

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Linagliptin STADA 5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 5 mg linagliptina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Sivordeča, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta (dimenzije 8 mm x 5 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Linagliptin STADA je indicirano pri odraslih za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 kot dodatek k dieti in telesni aktivnosti za izboljšanje urejenosti glikemije, kot:

- samostojno zdravljenje - kadar metformin ni primerno zdravilo, ker ga bolniki ne prenašajo ali je kontraindiciran zaradi ledvične okvare;
- kombinirano zdravljenje - v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, vključno z insulinom, kadar jemanje teh zdravil ne zadošča za ustrezno urejenost glikemije (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1 za podatke, ki so na voljo za različne kombinacije).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek linagliptina je 5 mg enkrat na dan. Kadar se linagliptin dodaja k metforminu, ostane odmerjanje metformina nespremenjeno, linagliptin pa se jemlje sočasno. Če se bolnik zdravi z linagliptinom v kombinaciji s sulfonilsečnino ali insulinom, bo morda treba zmanjšati odmerek sulfonilsečnine ali insulina, da bi zmanjšali tveganje hipoglikemije (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Ledvična okvara

Bolnikom z ledvično okvaro odmerka linagliptina ni treba prilagoditi.

Jetrna okvara

Podatki farmakokinetičnih študij kažejo, da prilagajanje odmerka bolnikom z jetrno okvaro ni potrebno, vendar ni kliničnih izkušenj z uporabo zdravila pri teh bolnikih.

Starejši

Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost linagliptina pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. Podatkov ni na

voljo.

Način uporabe

Tablete lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje ob kateri koli uri dneva. Če na odmerek pozabijo, ga morajo vzeti takoj, ko se spomnijo. Isti dan ne smejo vzeti dvojnega odmerka.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Linagliptina ne smejo uporabljati bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1, prav tako z njim ne smemo zdraviti diabetične ketoacidoze.

Hipoglikemija

Pri samostojni uporabi linagliptina je bila pojavnost hipoglikemije podobna kot pri placebu. V kliničnih preskušanjih linagliptina pri kombiniranem zdravljenju z zdravili, za katera ni znano, da bi povzročala hipoglikemijo (metformin), so za linagliptin poročali o podobni stopnji hipoglikemije kot pri placebu.

Po sočasnem jemanju linagliptina in sulfonilsečnine (ob osnovnem zdravljenju z metforminom) je bila pojavnost hipoglikemije večja kot pri placebu (glejte poglavje 4.8).

Za sulfonilsečnine in insulin je znano, da povzročajo hipoglikemijo. Zato je pri uporabi kombinacije linagliptina in sulfonilsečnine in/ali insulina potrebna previdnost. Morda bo treba zmanjšati odmerek sulfonilsečnine ali insulina (glejte poglavje 4.2).

Akutni pankreatitis

Uporaba inhibitorjev DPP-4 je povezana s tveganjem za nastanek akutnega pankreatitisa. Pri bolnikih, ki so jemali linagliptin, so opazili akutni pankreatitis. V študiji o srčno-žilni in ledvični varnosti (CARMELINA), z mediano obdobja opazovanja 2,2 leti, je bilo ugotovljeno, da so o akutnem pankreatitisu poročali pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z linagliptinom, in pri 0,1 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Bolnike je treba poučiti o značilnih simptomih akutnega pankreatitisa. Pri sumu na pankreatitis je treba zdravljenje z zdravilom Linagliptin STADA prekiniti. Če je akutni pankreatitis potrjen, se zdravljenja z zdravilom Linagliptin STADA ne sme nadaljevati. Pri bolnikih s pankreatitisom v anamnezi je potrebna previdnost.

Bulozni pemfigoid

Pri bolnikih, ki so jemali linagliptin, so opazili bulozni pemfigoid. V študiji CARMELINA so o buloznem pemfigoidu poročali pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z linagliptinom, in pri nobenem bolniku, ki je jemal placebo. Če obstaja sum na bulozni pemfigoid, je treba zdravljenje z zdravilom Linagliptin STADA ukiniti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ocena medsebojnega delovanja *in vitro*

Linagliptin je šibak kompetitivni inhibitor izocima CYP3A4 ter njegov šibak do zmeren inhibitor na podlagi mehanizma delovanja, drugih izocimov CYP pa ne zavira, niti ni njihov induktor. Linagliptin je substrat za P-glikoprotein in šibko zavira prenos digoksina, ki ga posreduje P-glikoprotein. Na podlagi teh izsledkov in podatkov študij o medsebojnem delovanju *in vivo* je malo verjetno, da bi linagliptin povzročal interakcije z drugimi substrati P-glikoproteina.

Ocena medsebojnega delovanja *in vivo*

Učinki drugih zdravil na linagliptin

Navedeni klinični podatki kažejo na majhno tveganje klinično pomembnih interakcij s sočasno danimi zdravili

Rifampicin: po večkratnem sočasnem jemanju odmerka 5 mg linagliptina in rifampicina, močnega induktorja P-glikoproteina in CYP3A4, sta se AUC in C_{max} linagliptina v stanju dinamičnega ravnovesja zmanjšali za 39,6 % in 43,8 %, zaviralni učinek na DPP-4 pri najmanjši plazemski koncentraciji pa se je zmanjšal za približno 30 %. Polna učinkovitost linagliptina pri kombiniranju z močnimi induktorji P-glikoproteina torej morda ne bo dosežena, zlasti pri dolgotrajni uporabi. Sočasno jemanje z drugimi močnimi induktorji P-glikoproteina in CYP3A4, na primer s karbamazepinom, fenobarbitalom in fenitoinom, ni raziskano.

