**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Linagliptin/metformin Krka 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Linagliptin/metformin Krka 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Linagliptin/metformin Krka 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg linagliptina in 850 mg metforminijevega klorida.

Linagliptin/metformin Krka 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg linagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Linagliptin/metformin Krka 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Rožnato oranžne, podolgovate, obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete z oznako L1 na eni strani. Velikost tablete: približno 20 mm x 10 mm.

Linagliptin/metformin Krka 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
Svetlo rožnate, podolgovate, obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete z oznako 2 na eni strani. Velikost tablete: približno 21 mm x 10 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Linagliptin/metformin Krka je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 kot dodatek k dieti in telesni aktivnosti za izboljšanje urejenosti glikemije:
- pri bolnikih z nezadostno urejeno boleznijo pri jemanju samo največjega odmerka metformina, ki ga še prenašajo;
- v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, vključno z insulinom, pri bolnikih z nezadostno urejeno boleznijo pri jemanju metformina v kombinaciji s temi zdravili;
- pri bolnikih, ki se že zdravijo s kombinacijo linagliptina in metformina v ločenih tabletah.

(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
*Odrasli z normalnim delovanjem ledvic (GFR ≥ 90 ml/min)*
Odmerek za antihiperglikemično zdravljenje s tem zdravilom je treba individualno prilagoditi bolnikovemu obstoječemu režimu zdravljenja, učinkovitosti in prenašanju, ne da bi prekoračili največji priporočeni dnevni odmerek, ki je 5 mg linagliptina in 2000 mg metforminijevega klorida.

*Bolniki z nezadostno urejeno boleznijo, ki se zdravijo samo z največjim odmerkom metformina, ki ga še prenašajo*

Običajni začetni odmerek tega zdravila za bolnike z nezadostno urejeno boleznijo ob zdravljenju samo z metforminom je 2,5 mg linagliptina dvakrat na dan (skupni dnevni odmerek je 5 mg) z odmerkom metformina, kot so ga že jemali.

*Bolniki, ki so do zamenjave zdravila sočasno jemali linagliptin in metformin*
Pri bolnikih, ki so do zamenjave zdravila sočasno jemali linagliptin in metformin, je treba zdravljenje s tem zdravilom začeti z enakima odmerkoma teh dveh zdravil, kot so ju jemali dotlej.

*Bolniki z nezadostno urejeno boleznijo med zdravljenjem z dvojno kombinacijo, ki vsebuje največji odmerek metformina, ki ga še prenašajo, in sulfonilsečnino*
Z odmerkom tega zdravila morajo bolniki prejeti po 2,5 mg linagliptina dvakrat na dan (skupni dnevni odmerek je 5 mg) in podoben odmerek metformina, kot so ga že jemali. Če jemljejo linagliptin in metforminijev klorid v kombinaciji s sulfonilsečnino, je včasih potreben manjši odmerek sulfonilsečnine, da bi zmanjšali nevarnost hipoglikemije (glejte poglavje 4.4).

*Bolniki z nezadostno urejeno boleznijo pri dvojno kombiniranem zdravljenju z insulinom in največjim odmerkom metformina, ki ga še prenašajo*
Z odmerkom tega zdravila morajo bolniki prejeti po 2,5 mg linagliptina dvakrat na dan (skupni dnevni odmerek je 5 mg) in podoben odmerek metformina, kot so ga že jemali. Pri uporabi linagliptina in metforminijevega klorida v kombinaciji z insulinom je včasih potreben manjši odmerek insulina, da bi zmanjšali nevarnost hipoglikemije (glejte poglavje 4.4).

Zaradi potrebe po različnih odmerkih metformina je to zdravilo na voljo v jakostih 2,5 mg linagliptina in 850 mg metforminijevega klorida ali 2,5 mg linagliptina in1000 mg metforminijevega klorida.

