

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zyfoqam 5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg linagliptina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Crvena, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta, promjera 8,1 mm s oznakom „5“ utisnutom na jednoj te obična na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Zyfoqam je indiciran u odraslih sa šećernom bolesti tipa 2 u kombinaciji s prehranom i tjelovježbom za poboljšanje kontrole glikemije kao:

monoterapija

- kada je metformin neodgovarajuća terapija zbog nepodnošljivosti ili je kontraindiciran zbog oštećenja funkcije bubrega.

kombinirana terapija

- u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti, uključujući inzulin, kada oni ne pružaju odgovarajuću kontrolu glikemije (za dostupne podatke o različitim kombinacijama vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza linagliptina je 5 mg jedanput dnevno. Kada se linagliptin dodaje uz metformin, doza metformina se mora održavati, a linagliptin primjenjivati istodobno.

Kada se linagliptin primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom, moguće je razmotriti nižu dozu sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze linagliptina.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetička ispitivanja ne ukazuju na potrebu prilagođavanja doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, ali ni nema kliničkog iskustva u tih bolesnika.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi.

Pedijatrijska populacija

Kliničkim ispitivanjem nije ustanovljena djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2). Stoga se ne preporučuje liječenje djece i adolescenata linagliptinom. Linagliptin nije ispitivan u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina.

Način primjene

Tablete se mogu uzimati sa ili bez obroka u bilo koje doba dana. U slučaju propuštene doze, doza se treba uzeti čim se bolesnik sjeti. Ne smije se uzeti dvostruka doza u istom danu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Linagliptin se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 ili za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Hipoglikemija

Monoterapija linagliptinom pokazala je usporedivu incidenciju hipoglikemije u odnosu na placebo. U kliničkim ispitivanjima linagliptina, kao dijela kombinirane terapije s lijekovima za koje nije poznato da izazivaju hipoglikemiju (metformin), stope hipoglikemije prijavljene uz linagliptin bile su slične stopama u bolesnika koji su uzimali placebo. Kada je linagliptin dodan sulfonilureji (na osnovno liječenje metforminom), incidencija hipoglikemije povećala se iznad incidencije uz placebo (vidjeti dio 4.8). Poznato je da sulfonilureje i inzulin izazivaju hipoglikemiju. Stoga se savjetuje oprez kada se linagliptin primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom i/ili inzulinom. Može se razmotriti sniženje doze sulfonilureje ili inzulina (vidjeti dio 4.2).

Akutni pankreatitis

Upotreba DPP-4 inhibitora povezana je s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. U bolesnika koji uzimaju linagliptin opažen je akutni pankreatitis. Tijekom ispitivanja sigurnosti primjene za kardiovaskularni sustav i bubrege (CARMELINA) uz medijan razdoblja promatranja od 2,2 godine, ustanovljeni akutni pankreatitis bio je prijavljen u 0,3 % bolesnika liječenih linagliptinom i u 0,1 % bolesnika koji su primali placebo. Bolesnike je potrebno informirati o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, primjena lijeka Zyfoqam mora se prekinuti; ako se akutni pankreatitis potvrdi, lijek Zyfoqam se ne smije ponovo primijeniti. Potreban je oprez u bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

Bulozni pemfigoid

Bulozni pemfigoid opažen je u bolesnika koji uzimaju linagliptin. Tijekom ispitivanja CARMELINA, bulozni pemfigoid bio je prijavljen u 0,2 % bolesnika na liječenju linagliptinom te ni u jednog bolesnika koji je primao placebo. Ako se sumnja na bulozni pemfigoid, potrebno je prekinuti liječenje lijekom Zyfoqam.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Procjena interakcija lijeka *in vitro*

Linagliptin je niskokompetitivan te slab do umjeren mehanizmom uvjetovan inhibitor CYP izoenzima CYP3A4, ali ne inhibira druge CYP izoenzime. Nije induktor CYP izoenzima. Linagliptin je supstrat P-glikoproteina i inhibira prijenos digoksina posredovan P-glikoproteinom s niskom potencijom. Na osnovi ovih rezultata kao i *in vivo* ispitivanja interakcija, ne smatra se da linagliptin izaziva interakcije s drugim supstratima P-gp-a.

Procjena interakcija lijeka *in vivo*

Učinci drugih lijekova na linagliptin

U nastavku opisani klinički podaci ukazuju da je rizik od klinički značajnih interakcija kod istodobne primjene lijekova malen.

Rifampicin: Višekratna istodobna primjena 5 mg linagliptina s rifampicinom, snažnim induktorom P-glikoproteina i CYP3A4, rezultirala je smanjenjem AUC i C_{max} linagliptina u stanju dinamičke

ravnoteže za 39,6 % odnosno 43,8 % te smanjenjem inhibicije DPP-4 pri minimalnim koncentracijama za oko 30 %. Stoga se ne mora nužno postići potpuna djelotvornost linagliptina u kombinaciji sa snažnim P-gp induktorima, osobito pri njihovoj dugotrajnoj primjeni. Istodobna primjena s drugim snažnim induktorima P-glikoproteina i CYP3A4, kao što su karbamazepin, fenobarbital i fenitoin, nije ispitivana.

Ritonavir: Istodobna primjena jednokratne peroralne doze 5 mg linagliptina i višekratnih peroralnih doza 200 mg ritonavira, snažnog inhibitora P-glikoproteina i CYP3A4, povećala je AUC i C_{max} linagliptina oko dva, odnosno tri puta. Koncentracije nevezanog lijeka, koje su obično niže od 1 % pri terapijskoj dozi linagliptina, povećale su se 4-5 puta nakon istodobne primjene s ritonavikom. Simulacije koncentracija linagliptina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže, uz primjenu ili bez primjene ritonavira, ukazale su na to da povećanje u izloženosti nije povezano s povećanom akumulacijom. Ove promjene u farmakokinetici linagliptina ne smatraju se klinički značajnima. Stoga se ne očekuju klinički značajne interakcije s drugim inhibitorima P-glikoproteina/CYP3A4.