Ritonavir: pri sočasnem jemanju enkratnega peroralnega odmerka 5 mg linagliptina in večkratnih peroralnih odmerkov 200 mg ritonavirja, močnega inhibitorja P-glikoproteina in CYP3A4, , sta se povečali AUC in C_{max} linagliptina, in sicer za približno dvakrat in trikrat. Nevezane koncentracije, ki so običajno pri terapevtskem odmerjanju linagliptina manjše od 1 %, so se povečale za 4-5-krat po sočasnem jemanju z ritonavirjem. Simulacije plazemske koncentracije linagliptina v stanju dinamičnega ravnovesja ob prisotnosti ritonavirja in brez njega so pokazale, da povečane izpostavljenosti ne spremlja povečano kopičenje. Opisane spremembe farmakokinetike linagliptina ne veljajo za klinično pomembne. Zato so klinično pomembne interakcije z drugimi inhibitorji P-glikoproteina ali CYP3A4 malo verjetne.

Metformin: pri sočasnem jemanju večkratnih odmerkov 850 mg metformina, trikrat na dan, in odmerka 10 mg linagliptina, enkrat na dan, pri zdravih prostovoljcih ni bilo klinično pomembnih sprememb farmakokinetike linagliptina.

Sulfonilsečnine: v stanju dinamičnega ravnovesja se farmakokinetika odmerka 5 mg linagliptina pri sočasnem jemanju enkratnega odmerka 1,75 mg glibenklamida (gliburida) ni spremenila.

Učinki linagliptina na druga zdravila

V opisanih kliničnih študijah linagliptin ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko metformina, gliburida, simvastatina, varfarina, digoksina ali peroralnih kontraceptivov, kar je kazalec *in vivo*, da je možnost povzročanja interakcij zdravila s substrati encimov CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glikoproteina in organskih kationskih prenašalcev (OCT - *organic cationic transporter*) majhna.

Metformin: večkratno sočasno jemanje dnevnih odmerkov 10 mg linagliptina z odmerkom 850 mg metformina, substrata za OCT, pri zdravih prostovoljcih ni vplivalo na farmakokinetiko metformina. Linagliptin ne zavira z OCT posredovanega prenosa.

Sulfonilsečnine: pri sočasnem večkratnem jemanju peroralnih odmerkov 5 mg linagliptina in enkratnega peroralnega odmerka 1,75 mg glibenklamida (gliburida) sta se za 14 % zmanjšali AUC in C_{max} glibenklamida, kar ni veljalo za klinično pomembno. Ker glibenklamid primarno presnavlja CYP2C9, ta izsledek potrjuje, da linagliptin ne zavira CYP2C9. Pri drugih sulfonilsečninah (npr. glipizidu, tolbutamidu in glimepiridu), ki se tako kot glibenklamid primarno izločajo prek CYP2C9, predvidoma ne prihaja do klinično pomembnih interakcij.

Digoksin: sočasno jemanje odmerkov 5 mg linagliptina in več odmerkov 0,25 mg digoksina na dan pri zdravih prostovoljcih ni vplivalo na farmakokinetiko digoksina. Torej linagliptin ne zavira s P-glikoproteinom posredovanega prenosa *in vivo*.

Varfarin: pri večkratnem jemanju dnevnih odmerkov 5 mg linagliptina se farmakokinetika varfarina S(-) ali R(+), substrata za CYP2C9, pri enkratnem odmerku ni spremenila.

Simvastatin: linagliptin je pri večkratnem jemanju dnevni odmerkov pri zdravih prostovoljcih v stanju dinamičnega ravnovesja le minimalno vplival na farmakokinetiko simvastatina, občutljivega substrata za CYP3A4. Po 6-dnevnem sočasnem jemanju supratrapevtskega odmerka 10 mg linagliptina in odmerka 40 mg simvastatina na dan se je AUC simvastatina v plazmi povečala za 34 %, njegova C_{max} v plazmi pa za 10 %.

Peroralni kontraceptivi: pri sočasnem jemanju odmerka 5 mg linagliptina se farmakokinetika levonorgestrela ali etinilestradiola v dinamičnem ravnovesju ni spremenila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporabe linagliptina pri nosečnicah niso preučevali. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi linagliptina bolje izogibati.

Dojenje

Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih kažejo na izločanje linagliptina oziroma njegovih presnovkov v mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z linagliptinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Z linagliptinom niso izvedli študij o učinku na plodnost pri človeku. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Linagliptin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa je treba bolnike opozoriti na tveganje za pojav hipoglikemije, še posebej pri kombinaciji s sulfonilsečnino in/ali insulinom.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri analizi zbranih podatkov s placebom nadzorovanih preskušanjih je bila pojavnost neželenih učinkov pri bolnikih, ki so jemali placebo, podobna kot pri tistih, ki so jemali odmerek 5 mg linagliptina (63,4 % v primerjavi s 59,1 %).

Ukinitiv zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bilo več pri bolnikih, ki so jemali placebo, kot pri tistih, ki so jemali odmerek 5 mg linagliptin (4,3 % v primerjavi s 3,4 %).

Najpogostnejši neželeni učinek je bil »hipoglikemija« pri jemanju trojne kombinacije, ki je vsebovala linagliptin, metformin in sulfonilsečnino; o njej so poročali pri 14,8 % bolnikov v primerjavi s 7,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Neželeni učinek hipoglikemijo je v s placebom nadzorovanih študijah med zdravljenjem z linagliptinom imelo 4,9 % bolnikov. Od tega je bilo po intenzivnosti opredeljenih 4,0 % kot blagi, 0,9 % kot zmerni in 0,1 % kot hudi. O pankreatitisu so poročali pogosteje pri bolnikih, ki so jemali linagliptin (7 dogodkov pri 6580 bolnikih, ki so prejeli linagliptin in 2 dogodka pri 4383 bolnikih, ki so prejeli placebo).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Zaradi vpliva osnovnega zdravljenja na neželene učinke (npr. hipoglikemije) so jih analizirali posebej za različne režime zdravljenja (kot so monoterapija, dodatno jemanje ob metforminu, dodatno jemanje ob metforminu in sulfonilsečnini in dodatno jemanje ob insulinu).