Posebne populacije
*Starejši*
Ker se metformin izloča skozi ledvice, je treba kombinacijo linagliptin/metformin previdno uporabljati pri starejših bolnikih. Da bi, zlasti pri starejših, preprečili z metforminom povezano laktacidozo, je treba pri bolnikih spremljati delovanje ledvic (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

*Ledvična okvara*
GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem dodatnega napredovanja okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, na primer vsake 3 do 6 mesecev.
Pri bolnikih z GFR < 60 ml/min je treba pred uvedbo metformina pregledati dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).
Če ni na voljo ustrezna jakost tega zdravila, je treba namesto fiksne kombinacije uporabiti posamični monokomponenti.

Preglednica 1: Odmerjanje za bolnike z ledvično okvaro

| GFR mL/min | Metformin | Linagliptin |
|---|---|---|
| 60 do 89 | Največji dnevni odmerek je 3000 mg. Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka. | Brez prilagajanja odmerka. |
| 45 do 59 | Največji dnevni odmerek je 2000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka. | Brez prilagajanja odmerka. |
| 30 do 44 | Največji dnevni odmerek je 1000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka. | Brez prilagajanja odmerka. |

| | | |
|---|---|---|
| < 30 | Metformin je kontraindiciran. | Brez prilagajanja odmerka. |

*Jetrna okvara*
To zdravila zaradi učinkovine metformina ne priporočamo za bolnike z jetrno okvaro (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Z uporabo kombinacije linagliptin/metformin pri bolnikih z jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj.

Pediatrična populacija
V kliničnem preskušanju pri pediatričnih bolnikih, starih od 10 do 17 let, ni bila dokazana učinkovitost (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2). Zato zdravljenje otrok in mladostnikov z linagliptinom ni priporočljivo. Linagliptina niso preučevali pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 10 let.

Način uporabe
To zdravilo je treba jemati dvakrat na dan ob jedi, da bi zmanjšali neželene učinke na prebavila, povezane z metforminom.
Vsi bolniki morajo nadaljevati dieto z ustrezno porazdelitvijo vnosa ogljikovih hidratov čez dan. Bolniki s preveliko telesno maso morajo nadaljevati dieto z zmanjšano energijsko vrednostjo.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se spomni. Dvojnega odmerka ne sme vzeti naenkrat. V tem primeru mora pozabljeni odmerek izpustiti.

## 4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- vse vrste akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza)
- diabetična predkoma
- huda ledvična odpoved (GFR < 30 ml/min)
- akutna stanja, pri katerih se lahko spremeni delovanje ledvic, kot so: dehidracija, huda okužba, šok
- bolezni, ki lahko povzročijo tkivno hipoksijo (predvsem akutne bolezni ali poslabšanje kroničnih bolezni), kot so: dekompenzirano srčno popuščanje, odpoved dihal, nedavni miokardni infarkt, šok
- jetrna okvara, akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem (glejte poglavje 4.5)

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno
Kombinacije linagliptin/metformin ne smemo uporabljati za zdravljenje bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1.

Hipoglikemija
Če so linagliptin dodali k sulfonilsečnini ob osnovnem zdravljenju z metforminom, je bila pojavnost hipoglikemije večja kot pri placebu.

Za sulfonilsečnine in insulin je znano, da povzročajo hipoglikemijo. Zato svetujemo previdnost pri uporabi kombinacije linagliptin/metformin skupaj s sulfonilsečnino in/ali insulinom. Presoditi je treba o zmanjšanju odmerka sulfonilsečnine ali insulina (glejte poglavje 4.2).

Hipoglikemija ni opredeljena kot neželeni učinek linagliptina, metformina ali linagliptina in metformina. V kliničnih preskušanjih je bila stopnja pojavnosti hipoglikemije pri bolnikih, ki so jemali linagliptin v kombinaciji z metforminom, in tistih, ki so jemali samo metformin, primerljivo nizka.

Laktacidoza

Laktacidoza, zelo redek, a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni bolezni ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (huda driska ali bruhanje, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje metformina začasno prekiniti; priporoča se posvet z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna okvara, nezadostno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno postenje in vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali negovalce je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki ji sledi koma. Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem metformina in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi (< 7,35), zvišane ravni laktata v plazmi (> 5 mmol/l) in povečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

*Bolniki z znanimi ali domnevnimi mitohondrijskimi boleznimi*
Pri bolnikih z znanimi mitohondrijskimi boleznimi, kot sta sindrom mitohondrijske encefalopatije z laktacidozo in možganski kapi podobnimi dogodki (MELAS – *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*) in maternalno podedovana sladkorna bolezen in prizadetost sluha (MIDD – *Maternal inherited diabetes and deafness*), uporaba metformina ni priporočljiva zaradi tveganja za poslabšanje laktacidoze in nevroloških zapletov, ki lahko povzročijo poslabšanje bolezni.

