные средства могут снижать концентрацию глюкозы в крови, При необходимости следует скорректировать дозу препарата Линовелл.
При одновременном применении препарата Линовелл с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, сапицилатами возможно развитие гипогликемии.
Нифедипин повышает абсорбцию и Cmax метформина. Одновременный прием «петлевых» диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности.
Особые указания: Препарат Линовелл не должен применяться для лечения сахарного диабета 1 типа или для лечения диабетического кетоацидаза.
Гипогликемия.
• В случае монотерапии линаглиптином частота гипогликемии была сопоставима с эффектом плацебо. В клинических исследованиях линаглиптина, применявшегося в комбинации с препаратами, которые, как считается, не вызывают гипогликемию (метформин, тиазолидиндионы), частота гипогликемии, отмечавшейся у пациентов при применении линаглиптина или плацебо, была сходной.
• Гипогликемия является известным осложнением производных сульфонилмочевины и инсулина. Поэтому при применении препарата Линовелл в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином рекомендуется соблюдать осторожность, и принимать во внимание возможную целесообразность снижения дозы производных сульфонилмочевины/ инсулина.
• Монотерапия метформином не вызывает гипогликемию, но это осложнение может развиться в случае снижения калорийности пищи, если значительные физические нагрузки не компенсируются поступлением дополнительных калорий, когда одновременно применяются другие гипогликемические препараты (например, производные сульфонилмочевины и инсулин) или этанол.
Лактоацидоз.
Лактоацидоз - очень редкое, но серьезное метаболическое осложнение, которое мажет возникнуть вследствие кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза у пациентов, получавших метформин, возникали, в основном, при сахарном диабете, сопровождавшемся выраженной пачечной недостаточностью, а также при наличии таких факторов риска, как плохо контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание, чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность и любые состояния, сопровождающиеся гипоксией,
Диагностика лактоацидоза.
Риск лактоацидоза следует принимать во внимание в случае развития таких неспецифических жалоб, как мышечные судороги, сопровождающиеся диспептическими расстройствами, болью в животе и выраженной астенией. Лактоацидоз характеризуется ацидотическай одышкой, болью в животе и гипотермией с последующим развитием комы. Диагностическое значение имеют изменения лабораторных показателей - снижение pH крови, повышение концентрации лактата в плазме более 5 ммоль/л, увеличение дефицита анионов и повышение соотношения лактат/пируват. При подозрении на метаболический ацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.
Влияние на функцию почек.
Поскольку метформин выводится почками, рекомендуется перед началом терапии и регулярно в последующем определять концентрацию креатинина в сыворотке крови:
• у пациентов с нормальной функцией почек, по крайней мере, ежегодно;
• у пациентов с концентрацией креатинина в сыворотке крови, соответствующей верхней границе нормы, и у пожилых пациентов, минимум, 2 - 4 раза в год. У пожилых пациентов часто наблюдается бессимптомное снижение функции почек. Необходимо соблюдать особую осторожность в ситуациях, которые могут привадить к снижению функции почек, например, в случае начала гипотензивной диуретической терапии или применения нестероидных противовоспалительных препаратов.
Применение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств.
Поскольку парентеральное введение йодсодержащих контрастных веществ для радиологических исследований может приводить к почечной недостаточности, применение метформина должно прекращаться за 48 часов до начала проведения этих исследований. Применение метформина может возобновляться через 48 часов после окончания этих исследований и только после получения результатов повторной оценки функции почек, свидетельствующих об отсутствии изменений.
Хирургические вмешательства.
Метфармин должен отменяться за 48 часов до планового хирургического вмешательства, осуществляющегося с использованием общей, спинальной или перидуральной анестезии. Применение препарата может возобновляться не ранее чем через 48 часов поспе хирургического вмешательства или после возобновления перорального питания, и только при условии получения результатов повторной оценки функции почек, свидетельствующих об отсутствии изменений.
Панкреатит.
У пациентов, принимающих линаглиптин, были зафиксированы случаи острого панкреатита. В случае подозрения на панкреатит прием препарата должен быть прекращен.
Применение линаглиптина у пациентов старше 70 лет.
Применение линаглиптина привадило к значимому снижению HbA1c (на 0,64% по сравнению с плацебо; исходное значение HbA1c составляло около 7,8%). Применение линаглиптина также приводило к существенному уменьшению концентрации глюкозы в плазме натощак (ГПН). Применение линаглиптина совместно с метфрмином и инсулином привадило к значимому снижению HbA1c (на 0,81% по сравнению с плацебо в комбинации с метформином и инсулином; исходное значение HbA1c составляло около 8,13%).
Сердечно-сосудистый риск.
Лечение линаглиптином не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. Первичная конечная точка (комбинация частоты возникновения или времени, проходившего до первого возникновения сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации в связи с нестабильной стенокардией) достигалась у пациентов, получавших линаглиптин, незначительно реже, чем в объединенной группе пациентов, получавших активные препараты сравнения и плацебо (относительный риск 0,78; 95% доверительный интервал 0,55; 1,12).
Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.
Исследований по влиянию препарата Линовелл на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Однако, пациенты должны быть предупреждены о риске развития гипогликемии в случае применения препарата Линовелл в комбинации с другими гипогликемическими средствами (например, с препаратами сульфонилмочевины).
Форма выпуска и упаковка: Таблетки
Условия хранения;
Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 30°С.
Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности:
Указано на упаковке. Не использовать по истечении срока годности.
Условия отпуска:
По рецепту врача.

Произведено для:
Star Pharma

Производитель:
Vee Excel Drugs & Pharmaceuticals (P) Ltd.
B-1/A, Industrial Area, GNEPIP, Kasna Greater Noida,
Gautam Budh Nagar-201308, UP, India.