V s placebom nadzorovanih študijah so linagliptin uporabili:

- v kratkotrajni monoterapiji, do 4 tedne,
- v monoterapiji, ki je trajala 12 tednov ali več,
- dodatno ob metforminu,
- dodatno ob metforminu in sulfonilsečnini,
- dodatno ob metforminu in empagliflozinu,
- dodatno ob insulinu z metforminom ali brez njega.

Neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih in navedeni po izrazih MedDRA, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so jemali odmerek 5 mg linagliptina v dvojno slepih študijah samostojno kot monoterapijo ali kot dodatno zdravilo, so navedeni v spodnji preglednici (glejte preglednico 1).

Neželeni učinki so navedeni po absolutni pogostnosti. Po pogostnosti so opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so jemali odmerek 5 mg linagliptina na dan samostojno ali dodatno ob drugih zdravilih pri kliničnem preskušanju in iz izkušenj po začetku trženja.

| Organski sistem | Pogostnost neželenih učinkov |
|--|-------------------------------------|
| Neželeni učinek | |
| Infekcijske in parazitske bolezni | |
| nazofaringitis | občasno |
| Bolezni imunskega sistema | |
| preobčutljivost (npr. bronhialna hiperreaktivnost) | občasno |
| Presnovne in prehranske motnje | |
| hipoglikemija ¹ | zelo pogosto |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | |
| kašelj | občasno |
| Bolezni prebavil | |
| pankreatitis | redko [#] |
| zaprtje ² | občasno |

| Bolezni kože in podkožja | |
|---------------------------------|--------------------|
| angioedem* | redko |
| urtikarija* | redko |
| izpuščaj* | občasno |
| bulozni pemfigoid | redko [#] |
| Preiskave | |
| povečana raven amilaze | občasno |
| povečana raven lipaze** | pogosto |

* Na podlagi izkušenj po začetku trženja

** Na podlagi povečanja ravni lipaze > 3xULN, opaženo pri kliničnih preskušanjih

[#] Na podlagi Študije o srčno-žilni in ledvični varnosti linagliptina (CARMELINA), glejte spodaj

¹ Neželeni učinek opažen v kombinaciji z metforminom in sulfonilsečnino

² Neželeni učinek opažen v kombinaciji z insulinom

Študija o srčno-žilni in ledvični varnosti linagliptina (CARMELINA)

Študija CARMELINA je ocenjevala srčno-žilno in ledvično varnost linagliptina v primerjavi s placebom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in povečanim srčno-žilnim tveganjem, glede na anamnezo ugotovljenih makrovaskularnih ali ledvičnih bolezni (glejte poglavje 5.1). V študiji je sodelovalo 3494 bolnikov, ki so se zdravili z linagliptinom (odmerek 5 mg), in 3485 bolnikov, ki so se zdravili s placebom. Obe terapiji sta bili dodani standardni terapiji na podlagi regionalnih standardov za vrednosti HbA_{1c} in tveganja za srčno-žilna obolenja. Pojavnost neželenih učinkov in resnih neželenih učinkov pri bolnikih, ki so jemali linagliptin, je bila podobna kot pri bolnikih, ki so jemali placebo. Podatki o varnosti iz te študije so bili skladni s prej znanim varnostnim profilom linagliptina.

Pri zdravljeni populaciji so o hudih hipoglikemičnih dogodkih (kjer je bila potrebna pomoč) poročali pri 3,0 % bolnikov, ki so jemali linagliptin, in pri 3,1 % bolnikov, ki so jemali placebo. Med bolniki, ki so ob izhodišču jemali sulfonilsečnino, je bila pojavnost hude hipoglikemije 2,0 % pri bolnikih, ki so se zdravili z linagliptinom, in 1,7 % pri bolnikih, ki so se zdravili s placebom. Med bolniki, ki so ob izhodišču jemali insulin, je bila pojavnost hude hipoglikemije 4,4 % pri bolnikih, ki so se zdravili z linagliptinom, in 4,9 % pri bolnikih, ki so se zdravili s placebom.

V celotnem obdobju študijskega opazovanja je bilo ugotovljeno, da so o akutnem pankreatitisu poročali pri 0,3 % bolnikov, ki so se zdravili z linagliptinom, in 0,1 % bolnikov, ki so se zdravili s placebom.

V študiji CARMELINA so o buloznem pemfigoidu poročali pri 0,2 % bolnikov, ki so se zdravili z linagliptinom, in pri nobenem bolniku, ki se je zdravil s placebom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih so zdravi preizkušanci na splošno dobro prenašali enkratne odmerke do 600 mg linagliptina (kar ustreza 120-kratnemu priporočenemu odmerku). Z odmerki nad 600 mg pri ljudeh ni izkušenj.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja so smiselni običajni podporni ukrepi, npr. odstranitev neabsorbiranega zdravila iz prebavil, klinično spremljanje in po potrebi podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, zaviralci dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4), oznaka ATC: A10BH05

Mehanizem delovanja

Linagliptin je inhibitor DPP-4 (dipeptidil-peptidaze 4, EC 3.4.14.5), encima, ki sodeluje pri inaktivaciji dveh inkretinskih hormonov GLP-1 in GIP (glukagonu podoben peptid 1, od glukoze odvisni insulinotropni polipeptid). Encim DPP-4 oba hormona hitro razgradi. Navedena inkretinska hormona sodelujeta pri fiziološkem uravnavanju homeostaze glukoze.