Če se po zaužitju metformina pojavijo znaki in simptomi, ki so značilni za sindrom MELAS ali MIDD, je treba zdravljenje z metforminom takoj prekiniti in opraviti takojšnjo diagnostično oceno.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev
Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje laktacidoze. Metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno; glejte poglavji 4.2 in 4.5.

Delovanje ledvic
GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja, nato pa v rednih presledkih; glejte poglavje 4.2. Metformin je kontraindiciran pri bolnikih z GFR< 30 ml/min in ga je treba začasno ukiniti, če se pojavijo stanja, ki spremenijo delovanje ledvic; glejte poglavje 4.3.

Delovanje srca
Pri bolnikih s srčnim popuščanjem obstaja večje tveganje za hipoksijo in ledvično okvaro. Pri bolnikih s stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem se kombinacija linagliptin/metformin lahko uporablja ob rednem spremljanju delovanja srca in ledvic. Pri bolnikih z akutnim in nestabilnim srčnim popuščanjem je kombinacija linagliptin/metformin kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Kirurški poseg
Uporabo metformina je treba v času kirurškega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo prekiniti. Zdravljenje se sme ponovno uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

Starejši

Pri zdravljenju bolnikov, starih 80 let in več, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Sprememba kliničnega stanja bolnikov z dotlej urejeno sladkorno boleznijo tipa 2
Ker zdravilo Linagliptin/metformin Krka vsebuje metformin, je treba stanje bolnika z dotlej dobro urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 s tem zdravilom nemudoma oceniti, kadar se pri njem pojavijo laboratorijske nepravilnosti ali klinična bolezen (zlasti nedoločena ali slabo opredeljena), da bi odkrili znake ketoacidoze ali laktacidoze. Ocena mora zajeti raven elektrolitov in ketonov v serumu, glukoze v krvi in, če je indicirano, pH krvi ter ravni laktata, piruvata in metformina. Če se pojavi katerakoli acidoza, je treba zdravilo nemudoma ukiniti in uvesti druge ustrezne korektivne ukrepe.

Akutni pankreatitis
Uporaba zaviralcev 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 leta, 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 s kombinacijo linagliptin/metformin prekiniti; če je akutni pankreatitis potrjen, zdravljenja s kombinacijo linagliptin/metformin ni dovoljeno 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 s kombinacijo linagliptin/metformin ukiniti.

Vitamin B12
Metformin lahko zniža ravni vitamina B12. Tveganje za nizko raven vitamina B12 se povečuje s povečevanjem odmerka metformina, trajanjem zdravljenja in/ali pri bolnikih z dejavniki tveganja, za katere je znano, da povzročajo pomanjkanje vitamina B12. V primeru suma na pomanjkanje vitamina B12 (na primer v primeru anemije ali nevropatije) je treba spremljati ravni vitamina B12 v serumu. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za pomanjkanje vitamina B12 bo morda potrebno občasno spremljanje vitamina B12. Zdravljenje z metforminom je treba nadaljevati, dokler ga bolnik prenaša in nima kontraindikacij. Zagotoviti je treba ustrezno korektivno zdravljenje pomanjkanja vitamina B12 v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami.

Natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Tovrstne študije so izvedli s posamičnima učinkovinama, linagliptinom in metforminom. Sočasno dajanje večkratnih odmerkov linagliptina in metformina niti pri zdravih prostovoljcih niti bolnikih ni pomembneje spremenilo njune farmakokinetike.

Linagliptin
*Ocena medsebojnega delovanja in vitro*
Linagliptin je šibak kompetitivni in glede na mehanizem delovanja šibak do zmeren zaviralec izocima CYP3A4, vendar drugih izocimov CYP ne zavira. Ni induktor izocimov CYP.