Metformin: Istodobna primjena višekratnih doza od 850 mg metformina tri puta dnevno s 10 mg linagliptina jedanput dnevno nije klinički značajno promijenila farmakokinetiku linagliptina u zdravih dobrovoljaca.

Sulfonilureje: Farmakokinetika 5 mg linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nije se promijenila istodobnom primjenom jednokratne doze od 1,75 mg glibenklamida (gliburid).

Učinci linagliptina na druge lijekove

U kliničkim ispitivanjima, kako je opisano u nastavku, linagliptin nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku metformina, gliburida, simvastatina, varfarina, digoksina ili oralnih kontraceptiva, što je *in vivo* dokaz niskog potencijala za izazivanje interakcija s lijekovima koji su supstrati CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glikoproteina i organskih kationskih prijenosnika (OCT).

Metformin: Istodobna primjena višekratnih dnevnih doza od 10 mg linagliptina s 850 mg metformina, supstrata OCT-a, nije imala značajan učinak na farmakokinetiku metformina u zdravih dobrovoljaca. Stoga, linagliptin nije inhibitor prijenosa posredovanog OCT-om.

Sulfonilureje: Istodobna primjena višekratnih dnevnih doza od 5 mg linagliptina i jednokratne peroralne doze 1,75 mg glibenklamida (gliburid) rezultirala je klinički nerelevantnim smanjenjem od 14 % i AUC-a i C_{max} glibenklamida. S obzirom na to da se glibenklamid prvenstveno metabolizira putem CYP2C9, ovi podaci također idu u prilog zaključku da linagliptin nije inhibitor CYP2C9. Ne očekuju se klinički značajne interakcije s drugim sulfonilurejama (npr. glipizidom, tolbutamidom i glimepiridom) koje se, poput glibenklamida, prvenstveno eliminiraju putem CYP2C9.

Digoksin: Istodobna primjena višekratnih dnevnih doza od 5 mg linagliptina s višekratnim dozama od 0,25 mg digoksina nije imala učinak na farmakokinetiku digoksina u zdravih dobrovoljaca. Stoga, linagliptin ne inhibira prijenos posredovan P-glikoproteinom *in vivo*.

Varfarin: Višekratne dnevne doze 5 mg linagliptina nisu promijenile farmakokinetiku S(-) ili R(+) varfarina, supstrata CYP2C9, primijenjenog u jednokratnoj dozi.

Simvastatin: Višekratne dnevne doze linagliptina imale su minimalan učinak na farmakokinetiku simvastatina, osjetljivog supstrata CYP3A4, u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih dobrovoljaca. Nakon primjene suprat terapijske doze 10 mg linagliptina istodobno s 40 mg simvastatina dnevno u trajanju od 6 dana, AUC simvastatina u plazmi povećan je za 34 %, a C_{max} u plazmi za 10 %.

Oralni kontraceptivi: Istodobna primjena s 5 mg linagliptina nije promijenila farmakokinetiku levonorgestrela ili etinilestradiola u stanju dinamičke ravnoteže.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena linagliptina nije ispitivana na trudnicama. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu linagliptina tijekom trudnoće.

Dojenje

Dostupni farmakokinetički podaci u životinja pokazuju da se linagliptin/metaboliti izlučuju u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja linagliptinom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja učinka linagliptina na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Linagliptin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, potrebno je upozoriti bolesnike na rizik od hipoglikemije, osobito pri kombiniranoj terapiji sa sulfonilurejom i/ili inzulinom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U objedinjenoj analizi placebom kontroliranih ispitivanja, ukupna incidencija nuspojava u bolesnika liječenih placebom bila je slična onoj u bolesnika na linagliptinu 5 mg (63,4 % naspram 59,1 %).

Prekid terapije zbog nuspojava bio je veći u bolesnika koji su primali placebo u usporedbi s linagliptinom 5 mg (4,3 % naspram 3,4 %).

Najčešće prijavljena nuspojava bila je „hipoglikemija”, primijećena uz trojnu kombinaciju, linagliptin plus metformin plus sulfonilureja, 14,8 % u odnosu na 7,6 % uz placebo.

U placebom kontroliranim ispitivanjima 4,9 % bolesnika imalo je „hipoglikemiju” kao nuspojavu uz linagliptin, od čega je ona u 4,0 % slučajeva bila blagog, u 0,9 % umjerenog, a u 0,1 % jakog intenziteta. Pankreatitis je prijavljen češće u bolesnika randomiziranih za linagliptin (7 slučajeva na 6580 bolesnika na linagliptinu u odnosu na 2 slučaja na 4383 bolesnika na placebo).

Tablični popis nuspojava

Zbog utjecaja osnovne terapije na nuspojave (npr. na hipoglikemije), nuspojave su analizirane prema režimu liječenja (monoterapija, dodatak uz metformin, dodatak uz metformin plus sulfonilureja i dodatak uz inzulin).

Placebom kontrolirana ispitivanja uključivala su ispitivanja u kojima je linagliptin primjenjivan u obliku

- kratkotrajne monoterapije do 4 tjedna
- monoterapije u trajanju od ≥ 12 tjedana
- dodatka uz metformin
- dodatka uz metformin + sulfonilureja
- dodatka uz metformin i empagliflozin
- dodatka uz inzulin, s metforminom ili bez njega

Nuspojave, klasificirane prema organskim sustavima i MedDRA preporučenim pojmovima, prijavljene u bolesnika koji su primali 5 mg linagliptina u dvostruko slijepim ispitivanjima u obliku monoterapije ili dodatne terapije, prikazane su u tablici u nastavku (vidjeti tablicu 1).