Inkretini se v majhni količini izločajo ves dan, tik po jedi pa se njihova raven zviša. GLP-1 in GIP povečata biosintezo in izločanje insulina iz beta celic trebušne slinavke, in sicer pri normalni in zvišani ravni glukoze v krvi. GLP-1 poleg tega zmanjša izločanje glukagona iz alfa celic trebušne slinavke, kar zmanjša nastajanje glukoze v jetrih. Linagliptin se zelo učinkovito reverzibilno veže na DPP-4, česar posledica je enakomerno zvišanje ravni aktivnih inkretinov in podaljšanje njenega trajanja. Linagliptin odvisno od ravni glukoze poveča izločanje insulina in zmanjša izločanje glukagona ter tako izboljša skupno homeostazo glukoze.

Linagliptin se selektivno veže na DPP-4. Njegova selektivnost za DPP-4 je *in vitro* več kot 10.000-krat večja kot za DPP-8 ali DPP-9.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost linagliptina so ocenili v osmih randomiziranih nadzorovanih preskušanjih III. faze, ki so zajele 5239 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, od katerih jih je 3319 jemalo linagliptin. Med preizkušanci, ki so jemali linagliptin, je bilo 929 bolnikov, starih 65 let in starejših. Linagliptin je poleg tega jemalo tudi 1238 bolnikov z blago in 143 z zmerno ledvično okvaro. Linagliptin je v enem odmerku na dan klinično pomembno izboljšal urejenost glikemije, ne da bi povzročil klinično pomembno spremembo telesne mase. Raven glikiranega hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) se je podobno znižala v različnih podskupinah (razvrščenih po spolu, starosti, ledvični okvari in indeksu telesne mase). Znižanje je bilo večje pri bolnikih z višjo izhodiščno ravni HbA_{1c}. Pomembna razlika v zmanjšanju HbA_{1c} je bila med bolniki azijske rase (0,8 %) in bolniki bele rase (0,5 %) v združenih študijah.

Monoterapija z linagliptinom pri bolnikih, za katere metformin ni primerno zdravilo

Učinkovitost in varnost monoterapije z linagliptinom so ocenjevali v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je trajala 24 tednov. Pri zdravljenju z enim odmerkom 5 mg linagliptina na dan se je pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo HbA_{1c} približno 8 % le-ta pomembno izboljšala (za

-0,69 % v primerjavi s placebom). Linagliptin je pomembno izboljšal tudi raven glukoze v plazmi na tešče in 2 uri po jedi v primerjavi s placebom. Pojavnost hipoglikemije je bila pri bolnikih, ki so jemali linagliptin, podobna kot pri placebo.

Učinkovitost in varnost monoterapije z linagliptinom so ocenjevali tudi pri bolnikih, za katere metformin ni primerno zdravilo, ker ga ne prenašajo ali je pri njih kontraindiciran zaradi ledvične okvare, in sicer v 18-tedenski dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji. Linagliptin je pomembno izboljšal HbA_{1c} (-0,57 % v primerjavi s placebom) glede na njegovo srednjo izhodiščno vrednost 8,09 %. Pomembno je izboljšal tudi raven glukoze v plazmi na tešče v primerjavi s placebom. Pojavnost hipoglikemije je bila pri zdravljenju z linagliptinom podobna kot pri placebo.

Linagliptin kot dodatno zdravilo ob metforminu

Učinkovitost in varnost linagliptina v kombinaciji z metforminom so ocenjevali v dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji, ki je trajala 24 tednov. Linagliptin je pomembno izboljšal HbA_{1c} (-0,64 % v primerjavi s placebom) glede na njegovo srednjo izhodiščno vrednost 8 %. Pomembno je izboljšal tudi raven glukoze v plazmi na tešče in 2 uri po jedi v primerjavi s placebom. Pojavnost hipoglikemije je bila med zdravljenjem z linagliptinom podobna kot pri placebo.

Linagliptin kot dodatno zdravilo h kombinaciji metformina in sulfonilsečnine

V s placebom nadzorovani 24-tedenski študiji so ocenjevali učinkovitost in varnost linagliptina v odmerkih 5 mg v primerjavi s placebom pri bolnikih, pri katerih kombinacija metformina in sulfonilsečnine ni bila dovolj učinkovita. Linagliptin je pomembno izboljšal HbA_{1c} (-0,62 % v primerjavi s placebom) glede na njegovo srednjo izhodiščno vrednost 8,14 %. Poleg tega je linagliptin pomembno izboljšal raven glukoze v plazmi na tešče in 2 uri po jedi v primerjavi s placebom.

Linagliptin kot dodatno zdravilo h kombinaciji metformina in emagliflozina

Pri bolnikih, neustrezno zdravljenih z metforminom in empagliflozinom (odmerek 10 mg (n = 247) ali 25 mg (n = 217)), je 24-tedensko zdravljenje z odmerkom 5 mg linagliptina, kot dodatnim zdravilom, znižalo prilagojene povprečne vrednosti HbA_{1c} od izhodišča za -0,53 % (pomembna razlika v primerjavi z dodatnim zdravljenjem s placebom -0,32 % (95 % interval zaupanja -0,52; -0,13)) in -0,58 % (pomembna razlika v primerjavi z dodatnim zdravljenjem s placebom -0,47 % (95 % interval zaupanja -0,66; -0,28)). Statistično pomembno večji delež bolnikov, zdravljenih z linagliptinom 5 mg in izhodiščno vrednostjo HbA_{1c} ≥ 7,0 %, je v primerjavi s placebom, dosegel ciljno vrednost HbA_{1c} < 7,0 %.

Linagliptin kot dodatno zdravilo ob zdravljenju z insulinom

Učinkovitost in varnost sočasnega jemanja odmerka 5 mg linagliptina in samega insulina ali v kombinaciji z metforminom in/ali pioglitazonom so ocenili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je trajala 24 tednov. Linagliptin je pomembno izboljšal HbA_{1c} (-0,65 % v primerjavi s placebom), in sicer glede na srednjo izhodiščno vrednost HbA_{1c} 8,3 %. Linagliptin je hkrati pomembno izboljšal tudi vrednost glukoze v plazmi na tešče, poleg tega je v primerjavi s placebom več bolnikov doseglo ciljno vrednost HbA_{1c} < 7,0 %. Ta izid je bil dosežen ob stabilnem odmerku insulina (40,1 i.e.). Med skupinama ni bilo pomembnih razlik v telesni masi. Učinki na lipide v plazmi so bili zanemarljivi. Pojavnost hipoglikemije pri z linagliptinom zdravljenih bolnikih je bila podobna kot pri placebo (22,2 % linagliptin; 21,2 % placebo).