Linagliptin je substrat P-glikoproteina in šibko zavira prenos digoksina, ki ga posreduje P-glikoprotein. Na podlagi teh izsledkov in podatkov študij medsebojnega delovanja zdravil *in vivo* ni verjetno, da bi linagliptin povzročal interakcije z drugimi substrati P-glikoproteina.

*Ocena medsebojnega delovanja in vivo*
*Učinki drugih zdravil na linagliptin*
Spodaj navedeni klinični podatki kažejo na majhno tveganje klinično pomembnih interakcij s sočasno danimi zdravili.

Metformin:
Pri sočasnem dajanju večkratnih odmerkov metforminijevega klorida po 850 mg trikrat na dan in 10 mg linagliptina enkrat na dan pri zdravih preiskovancih ni bilo klinično pomembnih sprememb farmakokinetike linagliptina.

Sulfonilsečnine:
V stanju dinamičnega ravnovesja se farmakokinetika linagliptina po 5-mg odmerku pri sočasnem dajanju enkratnega odmerka po 1,75 mg glibenklamida (gliburida) ni spremenila.

Ritonavir:
Pri sočasnem dajanju enkratnega peroralnega odmerka linagliptina po 5 mg in večkratnih 200-mg peroralnih odmerkov ritonavirja, močnega zaviralca P-glikoproteina in CYP3A4, sta se povečali AUC in $C_{max}$ linagliptina, in sicer za približno dvakrat oziroma trikrat. Nevezane koncentracije, ki so običajno pri terapevtskem odmerku linagliptina manjše od 1 %, so se pri sočasnem dajanju z ritonavirjem povečale za 4- do 5-krat. Simulacije koncentracije linagliptina v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja ob prisotnosti ritonavirja in brez njega so pokazale, da povečane izpostavljenosti ne spremlja povečano kopičenje. Opisane spremembe farmakokinetike linagliptina niso klinično pomembne. Klinično pomembnih interakcij z drugimi zaviralci P-glikoproteina ali CYP3A4 zato ni pričakovati.

Rifampicin:
Po večkratnem sočasnem dajanju linagliptina po 5 mg in rifampicina, močnega induktorja P-glikoproteina in CYP3A4, sta se za 39,6 % in 43,8 % zmanjšali AUC in $C_{max}$ linagliptina v stanju dinamičnega ravnovesja ter za približno 30 % zaviralni učinek na DPP-4 pri najmanjši koncentraciji v plazmi. Torej je mogoče, da polna učinkovitost linagliptina pri kombiniranju z močnimi induktorji P-glikoproteina ne bo dosežena, zlasti pri dolgotrajni uporabi. Sočasno dajanje z drugimi močnimi induktorji P-glikoproteina in CYP3A4, na primer s karbamazepinom, fenobarbitalom in fenitoinom, ni raziskano.

*Učinki linagliptina na druga zdravila*
Kot je opisano spodaj, v 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 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glikoproteina in organskih kationskih prenašalcev (OCT – organic cationic transporter) majhna.

Metformin:
Sočasno dajanje večkratnih dnevnih odmerkov linagliptina po 10 mg z 850 mg metforminijevega klorida, substrata OCT, pri zdravih preiskovancih ni pomembno vplivalo na farmakokinetiko metformina. Linagliptin torej ne zavira z OCT posredovanega prenosa.

Sulfonilsečnine:
Pri sočasnem dajanju večkratnih peroralnih odmerkov linagliptina po 5 mg in enkratnega peroralnega odmerka glibenklamida (gliburida) po 1,75 mg 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 dajanje večkratnih dnevnih odmerkov linagliptina po 5 mg in večkratnih odmerkov digoksina po 0,25 mg pri zdravih preiskovancih ni vplivalo na farmakokinetiko digoksina. Linagliptin torej ne zavira s P-glikoproteinom posredovanega prenosa *in vivo*.

Varfarin:
Pri dajanju večkratnih dnevnih odmerkov linagliptina po 5 mg se farmakokinetika varfarina S(-) ali R(+), substrata CYP2C9, po enkratnem odmerku ni spremenila.