Nuspojave su navedene prema apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 Nuspojave prijavljene u bolesnika koji su primali linagliptin 5 mg dnevno u obliku monoterapije ili kao dodatnu terapiju u sklopu kliničkog ispitivanja te iz iskustava nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava Nuspojava	Učestalost nuspojave
Infekcije i infestacije	
Nazofaringitis	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	
Preosjetljivost (npr. hiperreaktivnost bronha)	manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Hipoglikemija ¹	vrlo često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Kašalj	manje često
Poremećaji probavnog sustava	
Pankreatitis	rijetko [#]
Konstipacija ²	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Angioedem*	rijetko
Urtikarija*	rijetko
Osip*	manje često
Bulozni pemfigoid	rijetko [#]
Pretrage	
Povišena amilaza	manje često
Povišena lipaza**	često

* na osnovi iskustava nakon stavljanja lijeka u promet

** na osnovi razina lipaza povišenih $> 3 \times \text{GGN}$ opaženih u kliničkim ispitivanjima

[#] na osnovi Ispitivanja sigurnosti primjene linagliptina za kardiovaskularni sustav i bubrege (CARMELINA), vidjeti u nastavku

1 nuspojava opažena u kombinaciji s metforminom plus sulfonilurejom

2 nuspojava opažena u kombinaciji s inzulinom

Ispitivanje sigurnosti primjene linagliptina za kardiovaskularni sustav i bubrege (CARMELINA)

U ispitivanju CARMELINA ocijenjena je sigurnost primjene linagliptina za kardiovaskularni sustav i bubrege naspram placebo u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i povećanim kardiovaskularnim rizikom dokazanim na temelju utvrđene makrovaskularne ili bubrežne bolesti u anamnezi (vidjeti dio 5.1). Ispitivanje je uključilo 3494 bolesnika liječena linagliptinom (5 mg) i 3485 bolesnika koji su primali placebo. Obje terapije bile su dodane standardnom liječenju usmjerenom na postizanje lokalno važećih standarda za HbA1c i kardiovaskularne čimbenike rizika. Ukupna incidencija štetnih događaja i ozbiljnih štetnih događaja u bolesnika koji su primali linagliptin bila je slična onoj u bolesnika koji su primali placebo. Podaci o sigurnosti primjene iz ovog ispitivanja bili su u skladu s otprije poznatim sigurnosnim profilom linagliptina.

U liječenoj populaciji, događaji teške hipoglikemije (koji su zahtijevali pomoć) bili su prijavljeni u 3,0 % bolesnika koji su primali linagliptin i u 3,1 % bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su od početka ispitivanja uzimali sulfonilureju, incidencija teške hipoglikemije iznosila je 2,0 % u bolesnika liječenih linagliptinom i 1,7 % u bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su od početka ispitivanja primjenjivali inzulin, incidencija teške hipoglikemije iznosila je 4,4 % u bolesnika liječenih linagliptinom i 4,9 % u bolesnika koji su primali placebo. Tijekom ukupnog razdoblja promatranja u ispitivanju, ustanovljeni akutni pankreatitis prijavljen je u 0,3 % bolesnika liječenih linagliptinom i u 0,1 % bolesnika koji su primali placebo.

U ispitivanju CARMELINA bulozni pemfigoid bio je prijavljen u 0,2 % bolesnika liječenih linagliptinom i ni u jednog bolesnika koji je primao placebo.

Pedijatrijska populacija

Sveukupno je u kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u dobi od 10 do 17 godina sigurnosni profil linagliptina bio sličan onom opaženom u odrasloj populaciji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja u zdravih osoba, jednostruke doze do 600 mg linagliptina (što odgovara 120 puta višim dozama od preporučenih) općenito su se dobro podnosile. Nema iskustva s dozama iznad 600 mg u ljudi.

Terapija

U slučaju predoziranja, razumno je primijeniti uobičajene suportivne mjere, npr. uklanjanje neapsorbiranog lijeka iz gastrointestinalnog trakta, uz kliničko praćenje te primjenu kliničkih mjera prema potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), ATK oznaka: A10BH05

Mehanizam djelovanja

Linagliptin je inhibitor enzima DPP-4 (dipeptidil peptidaza 4, EC 3.4.14.5), enzima koji je uključen u inaktivaciju inkretinskih hormona GLP-1 (peptid-1 sličan glukagonu [engl. *glucagon-like peptide-1*]) i GIP (inzulinotropni polipeptid koji je ovisan o glukozu [engl. *glucose-dependent insulinitropic polypeptide*]). Ove hormone vrlo brzo razgrađuje enzim DPP-4. Oba inkretinska hormona uključena su u fiziološku regulaciju homeostaze glukoze. Inkretini se izlučuju u niskoj bazalnoj razini tijekom dana, a vrijednosti se povisuju neposredno nakon unosa obroka. GLP-1 i GIP povećavaju biosintezu inzulina i sekreciju iz beta-stanica gušterače u prisutnosti normalnih i povišenih razina glukoze u krvi. Nadalje, GLP-1 također smanjuje sekreciju glukagona iz alfa-stanica gušterače, rezultirajući smanjenjem proizvodnje glukoze u jetri. Linagliptin se veže vrlo učinkovito na DPP-4 na reverzibilan način, čime dolazi do održanog povećanja i produljenja vrijednosti aktivnih inkretina. Linagliptin povećava sekreciju inzulina ovisno o glukozu i snižava sekreciju glukagona, što rezultira ukupnim poboljšanjem homeostaze glukoze. Linagliptin se selektivno veže na DPP-4 i pokazuje > 10 000 puta veću selektivnost u odnosu na aktivnost DPP-8 ili DPP-9 *in vitro*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Osam randomiziranih kontroliranih ispitivanja faze 3, koja su uključivala 5239 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, od kojih je 3319 liječeno linagliptinom, provedeno je kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost. Ova ispitivanja obuhvatila su 929 bolesnika u dobi od 65 i više godina koji su bili na linagliptinu. Također je na linagliptinu bilo 1238 bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega i 143 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Linagliptin primijenjen jedanput dnevno doveo je do klinički značajnih poboljšanja kontrole glikemije, bez klinički relevantne promjene tjelesne težine. Smanjenja vrijednosti glikoziliranog hemoglobina A1c (HbA1c) bila su slična u raznim podskupinama prema spolu, dobi, oštećenju funkcije bubrega i indeksu tjelesne mase (ITM). Viša početna vrijednost HbA1c bila je povezana s većim smanjenjem vrijednosti HbA1c. Postojala je značajna razlika u smanjenju vrijednosti HbA1c između azijskih bolesnika (0,8 %) i bijelaca (0,5 %) u objedinjenim ispitivanjima.