Podatki o 24-mesečni uporabi linagliptina kot dodatnega zdravila ob metforminu v primerjavi z glimepiridom

V študiji, v kateri so primerjali učinkovitost in varnost jemanja odmerka 5 mg linagliptina ali glimepirida (povprečni odmerek 3 mg) pri bolnikih z nezadostno urejeno glikemijo z monoterapijo z metforminom, je bilo srednje znižanje vrednosti HbA_{1c} -0,16 % pri linagliptinu (s srednjo izhodiščno vrednostjo HbA_{1c} 7,69 %) in -0,36 % pri glimepiridu (s srednjo povprečno vrednostjo 7,69 %) s srednjo razliko zdravljenja 0,20 % (97,5 % interval zaupanja: 0,09, 0,299).

Pojavnost hipoglikemije je bila v skupini, ki je jemala linagliptin (7,5 %), pomembno manjša kot v tisti, ki je jemala glimepirid (36,1 %). Pri z linagliptinom zdravljenih bolnikih se je telesna masa v

primerjavi z izhodišnim stanjem pomembno zmanjšala, medtem ko se je pri bolnikih, ki so jemali glimepirid, pomembno povečala (-1,39 v primerjavi s +1,29 kg).

Linagliptin kot dodatno zdravilo pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, podatki o 12-tedenski, s placebom nadzorovani uporabi (stabilno osnovno zdravljenje) in o 40-tedenski, s placebom nadzorovani uporabi v podaljšku (prilagodljivo osnovno zdravljenje)

Učinkovitost in varnost linagliptina so ob stabilnem osnovnem zdravljenju glikemije ocenili tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in hudo ledvično okvaro, ki so sodelovali v dvojno slepi, 12-tedenski, s placebom nadzorovani študiji. Večina bolnikov (80,5 %) je za osnovno zdravljenje uporabljala insulin, samostojno ali v kombinaciji z drugimi peroralnimi antidiabetiki, kot so sulfonilsečnina, glinid in pioglitazon. V 40-tedenskem obdobju sledenja je bilo dovoljeno prilagajanje odmerkov zdravil za osnovno zdravljenje sladkorne bolezni.

Linagliptin je pomembno izboljšal HbA_{1c} (-0,59 % sprememba v primerjavi s placebom po 12 tednih) v primerjavi s srednjo izhodiščno vrednostjo HbA_{1c}, ki je bila 8,2 %. Po 52 tednih je bila opažena razlika v vrednosti HbA_{1c} v primerjavi s placebom -0,72 %.

Med skupinama ni bilo pomembnih razlik v telesni masi. Pojavnost hipoglikemije je bila zaradi povečanja števila nesimptomatskih hipoglikemičnih dogodkov večja med bolniki, ki so jemali linagliptin, kot med bolniki, ki so jemali placebo. Med skupinama ni bilo razlik v pojavnosti hudih hipoglikemičnih dogodkov.

Linagliptin kot dodatno zdravilo pri starejših (starih ≥ 70 let) s sladkorno boleznijo tipa 2

Učinkovitost in varnost linagliptina so pri starejših (starih ≥ 70 let) s sladkorno boleznijo tipa 2 ocenili v dvojno slepi študiji, ki je trajala 24 tednov. Bolniki so za osnovno zdravljenje uporabljali metformin in/ali sulfonilsečnino in/ali insulin. Prvih 12 tednov so bili odmerki osnovnih antidiabetikov stabilni, nato so bila dovoljena prilagajanja. Linagliptin je pomembno izboljšal HbA_{1c} (-0,64 % v primerjavi s placebom po 24 tednih) v primerjavi z njeno srednjo izhodiščno vrednostjo, ki je bila 7,8 %. Pomembno je izboljšal tudi raven glukoze v plazmi na tešče v primerjavi s placebom. Med skupinama ni bilo pomembnih razlik v telesni masi.

Študija o srčno-žilni in ledvični varnosti linagliptina (CARMELINA)

Študija CARMELINA je bila randomizirana študija, v kateri je sodelovalo 6979 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in povečanim srčno-žilnim tveganjem, glede na anamnezo ugotovljenih makrovaskularnih ali ledvičnih bolezni, ki so se zdravili z odmerkom 5 mg linagliptina (3494) ali placebom (3485), dodanima standardni terapiji na podlagi regionalnih standardov za vrednosti HbA_{1c}, tveganja za srčno-žilne bolezni in ledvične bolezni. Študijska populacija je vključevala 1211 (17,4 %) bolnikov, starih ≥ 75 let, in 4348 (62,3 %) bolnikov z ledvično okvaro. Približno 19 % populacije je imelo oGFR med ≥ 45 in < 60 ml/min/1,73 m², 28 % populacije je imelo oGFR med ≥ 30 in < 45 ml/min/1,73 m², oGFR pri 15 % populacije pa je znašal < 30 ml/min/1,73 m². Povprečna izhodiščna vrednost HbA_{1c} je bila 8,0 %.

Namen študije je bil pokazati neinferiornost primarnega srčno-žilnega izida, sestavljenega iz prvega pojava srčno-žilne smrti ali neusodnega miokardnega infarkta (MI) ali neusodne možganske kapi (3P-MACE). Sestavljeni ledvični izid je bil opredeljen kot ledvična smrt ali trajna končna ledvična odpoved ali trajno znižanje oGFR za 40 % ali več.