Simvastatin:
Linagliptin je pri dajanju večkratnih dnevnih odmerkov pri zdravih preiskovancih le minimalno vplival na farmakokinetiko simvastatina, občutljivega substrata CYP3A4, v stanju dinamičnega ravnovesja. Po 6-dnevnem sočasnem dajanju supraterapevtskega odmerka linagliptina po 10 mg in 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 5 mg linagliptina se farmakokinetika levonorgestrela ali etinilestradiola v stanju dinamičnega ravnovesja ni spremenila.

<u>Metformin</u>
*Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost*
Glukokortikoidi (pri sistemski in lokalni uporabi), agonisti beta-2 in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično delovanje. Bolnika je treba o tem poučiti in zlasti na začetku zdravljenja s temi zdravili pogosteje spremljati njegovo raven glukoze v krvi. Če je potrebno, je treba odmerek antihiperglikemičnega zdravila prilagoditi med zdravljenjem z drugim zdravilom in ob njegovi ukinitvi.

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z metforminom je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

<u>Organski kationski prenašalci (OCT)</u>
Metformin je substrat prenašalcev OCT1 in OCT2. Sočasna uporaba metformina z:
- zaviralci OCT1 (npr. verapamil) lahko zmanjša učinkovitost metformina;
- induktorji OCT1 (npr. rifampicin) lahko poveča obseg gastrointestinalne absorpcije in učinkovitost metformina,
- zaviralci OCT2 (npr. cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol) lahko zmanjša izločanje metformina skozi ledvice, kar lahko vodi v povečanje koncentracije metformina v plazmi;
- zaviralci OCT1 in OCT2 (npr. krizotinib, olaparib) lahko spremeni učinkovitost in izločanje metformina skozi ledvice.

Zato je priporočena previdnost pri sočasni uporabi metformina z navedenimi zdravili, še zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro, saj lahko pride do povečanja koncentracije metformina v plazmi. Če je potrebno, lahko odmerek metformina prilagodimo, saj lahko zaviralci/induktorji OCT spremenijo učinkovitost metformina.

*Sočasna uporaba ni priporočljiva*

*Alkohol*
Zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter.

*Jodirana kontrastna sredstva*
Kombinacijo linagliptin/metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se jo sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno; glejte poglavji 4.2 in 4.4.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Uporabe linagliptina pri nosečnicah niso proučevali. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).
Manjše število podatkov o uporabi metformina pri nosečnicah ne kaže na povečano tveganje za kongenitalne malformacije. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov metformina na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).
Neklinične študije o razmnoževanju niso pokazale aditivnega teratogenega učinka, ki bi ga lahko pripisali sočasnemu dajanju linagliptina in metformina.
Kombinacije linagliptin/metformin se ne sme uporabljati med nosečnostjo. Če bolnica načrtuje nosečnost ali zanosi, je treba zdravljenje s kombinacijo linagliptin/metformin čim prej ukiniti in preiti na insulin, da bi zmanjšali tveganje za malformacije ploda zaradi nenormalnih ravni glukoze v krvi.

Dojenje
Študije na živalih so pokazale, da se pri podganah v laktaciji metformin in linagliptin izločata v mleko. Pri ljudeh se v mleko izloča majhna količina metformina. Ni znano, ali se tudi linagliptin izloča v materino mleko. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s kombinacijo linagliptin/metformin, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost
Študij o učinku kombinacije linagliptin/metformin na plodnost pri človeku niso izvedli. Pri podganjih samcih ali samicah niso ugotovili neželenih učinkov linagliptina na plodnost (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Linagliptin/metformin Krka nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti na tveganje za hipoglikemijo pri uporabi kombinacije linagliptin/metformin skupaj z drugimi antidiabetiki, za katere je znano, da povzročajo hipoglikemijo (npr. sulfonilsečnine).

## 4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila
Varnost linagliptina v odmerkih po 2,5 mg dvakrat na dan (ali bioekvivalentih po 5 mg enkrat na dan) v kombinaciji z metforminom so ocenili pri več kot 6800 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. V s placebom nadzorovanih študijah se je več kot 1800 bolnikov zdravilo s terapevtskimi odmerki po 2,5 mg linagliptina dvakrat na dan (ali z bioekvivalenti po 5 mg linagliptina enkrat na dan) v kombinaciji z metforminom ≥ 12/24 tednov.