Linagliptin u obliku monoterapije u bolesnika za koje terapija metmorfinom nije prikladna

Djelotvornost i sigurnost monoterapije linagliptinom ocjenjivana je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju 24 tjedna. Liječenje jednokratnom dnevnom dozom linagliptina od 5 mg dovelo je do značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c (-0,69 % promjene u usporedbi s placebom) u bolesnika s početnom vrijednošću HbA1c od oko 8 %. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja glukoze u plazmi natašte i postprandijalne glukoze 2 sata nakon obroka u usporedbi s placebom. Primijećena incidencija hipoglikemije u bolesnika liječenih linagliptinom bila je slična placebo.

Djelotvornost i sigurnost monoterapije linagliptinom ocjenjivane su također u bolesnika u kojih terapija metforminom nije prikladna zbog nepodnošljivosti ili je kontraindicirana zbog oštećenja funkcije bubrega u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 18 tjedana. Linagliptin je doveo do značajnih poboljšanja vrijednosti HbA1c (-0,57 % promjene u usporedbi s placebom), u odnosu na srednju početnu vrijednost HbA1c od 8,09 %. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja glukoze u plazmi natašte u usporedbi s placebom. Primijećena incidencija hipoglikemije u bolesnika liječenih linagliptinom bila je slična placebo.

Linagliptin kao dodatak terapiji metforminom

Djelotvornost i sigurnost linagliptina u kombinaciji s metforminom ocjenjivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna. Linagliptin je doveo do značajnih poboljšanja vrijednosti HbA1c, (-0,64 % promjene u usporedbi s placebom) u odnosu na srednju početnu vrijednost HbA1c od 8 %. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja glukoze u plazmi natašte i postprandijalne glukoze 2 sata nakon obroka u usporedbi s placebom. Primijećena incidencija hipoglikemije u bolesnika liječenih linagliptinom bila je slična placebo.

Linagliptin kao dodatak kombiniranoj terapiji metforminom i sulfonilurejom

Provedeno je placebom kontrolirano ispitivanje u trajanju od 24 tjedna u svrhu ocjene djelotvornosti i sigurnosti linagliptina od 5 mg u odnosu na placebo u bolesnika koji nisu dostatno liječeni kombinacijom metformina i sulfonilureje. Linagliptin je doveo do značajnih poboljšanja vrijednosti HbA1c (-0,62 % promjena u usporedbi s placebom) u odnosu na srednju početnu vrijednost HbA1c od 8,14 %. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja glukoze u plazmi natašte i postprandijalne glukoze 2 sata nakon obroka u usporedbi s placebom.

Linagliptin kao dodatak kombiniranoj terapiji metforminom i empagliflozinom

U bolesnika u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola pomoću metformina i empagliflozina (10 mg (n = 247) ili 25 mg (n = 217)), 24-tjedno liječenje dodatnom terapijom linagliptinom 5 mg dovelo je do smanjenja prilagođene srednje vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost za -0,53 % (značajna razlika naspram dodatne terapije placebo od -0,32 % (95 % CI -0,52, -0,13) odnosno -0,58 % (značajna razlika naspram dodatne terapije placebo -0,47 % (95 % CI -0,66; -0,28). Statistički značajno veći udio bolesnika s početnom vrijednošću HbA1c $\geq 7,0$ % i liječenih linagliptinom 5 mg postigao je ciljnu vrijednost HbA1c < 7 % u usporedbi s placebo.

Linagliptin kao dodatak liječenju inzulinom

Djelotvornost i sigurnost dodatnog liječenja linagliptinom 5 mg uz monoterapiju inzulinom ili u kombinaciji s metforminom i/ili pioglitazonom ocijenjene su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna. Linagliptin je doveo do značajnih poboljšanja vrijednosti HbA1c (-0,65 % u usporedbi s placebo) u odnosu na srednju početnu vrijednost HbA1c od 8,3 %. Linagliptin je također doveo do značajnih poboljšanja glukoze u plazmi natašte, i veći broj bolesnika postigao je ciljnu vrijednost HbA1c od $< 7,0$ %, u usporedbi s placebo. Ovo je postignuto stabilnom dozom inzulina (40,1 IU). Tjelesna težina nije se značajno razlikovala među skupinama. Učinci na lipide u plazmi bili su zanemarivi. Primijećena incidencija hipoglikemije u bolesnika liječenih linagliptinom bila je slična placebo (22,2 % linagliptin; 21,2 % placebo).