Po mediani spremljanja 2,2 leti, linagliptin ni povečal tveganja za hude neželene srčno-žilne dogodke ali ledvične izide, kadar je bil dodan standardni terapiji. Ni bilo povečanega tveganja za bolnišnično zdravljenje zaradi srčnega popuščanja, kar je bil dodatni ugotovljeni izid v primerjavi s standardno terapijo brez jemanja linagliptina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Srčno-žilni in ledvični izidi po skupinah zdravljenja v študiji CARMELINA

| | linagliptin 5 mg | placebo | razmerje |
|--|-------------------------|----------------|-----------------|
|--|-------------------------|----------------|-----------------|

| | | | | | tveganja |
|--|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| | število preiskovancev (%) | stopnja pojavnosti na 1000 BL* | število preiskovancev (%) | stopnja pojavnosti na 1000 BL* | (95 % interval zaupanja) |
| število bolnikov | 3494 | | 3485 | | |
| primarni sestavljeni srčno-žilni izid (srčno-žilna smrt, neusodni MI, neusodna možganska kap) | 434 (12,4) | 57,7 | 420 (12,1) | 56,3 | 1,02 (0,89; 1,17)** |
| sekundarni sestavljeni ledvični izid (ledvična smrt, končna ledvična odpoved, 40-% trajno zniževanje oGFR) | 327 (9,4) | 48,9 | 306 (8,8) | 46,6 | 1,04 (0,89; 1,22) |
| umrljivost zaradi vseh vzrokov | 367 (10,5) | 46,9 | 373 (10,7) | 48,0 | 0,98 (0,84; 1,13) |
| srčno-žilna smrt | 255 (7,3) | 32,6 | 264 (7,6) | 34 | 0,96 (0,81; 1,14) |
| bolnišnično zdravljenje zaradi srčnega popuščanja | 209 (6,0) | 27,7 | 226 (6,5) | 30,4 | 0,90 (0,74; 1,08) |

* BL = bolnik-let

** preskus neinferiornosti, ki bi pokazal, da je zgornja meja 95-% IZ za razmerje tveganja nižja od 1,3

Pri analizah napredovanja albuminurije (sprememba z normoalbuminurije v mikro- ali makroalbuminurijo ali z mikroalbuminurije v makroalbuminurijo) je bilo ocenjeno razmerje tveganja 0,86 (95% interval zaupanja 0,78; 0,95) za linagliptin v primerjavi s placebom.

Študija o srčno-žilni varnosti linagliptina (CAROLINA)

CAROLINA je bila randomizirana študija, v kateri je sodelovalo 6033 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 v zgodnji fazi in s povečanim srčno-žilnim tveganjem ali ugotovljenimi zapleti, ki so se zdravili z odmerkom 5 mg linagliptina (3023) ali odmerkom 1 mg - 4 mg glimepiridoma (3010), dodanima standardni terapiji (vključno z osnovnim zdravljenjem z metforminom pri 83 % bolnikov) na podlagi regionalnih standardov za vrednosti HbA_{1c} in dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni. Povprečna starost študijske populacije je bila 64 let, vključevala pa je 2030 (34 %) bolnikov, starih ≥ 70 let. Študijska populacija je vključevala 2089 (35 %) bolnikov s srčno-žilno boleznijo in 1130 (19 %) bolnikov z ledvično okvaro, ki so imeli izhodiščni oGFR < 60 ml/min/1,73 m². Povprečna izhodiščna vrednost HbA_{1c} je bila 7,15 %.

Namen študije je bil pokazati neinferiornost primarnega srčno-žilnega izida, sestavljenega iz prvega

pojava srčno-žilne smrti ali neusodnega miokardnega infarkta (MI) ali neusodne možganske kapi (3P-MACE).

Linagliptin v primerjavi z glimepiridinom ni povečal tveganja za hude neželene srčno-žilne dogodke po mediani spremljanja 6,25 let (glejte preglednico 3). Rezultati so bili enaki pri bolnikih, ki so bili ali niso bili zdravljeni z metforminom.

Preglednica 3: Pomembni neželeni srčno-žilni dogodki (MACE) in umrljivost po skupinah zdravljenja v študiji CAROLINA

| | linagliptin 5 mg | | glimepiridin (1 mg - 4 mg) | | razmerje tveganja (95 % interval zaupanja) |
|---|---------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|---|
| | število preiskovancev (%) | stopnja pojavnosti na 1000 BL* | število preiskovancev (%) | stopnja pojavnosti na 1000 BL* | |
| število bolnikov | 3023 | | 3010 | | |
| primarni sestavljeni srčno-žilni izid (srčno-žilna smrt, neusodni MI, neusodna možganska kap) | 356 (11,8) | 20,7 | 362 (12,0) | 21,2 | 0,98 (0,84; 1,14)** |
| umrljivost zaradi vseh vzrokov | 308 (10,2) | 16,8 | 336 (11,2) | 18,4 | 0,91 (0,78; 1,06) |
| srčno-žilna smrt | 169 (5,6) | 9,2 | 168 (5,6) | 9,2 | 1,00 (0,81; 1,24) |
| bolnišnično zdravljenje zaradi srčnega popuščenja | 112 (3,7) | 6,4 | 92 (3,1) | 5,3 | 1,21 (0,92; 1,59) |

* BL = bolnik-let

** preskus neinferiornosti, ki pokaže, da je zgornja meja 95-% IZ za razmerje tveganja nižja od 1,3

V celotnem obdobju zdravljenja (mediani čas zdravljenja 5,9 let) je imelo zmerno ali hudo hipoglikemijo 6,5 % bolnikov, ki so jemali linagliptin, in 30,9 % bolnikov, ki so jemali glimepiridin, huda hipoglikemija se je pojavila pri 0,3 % bolnikov, ki so jemali linagliptin, in 2,2 % bolnikov, ki so jemali glimepiridin.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z linagliptinom za eno ali več podskupin pediatrične populacije s sladkorno boleznijo tipa 2 (za podatek o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko linagliptina so obsežno proučevali pri zdravih preizkušancih in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po peroralnem jemanju odmerka 5 mg linagliptina se je linagliptin pri zdravih prostovoljcih ali bolnikih hitro absorbiral in dosegel največjo plazemsko koncentracijo (mediani T_{max}) 1,5 ure po jemanju.

Plazemska koncentracija linagliptina se manjša v treh fazah in z dolgim končnim razpolovnim časom

(ki za to zdravilo znaša več kot 100 ur), ki je pretežno posledica nasičene, tesne vezave linagliptina na DPP-4 in ne povečuje kopičenja zdravila. Efektivni razpolovni čas za kopičenje linagliptina, določen pri peroralnem jemanju večkratnih odmerkov 5 mg linagliptina, je približno 12 ur. Pri jemanju odmerka 5 mg linagliptina enkrat na dan je plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena do tretjega odmerka. AUC linagliptina v plazmi se je v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerkih 5 mg linagliptina povečala za 33 % v primerjavi z njeno vrednostjo po prvem odmerku. Koeficienti variacije AUC linagliptina med preizkušanci in pri posameznem preizkušancu so bili majhni (12,6 % oziroma 28,5 %). Zaradi koncentracijsko odvisne vezave linagliptina na DPP-4 farmakokinetika linagliptina na osnovi celotne izpostavitve ni linearna; celokupni AUC linagliptina v plazmi se je povečeval manj kot bi sicer bilo sorazmerno z odmerkom medtem ko se AUC nevezane učinkovine povečuje rahlo sorazmerno z odmerkom. Farmakokinetika linagliptina je bila pri zdravih preizkušancih in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 v glavnem podobna.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost linagliptina je približno 30 %. Pri sočasnem obroku z veliko vsebnostjo maščob se je čas do dosežene C_{max} podaljšal za dve uri, vrednost C_{max} pa je bila za 15 % manjša, kar pa ni vplivalo na AUC_{0-72h} . Klinično pomembnih posledic sprememb vrednosti C_{max} in T_{max} ni pričakovati, zato lahko bolniki jemljejo linagliptin s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Zaradi tkivne vezave je srednji navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenskem odmerku 5 mg linagliptina pri zdravih preizkušancih približno 1110 litrov, kar kaže, da se linagliptin obsežno porazdeli v tkiva. Veza linagliptina na beljakovine v plazmi je odvisna od koncentracije in se zmanjša od približno 99 % pri 1 nmol/l na 75 % - 89 % pri 30 nmol/l ali več, kar priča o zasičenosti vezave na DPP-4 pri večanju koncentracije linagliptina. Pri veliki koncentraciji, pri kateri je DPP-4 povsem zasičen, se je 70 % - 80 % linagliptina vezalo še na druge beljakovine v plazmi poleg DPP-4, zato ga je bilo 30 % - 20 % nevezanega v plazmi.

Biotransformacija

Po jemanju peroralnega odmerka 10 mg [^{14}C] linagliptina, se je približno 5 % radioaktivnosti izločilo z urinom. Presnavljanje je pri izločanju linagliptina sekundarnega pomena. V stanju dinamičnega ravnovesja so odkrili en glavni presnovek, pri katerem je bila relativna izpostavljenost linagliptinu 13,3 %, ki pa je bil farmakološko neaktiven in ni povečeval zaviralnega delovanja linagliptina na DPP-4 v plazmi.

Izločanje

Po jemanju peroralnega odmerka [^{14}C] linagliptina, se je pri zdravih preizkušancih približno 85 % radioaktivnosti izločilo z blatom (80 %) ali urinom (5 %) v 4 dneh po jemanju. Ledvični očistek v stanju dinamičnega ravnovesja je bil približno 70 ml/min.

Posebne populacije

Ledvična okvara

V odprti študiji so po večkratnih odmerkih ocenjevali farmakokinetiko linagliptina (v odmerkih 5 mg linagliptina) pri bolnikih z različnimi stopnjami kronične ledvične odpovedi v primerjavi z njegovo farmakokinetiko pri zdravih preizkušancih. Študija je zajela bolnike, pri katerih so ledvično odpoved na podlagi kreatininskega očistka opredelili kot blago (50 ml/min do < 80 ml/min), zmerno (30 ml/min do < 50 ml/min) in hudo (< 30 ml/min) ter bolnike s končno ledvično odpovedjo na hemodializi. Poleg tega so bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in hudo ledvično okvaro (< 30 ml/min) primerjali z bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim delovanjem ledvic.

Kreatininski očistek so določali s 24-urnimi meritvami kreatinina v seču ali ocenjevali na podlagi serumskega kreatinina po Cockcroft-Gaultovi formuli: $CrCl = [140 - \text{starost}] \times \text{telesna masa} / 72 \times \text{serumski kreatinin}$ [x 0,85 pri ženskah], kjer je starost v letih, telesna masa v kg in serumski kreatinin v mg/dl.

V stanju dinamičnega ravnovesja je bila izpostavljenost linagliptinu pri bolnikih z blago ledvično

okvaro primerljiva izpostavljenosti pri zdravih preizkušancih. Pri zmerni ledvični okvari je bila izpostavljenost v primerjavi s kontrolo zmerno povečana, in sicer za 1,7-krat. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in hudo ledvično okvaro je bila izpostavljenost približno 1,4-krat večja kot pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim ledvičnim delovanjem. Napovedi za AUC linagliptina v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo so kazale na primerljivo izpostavljenost kot pri tistih z zmerno ali hudo ledvično okvaro. Poleg tega obseg izločanja linagliptina med hemodializo ali peritonealno dializo predvidoma ni terapevtsko pomemben. Zato bolnikom s katero koli stopnjo ledvične odpovedi odmerka linagliptina ni treba prilagajati.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo jetrno odpovedjo in brez sladkorne bolezni (po Child-Pughovi klasifikaciji) sta bili AUC in C_{max} linagliptina po jemanju večkratnih odmerkov 5 mg linagliptina podobni kot pri ustreznih kontrolnih zdravih preizkušancih. Za bolnike s sladkorno boleznijo z blago, zmerno ali hudo jetrno okvaro ni predvideno prilagajanje odmerka.