Podaci iz 24-mjesečne terapije linagliptinom kao dodatak uz metformin, u usporedbi s glimepiridom

U ispitivanju koje je uspoređivalo djelotvornost i sigurnost dodavanja linagliptina 5 mg ili glimepirida (srednja vrijednost doze 3 mg) u bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije na monoterapiji metforminom, srednja vrijednost smanjenja vrijednosti HbA1c bila je -0,16 % uz linagliptin (srednja

početna vrijednost HbA1c 7,69 %) i -0,36 % uz glimepirid (srednja početna vrijednost HbA1c 7,69 %), a srednja vrijednost terapijske razlike iznosila je 0,20 % (97,5 % CI: 0,09; 0,299). Incidencija hipoglikemije u skupini na linagliptinu (7,5 %) bila je značajno niža nego u skupini na glimepiridu (36,1 %). U bolesnika liječenih linagliptinom pokazala se značajna srednja vrijednost smanjenja tjelesne težine u odnosu na početnu, u usporedbi sa značajnim porastom težine u bolesnika koji su primali glimepirid (-1,39 u odnosu na +1,29 kg).

Linagliptin kao dodatna terapija u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, podaci za 12-tjednu kontrolnu primjenu placeba (stabilna osnovna terapija) i 40-tjedno produljenje kontrolne primjene placeba (prilagodljiva osnovna terapija)

Djelotvornost i sigurnost linagliptina bile su ocijenjene u odnosu na placebo u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 s teškim oštećenjem funkcije bubrega u dvostruko slijepom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana, tijekom kojih je osnovna antidijabetička terapija bila stabilna. Većina bolesnika (80,5 %) primala je inzulin kao osnovnu terapiju, u obliku monoterapije ili u kombinaciji s oralnim antidijabeticima, kao što su sulfonilureja, glinid i pioglitazon. Usljedilo je daljnje 40-tjedno liječenje s praćenjem, tijekom kojeg je bilo dozvoljeno prilagođavanje doze antidijabetika u osnovnoj terapiji. Linagliptin je doveo do značajnih poboljšanja vrijednosti HbA1c (-0,59 % promjene u usporedbi s placebom nakon 12 tjedana), u odnosu na srednju početnu vrijednost HbA1c od 8,2 %. Primijećena razlika u vrijednosti HbA1c u odnosu na placebo bila je -0,72 % nakon 52 tjedna.

Tjelesna težina nije se značajno razlikovala između skupina. Primijećena incidencija hipoglikemije u bolesnika liječenih linagliptinom bila je viša nego kod placeba, zbog povećanja asimptomatskih hipoglikemijskih događaja. Nije bilo razlike između skupina u teškim hipoglikemijskim događajima.

Linagliptin kao dodatna terapija u starijih osoba (dob $\geq$ 70 godina) sa šećernom bolešću tipa 2
Djelotvornost i sigurnost linagliptina u starijih osoba (dob $\geq$ 70 godina) sa šećernom bolešću tipa 2 ocijenjena je u dvostruko slijepom ispitivanju u trajanju 24 tjedna. Bolesnici su primali metformin, i/ili sulfonilureju, i/ili inzulin kao osnovnu terapiju. Doze osnovnih antidijabetika bile su stabilne tijekom prvih 12 tjedana, nakon čega su bile dozvoljene prilagodbe. Linagliptin je doveo do značajnih poboljšanja vrijednosti HbA1c (promjena od -0,64 % u usporedbi s placebom nakon 24 tjedna), u odnosu na srednju početnu vrijednost HbA1c od 7,8 %. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja glukoze u plazmi natašte u usporedbi s placebom. Tjelesna težina nije se značajno razlikovala među skupinama.

Ispitivanje sigurnosti primjene linagliptina za kardiovaskularni sustav i bubrege (CARMELINA)

CARMELINA je bilo randomizirano ispitivanje u 6979 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i povećanim kardiovaskularnim (KV) rizikom dokazanim na temelju utvrđene makrovaskularne ili bubrežne bolesti u anamnezi koji su bili liječeni linagliptinom 5 mg (3494) ili placebom (3485) dodanima standardnom liječenju usmjerenom na postizanje lokalno važećih standarda za vrijednost HbA1c, KV čimbenike rizika i bubrežnu bolest. Ispitivana populacija uključivala je 1211 (17,4 %) bolesnika u dobi $\geq$ 75 godina i 4348 (62,3 %) bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Približno 19 % populacije imalo je eGFR $\geq$ 45 do $<$ 60 ml/min/1,73 m², 28 % populacije imalo je eGFR $\geq$ 30 do $<$ 45 ml/min/1,73 m², a 15 % ih je imalo eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m². Srednja vrijednost HbA1c na početku ispitivanja iznosila je 8,0 %.

Ispitivanje je bilo ustrojeno tako da dokaže neinferiornost za primarnu kardiovaskularnu mjeru ishoda, koja je bila kompozitna mjera sastavljena od prve pojave kardiovaskularne smrti ili infarkta miokarda (MI) bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda (3P-MACE). Bubrežna kompozitna mjera ishoda bila je definirana kao smrt zbog bubrežnih uzroka ili održani završni stadij bubrežne bolesti ili održano smanjenje eGFR-a za 40 % ili više.

Nakon medijana praćenja od 2,2 godine, linagliptin, kada je bio dodan uobičajenom liječenju, nije povećao rizik od velikih štetnih kardiovaskularnih događaja ili događaja bubrežnog ishoda. Nije bilo povećanog rizika od hospitalizacije zbog zatajenja srca, što je bila dodatno procijenjena mjera ishoda promatrana u odnosu na uobičajeno liječenje bez linagliptina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (vidjeti tablicu 2).

Tablica 2 Kardiovaskularni i bubrežni ishodi prema terapijskim skupinama u ispitivanju CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Omjer hazarda
	Broj ispitanika (%)	Stopa incidencije na 1000 BG*	Broj ispitanika (%)	Stopa incidencije na 1000 BG*	(95% CI)
Broj bolesnika	3494		3485		
Primarna KV kompozitna mjera (kardiovaskularna smrt, MI bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundarna bubrežna kompozitna mjera (smrt zbog bubrežnih uzroka, ESRD, održano smanjenje eGFR za 40%)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Mortalitet zbog svih uzroka	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
KV smrt	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalizacija zbog zatajenja srca	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* BG = bolesnik-godina

** Test na neinferiornost radi pokazivanja da je gornja granica za 95 % CI za omjer hazarda manja od 1,3

U analizama progresije albuminurije (promjena s normoalbuminurije na mikro- ili makroalbuminuriju, ili s mikroalbuminurije na makroalbuminuriju) procijenjeni omjer hazarda iznosio je 0,86 (95 % CI 0,78; 0,95) za linagliptin naspram placeba.

Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti primjene linagliptina (CAROLINA)

CAROLINA je bila randomizirano ispitivanje u 6033 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u ranoj fazi i povećanim kardiovaskularnim rizikom ili utvrđenim komplikacijama koji su bili liječeni linagliptinom 5 mg (3023) ili glimepiridom 1-4 mg (3010) dodanim uz standardno liječenje (uključujući osnovnu terapiju metforminom u 83 % bolesnika) s ciljem postizanja regionalnih standarda za HbA1c i kardiovaskularne čimbenike rizika. Srednja dob za ispitivanu populaciju iznosila je 64 godine i uključivala je 2030 (34 %) bolesnika u dobi od ≥ 70 godina. Ispitivana populacija uključila je 2089 (35 %) bolesnika s kardiovaskularnom bolešću i 1130 (19 %) bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega uz eGFR < 60 ml/min/1,73 m² na početku ispitivanja. Srednja vrijednost HbA1c na početku ispitivanja iznosila je 7,15 %.

Ispitivanje je bilo ustrojeno tako da dokaže neinferiornost za primarnu kardiovaskularnu mjeru ishoda, koja je bila kompozitna mjera sastavljena od prve pojave kardiovaskularne smrti ili infarkta miokarda (MI) bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda (3P-MACE).

Nakon medijana praćenja od 6,25 godina, linagliptin nije povećao rizik od velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (vidjeti tablicu 3) u usporedbi s glimepiridom. Rezultati su bili konzistentni za bolesnike liječene metforminom i one bez metformina.

Tablica 3 Veliki štetni kardiovaskularni događaji (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) i mortalitet po liječenoj skupini u ispitivanju CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1-4mg)		Omjer hazarda
	Broj ispitanika (%)	Stopa incidencije na 1000 BG*	Broj ispitanika (%)	Stopa incidencije na 1000 BG*	(95% CI)
Broj bolesnika	3023		3010		
Primarna KV kompozitna mjera (kardiovaskularna smrt, MI bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Mortalitet zbog svih uzroka	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
KV smrt	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitalizacija zbog zatajenja srca	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* BG = bolesnik-godina

** Test na neinferiornost radi pokazivanja da je gornja granica za 95 % CI za omjer hazarda manja od 1,3

Tijekom ukupnog razdoblja liječenja (medijan vremena liječenja 5,9 godina) stopa bolesnika s umjerenom ili teškom hipoglikemijom iznosila je 6,5 % na linagliptinu naspram 30,9 % na glimepiridu, teška hipoglikemija javila se u 0,3 % bolesnika na linagliptinu naspram 2,2 % na glimepiridu.

Pedijatrijska populacija

Klinička djelotvornost i sigurnost empagliflozina u dozi od 10 mg s potencijalnim povećanjem doze do 25 mg ili linagliptina u dozi od 5 mg, uz primjenu jedanput dnevno, ispitanice su u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina sa šećernom bolešću tipa 2 u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju s paralelnim skupinama (DINAMO) tijekom 26 tjedana, uz produžetak razdoblja dvostruko slijepog aktivnog liječenja radi ispitivanja sigurnosti u trajanju do 52 tjedna.

Na početku ispitivanja, srednja vrijednost HbA1c iznosila je 8,03 %. Liječenje linagliptinom u dozi od 5 mg nije dovelo do značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c. Razlika u liječenju između linagliptina i placeba s obzirom na prilagođenu srednju vrijednost promjene vrijednosti HbA1c nakon 26 tjedana bila je -0,34 % (95 % CI -0,99, 0,30; $p = 0,2935$). Prilagođena srednja vrijednost promjene vrijednosti HbA1c od početne bila je 0,33 % u bolesnika liječenih linagliptinom i 0,68 % u bolesnika liječenih placebo (vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika linagliptina opsežno je ispitana u zdravih ispitanika i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Nakon peroralne primjene doze od 5 mg u zdravih dobrovoljaca ili bolesnika, linagliptin se vrlo brzo apsorbirao, s pojavom vršnih koncentracija u plazmi (medijan Tmax) 1,5 sat nakon doziranja. Koncentracije linagliptina u plazmi opadaju na trifazičan način, s dugačkim terminalnim poluvijekom (terminalni poluvijek linagliptina više od 100 sati), što je uglavnom povezano sa saturabilnim, čvrstim vezanjem linagliptina na DPP-4 i ne pridonosi akumulaciji lijeka. Efektivni poluvijek akumulacije linagliptina, kao što je utvrđeno peroralnom primjenom višekratnih doza od 5 mg linagliptina, iznosi oko 12 sati. Nakon jednokratnog dnevnog doziranja 5 mg linagliptina, koncentracije u plazmi u stanju