Indeks telesne mase

Odmerka linagliptina ni treba prilagajati na podlagi indeksa telesne mase (ITM), ker ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko linagliptina, kar je pokazala populacijska farmakokinetična analiza podatkov I. in II. faze. Klinična preskušanja, ki so jih opravili pred izdajo dovoljenja za promet, so zajela bolnike z indeksom telesne mase do 40 kg/m².

Spol

Odmerka linagliptina ni treba prilagajati spolu. Spol ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko linagliptina, kar je pokazala populacijska farmakokinetična analiza podatkov I. in II. faze.

Starejši

Odmerka linagliptina ni treba prilagajati starosti do 80. leta, ker ni klinično pomembno vplivala na njegovo farmakokinetiko, kar je pokazala populacijska farmakokinetična analiza podatkov I. in II. faze. Starejši (65 do 80 let, najstarejši bolnik je imel 78 let) in mlajši preizkušanci so imeli primerljive plazemske koncentracije linagliptina.

Pediatrična populacija

V pediatrični študiji faze 2 so preučevali farmakokinetiko in farmakodinamiko odmerkov 1 mg in 5 mg linagliptina pri otrocih in mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih ≥ 10 let do < 18 let. Opaženi farmakokinetični in farmakodinamični odzivi so bili skladni s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih preiskovancih. Odmerek 5 mg linagliptina je pokazal superiornost nad 1 mg odmerkom pri najnižjem zaviranju DPP-4 (72 % v primerjavi z 32 %, $p = 0,0050$) in številčno večje zmanjšanje prilagojene spremembe mediano glede na izhodiščno vrednost HbA_{1c} (-0,63 % v primerjavi z -0,48 %, »ni statistično značilno«). Zaradi omejenega nabora podatkov, je pri interpretaciji rezultatov potrebna previdnost.

Rasa

Odmerka linagliptina ni treba prilagajati različnim rasam. Rasa ni zaznavno vplivala na njegovo koncentracijo v plazmi, kar je pokazala sestavljena analiza razpoložljivih farmakokinetičnih podatkov, ki je zajela bolnike bele rase ter bolnike latinskoameriškega, afriškega in azijskega izvora. Poleg tega so bile farmakokinetične značilnosti linagliptina podobne tudi pri zdravih prostovoljcih v študijah I. faze, ki so zajele Japonce, Kitajce in belo raso.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Jetra, ledvice in prebavila so glavni ciljni organi za toksičnost pri miših in podganah pri ponavljajočem odmerjanju linagliptina z več kot 300-krat večjo izpostavljenostjo kot pri človeku.

Pri podganah so odkrili učinkovanje na reproduktivne organe, ščitnico in limfne organe pri izpostavljenosti, ki je bila več kot 1.500-krat večja od izpostavljenosti pri človeku. Pri psih so po

jemanju srednje velikih odmerkov opazili izrazite psevdoalergijske reakcije s sekundarnimi učinki na srce in žilje, ki so veljale za specifične reakcije pri psih. Pri opicah vrste *Cynomolgus* so se pri izpostavljenosti, ki je bila več kot 450-krat večja kot pri človeku, pokazali kot tarčni organi za toksične učinke: jetra, ledvice, želodec, reproduktivni organi, priželjce, vranica in limfni vozli. Pri izpostavljenosti, ki je več kot 100-krat presejala izpostavljenost za človeka, je bil glavni izid v teh opisih dražec učinek v želodcu.

Linagliptin in njegov glavni presnovek nista delovala genotoksično.

Dveletne študije o karcinogenosti peroralnih odmerkov pri podganah in miših niso izkazale karcinogenega delovanja pri podganah ali mišjih samcih. Pomembno večja pojavnost malignih limfomov, ki so jo odkrili samo pri mišjih samicah, ki so prejemale največje odmerke (več kot 200-krat večje kot za človeka), pa ni pomembna za ljudi (pojasnilo: pojavnost ni bila povezana z zdravljenjem, temveč z močno spremenljivo osnovno pojavnostjo). Podatki študij kažejo, da ni tveganja za karcinogenost pri človeku.

Odmerek, pri katerem še ni opaziti toksičnega učinka (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*) na plodnost, zgodnji razvoj zarodka in teratogenost pri podganah, je 900-krat presejal mejo izpostavljenosti za človeka. NOAEL za samice, zarodke in plodove ter potomce pri podganah, je bil 49-krat večji od izpostavljenosti za človeka. Pri kuncih več kot 1000-krat večja izpostavljenost kot za človeka ni bila povezana s teratogenimi učinki. NOAEL so pri kuncih na podlagi toksičnosti za zarodke in plodove določili pri izpostavljenosti, ki 78-krat presega izpostavljenost za človeka, pri samicah pa 2,1-krat. Zato je malo verjetno, da bi linagliptin pri izpostavljenosti terapevtskim odmerkom vplival na reprodukcijo pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

celuloza, mikrokristalna
hipromeloza
krosповidon
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
smukec
titanov dioksid (E 171)
makrogol (3350)
rdeči železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebni posebni pogoji.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so pakirane v pretisne omote iz oPA-Alu-PVC, zatesnjene z aluminijasto folijo.

Vrste pakiranj:

Škatla s pretisnimi omoti, ki vsebujejo 10, 28, 30, 56, 90, 100 tablet.

Škatla z deljivimi pretisnimi omoti s posameznimi odmerki, ki vsebujejo 10 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1, 100 x 1 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02880/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 12. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 4. 2021