dinamičke ravnoteže postižu se do treće doze. AUC linagliptina u plazmi povećava se oko 33 % nakon doza od 5 mg u stanju dinamičke ravnoteže, u usporedbi s prvom dozom. Koeficijenti varijacije kod istog ispitanika i između ispitanika za AUC linagliptina bili su niski (12,6 %, odnosno 28,5 %). Zbog vezanja linagliptina na DPP-4 ovisno o koncentraciji, farmakokinetika linagliptina koja se temelji na ukupnoj izloženosti nije linearna; uistinu, ukupni AUC linagliptina u plazmi povećao se manje nego proporcionalno dozi, dok se nevezani AUC ugrubo povećao proporcionalno dozi. Farmakokinetika linagliptina u zdravih osoba bila je općenito slična onoj u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost linagliptina je oko 30 %. Istovremena primjena visokomasnog obroka s linagliptinom produljila je vrijeme do postizanja C_{max} za 2 sata i smanjila C_{max} za 15 %, ali nije primijećen učinak na AUC_{0-72h}. Ne očekuje se klinički značajan učinak promjena u C_{max} i T_{max}; stoga se linagliptin može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Kao rezultat vezanja u tkivima, srednja vrijednost prividnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže nakon jednostruke intravenske doze linagliptina od 5 mg primijenjene zdravim osobama je oko 1110 litara, što pokazuje da se linagliptin opsežno distribuira u tkiva. Vezanje linagliptina na proteine plazme ovisi o koncentraciji, smanjujući se za oko 99 % pri 1 nmol/l na 75-89 % pri ≥ 30 nmol/l, što odražava saturaciju vezanja na DPP-4, s porastom koncentracije linagliptina. Pri visokim koncentracijama, kad je DPP-4 potpuno zasićen, 70-80 % linagliptina vezalo se na druge proteine plazme osim DPP-4, pa je stoga 30-20 % ostalo nevezano u plazmi.

Biotransformacija

Nakon peroralne doze [14C] linagliptina od 10 mg, oko 5 % radioaktivnosti izlučilo se putem urina. Metabolizam ima sporednu ulogu u eliminaciji linagliptina. Pronađen je jedan glavni metabolit kojemu relativna izloženost iznosi 13,3 % izloženosti linagliptinu u stanju dinamičke ravnoteže i za koji je otkriveno da je farmakološki neaktivan te stoga ne pridonosi DPP-4-inhibicijskoj aktivnosti linagliptina u plazmi.

Eliminacija

Nakon primjene doze peroralnog [14C] linagliptina u zdravih osoba, oko 85 % primijenjene radioaktivnosti bilo je eliminirano putem fecesa (80 %) ili urina (5 %) unutar 4 dana od doziranja. Bubrežni klirens je pri stanju dinamičke ravnoteže bio oko 70 ml/min.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Otvoreno ispitivanje s višekratnim dozama provedeno je radi ocjene farmakokinetike linagliptina (doza 5 mg) u bolesnika s različitim stupnjevima kronične insuficijencije bubrega u usporedbi s normalnom zdravom kontrolnom skupinom. Ispitivanje je uključivalo bolesnike s insuficijencijom bubrega, klasificiranom na osnovi klirensa kreatinina kao: blaga (50 do < 80 ml/min), umjerena (30 do < 50 ml/min) i teška (< 30 ml/min), kao i bolesnike s bolešću bubrega u završnoj fazi na hemodijalizi. Nadalje, bolesnici s T2DM-om i teškim oštećenjem funkcije bubrega (< 30 ml/min) uspoređivani su s bolesnicima s T2DM-om i normalnom bubrežnom funkcijom. Klirens kreatinina mjeren je određivanjem kreatinina u 24-satnom urinu ili je procijenjen iz serumskog kreatinina na osnovi Cockcroft-Gaultove formule: $CrCl = [140 - \text{dob}] \times \text{težina} / 72 \times \text{kreatinin u serumu} [\times 0,85 \text{ za žene}]$, gdje je dob izražena u godinama, težina u kg, a kreatinin u serumu u mg/dl. U stanju dinamičke ravnoteže, izloženost linagliptinu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega bila je usporediva sa zdravim osobama. U umjerenom oštećenju funkcije bubrega, opaženo je umjereno povećanje u izloženosti od oko 1,7 puta u usporedbi s kontrolnom skupinom. Izloženost u bolesnika s T2DM-om i teškim oštećenjem funkcije bubrega bila je povećana za oko 1,4 puta u usporedbi s bolesnicima s T2DM-om i normalnom funkcijom bubrega. Predviđanja za AUC linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s ESRD-om (bolešću bubrega u završnoj fazi) ukazala su na usporedivu izloženost s onom u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Nadalje, ne očekuje se eliminacija linagliptina u terapijski značajnom stupnju putem hemodijalize ili peritonealne dijalize. Stoga, nije potrebno podešavanje doze linagliptina u bolesnika s bilo kojim stupnjem

insuficijencije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika koji nemaju šećernu bolest, a imaju blagu, umjerenu i tešku insuficijenciju jetre (prema Child-Pughovoj klasifikaciji), srednja vrijednost AUC i C_{max} linagliptina bila je slična onoj u odgovarajućih zdravih kontrolnih ispitanika nakon primjene višestrukih doza 5 mg linagliptina. Nije potrebno podešavanje doze linagliptina u bolesnika sa šećernom bolešću i blagim, umjerenim, ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Indeks tjelesne mase (ITM)

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovi ITM-a. ITM nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku linagliptina na osnovi analize populacijske farmakokinetike temeljene na podacima iz faze I i faze II. Klinička ispitivanja prije odobrenja za stavljanje lijeka u promet provedena su do ITM-a koji odgovara 40 kg/m².

Spol

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovi spola. Spol nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku linagliptina na osnovi analize populacijske farmakokinetike temeljene na podacima iz faze I i faze II.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi do 80 godina, jer dob nije imala klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku linagliptina na osnovi analize populacijske farmakokinetike temeljene na podacima iz faze I i faze II. Stariji ispitanici (65 do 80, najstariji bolesnik imao je 78 godina) imali su usporedive koncentracije linagliptina u plazmi, u usporedbi s mlađim osobama.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskom ispitivanju faze II istražila se farmakokinetika i farmakodinamika 1 mg i 5 mg linagliptina u djece i adolescenata u dobi od ≥ 10 do < 18 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Opaženi farmakokinetički i farmakodinamički odgovori bili su sukladni onima pronađenima u odraslih ispitanika. Linagliptin u dozi od 5 mg pokazao se superioran dozi od 1 mg u pogledu inhibicije DPP-4 pri najnižoj koncentraciji (72 % naspram 32 %, $p = 0,0050$) i doveo je do brojčano većeg smanjenja u pogledu prilagođene srednje vrijednosti promjene od početnog HbA_{1c} (-0,63 % naspram -0,48 %, bez značajne razlike). Zbog ograničenih podataka, rezultate je potrebno tumačiti s oprezom.

U pedijatrijskom ispitivanju faze III istražila se farmakokinetika i farmakodinamika (promjena vrijednosti HbA_{1c} od početne vrijednosti) 5 mg linagliptina u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Opaženi odnos izloženosti i odgovora u pedijatrijskih bolesnika uglavnom je bio usporediv s onim u odraslih, no prema procjeni uz manji učinak lijeka u djece. Peroralna primjena linagliptina rezultirala je izloženosti koja je bila unutar raspona opaženog u odraslih bolesnika. Opažene srednje geometrijske vrijednosti najniže koncentracije i geometrijske srednje vrijednosti koncentracija 1,5 sati nakon primjene (što predstavlja koncentraciju oko t_{max}) u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 4,30 nmol/l odnosno 12,6 nmol/l. Za iste parametre odgovarajuće koncentracije u plazmi odraslih bolesnika iznosile su 6,04 nmol/l i 15,1 nmol/l.

Rasa

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovi rase. Rasa nije imala primjetan učinak na koncentracije linagliptina u plazmi na osnovi kompozitne analize dostupnih farmakokinetičkih podataka, uključujući bolesnike bjelačkog, južnoameričkog, afričkog i azijskog porijekla. Nadalje, u posebnim ispitivanjima faze I pokazalo se da linagliptin u zdravih dobrovoljaca japanskog, kineskog i bjelačkog podrijetla ima slična farmakokinetička svojstva.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Jetra, bubrezi i gastrointestinalni trakt najvažniji su ciljni organi toksičnosti u miševa i štakora pri ponovljenim dozama linagliptina koje su dovele do izloženosti više od 300 puta veće nego u ljudi. U štakora, učinci na reproduktivne organe, štitnjaču i limfoidne organe primijećeni su pri izloženosti više od 1500 puta većoj nego u ljudi. Primijećene su snažne pseudoalergijske reakcije u pasa pri

srednjim dozama, sa sekundarnim učinkom izazivanja kardiovaskularnih promjena koje su se smatrale specifičnima za pse. Jetra, bubrezi, želudac, reproduktivni organi, timus, slezena i limfni čvorovi bili su ciljni organi toksičnosti u *cynomolgus* (makaki) majmuna pri izloženosti više od 450 puta većoj nego u ljudi. Pri izloženosti većoj od 100 puta one u ljudi, glavni nalaz bila je nadraženost želuca kod ovih majmuna.

Linagliptin i njegov glavni metabolit nisu pokazali genotoksični potencijal.

Dvogodišnja ispitivanja kancerogenosti peroralne doze na štakorima i miševima nisu otkrila dokaze kancerogenosti u štakora ili mužjaka miševa. Značajno veća incidencija malignih limfoma samo u ženki miševa, pri najvišim dozama (> 200 puta više od izloženosti u ljudi), ne smatra se značajnom za ljude (objašnjenje: nije povezano s liječenjem, nego posljedica visokovarijabilne osnovne incidencije). Na temelju ovih ispitivanja nema razloga za zabrinutost zbog kancerogenosti u ljudi.

NOAEL za plodnost, rani razvoj embrija i teratogenost kod štakora postavljen je na > 900 puta višu razinu od izloženosti u ljudi. NOAEL za toksičnost za majke, embrij/fetus i leglo štakora bio je 49 puta viši od izloženosti u ljudi. Nisu primijećeni teratogeni učinci kod kunića pri izloženosti > 1000 puta većoj od one u ljudi. NOAEL, pri 78 puta većoj izloženosti od one u ljudi, dobiven je za embriofetalnu toksičnost kod kunića, a za toksičnost majke NOAEL je bio 2,1 puta viši od izloženosti u ljudi. Stoga se ne smatra vjerojatnim da linagliptin utječe na reprodukciju pri terapijskim izloženostima u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol (E421)

škrob, prethodno geliran (kukuruzni)

kukuruzni škrob

povidon (E1201)

magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica tablete

hipromeloza (E464)

titanijev dioksid (E171)

makrogol (E1521)

željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

oPA/ALU/PVC//ALU blisteri u kutijama koje sadrže 10, 28, 30, 90 filmom obloženih tableta.

Perforirani oPA/ALU/PVC//ALU blisteri djeljivi na jedinične doze u kutijama koje sadrže 10 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 90 × 1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24 PPT3
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-943826941

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29.11.2024.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-