V analizi zbranih podatkov iz sedmih s placebom nadzorovanih preskušanj je bila skupna pojavnost neželenih dogodkov pri bolnikih, ki so jemali placebo in metformin, primerljiva z njihovo pojavnostjo pri tistih, ki so jemali po 2,5 mg linagliptina in metformin (54,3 % in 49,0 %). Pogostnost prekinjenih zdravljenj zaradi neželenih dogodkov je bila pri bolnikih, ki so jemali placebo in metformin, primerljiva s pogostnostjo pri tistih, ki so jemali linagliptin in metformin (3,8 % in 2,9 %).

Najpogostnejši neželeni učinek, o katerem so poročali pri kombinaciji linagliptina z metforminom, je bil driska (1,6 %), katerega razmerje je bilo podobno kot pri kombinaciji metformina in placeba (2,4 %).

Hipoglikemija se lahko pojavi, če jemlje bolnik kombinacijo linagliptin/metformin hkrati s sulfonilsečnino (≥ 1 primer na 10 bolnikov).

Tabelarični seznam neželenih učinkov
Neželeni učinki, o katerih so poročali v vseh kliničnih preskušanjih s kombinacijo linagliptina z metforminom ali pri uporabi monokomponent (linagliptina ali metformina) v kliničnih preskušanjih oziroma na podlagi izkušenj po začetku trženja, so spodaj prikazani po organski sistemih. Neželeni učinki, o katerih so pred tem poročali pri posameznih učinkovinah, so lahko potencialni neželeni učinki tudi pri kombinaciji linagliptin/metformin, četudi niso bili opaženi v kliničnih preskušanjih tega zdravila.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in absolutni pogostnosti. Po pogostnosti so opredeljeni kot zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000) ali zelo redki (< 1/10 000) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejemali linagliptin in metformin (kot monokomponento ali v kombinaciji) kot samostojno zdravljenje ali kot dodatek drugim zdravljenjem z antidiabetiki, v kliničnem preskušanju in iz izkušenj po začetku trženja

| **Organski sistem**<br>Neželeni učinek | **Pogostnost neželenega učinka** |
|---|---|
| **Okužbe in infestacije** | |
| Nasopharyngitis | občasni |
| **Bolezni imunskega sistema** | |
| preobčutljivost<br>(npr. bronhialna hiperreaktivnost) | občasni |
| **Presnovne in prehranske motnje** | |
| hipoglikemija[1] | zelo pogosti |
| laktacidoza[§] | zelo redki |
| zmanjšanje ravni/pomanjkanje vitamina B12[§, †] | pogosti |
| **Bolezni živčevja** | |
| motnje okušanja[§] | pogosti |
| **Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora** | |
| kašelj | občasni |
| **Bolezni prebavil** | |
| zmanjšan tek | občasni |

| | |
|---|---|
| driska | pogosti |
| navzea | pogosti |
| pankreatitis | redki [#] |
| bruhanje | občasni |
| zaprtost[2] | občasni |
| bolečina v trebuhu[§] | zelo pogosti |
| **Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov** | |
| motnje delovanja jeter[2] | občasni |
| hepatitis[§] | zelo redki |
| **Bolezni kože in podkožja** | |
| angioedem | redki |
| urtikarija | redki |
| eritem[§] | zelo redki |
| izpuščaj | občasni |
| pruritus | občasni |
| bulozni pemfigoid | redki [#] |
| **Preiskave** | |
| povečana raven amilaze | občasni |
| povečana raven lipaze * | pogosti |

* Na podlagi zvišanja ravni lipaze > 3 × ULN, opaženega v kliničnih preskušanjih.
[#] Na podlagi *Študije o srčno-žilni in ledvični varnosti linagliptina (CARMELINA)*; glejte spodaj.
[§] Ugotovljeni neželeni učinki metformina v obliki monoterapije. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za metformin.
[§] Glejte poglavje 4.4.
[1] Neželeni učinek, opažen pri kombinaciji sulfonilsečnine in kombinacije linagliptin/metformin.
[2] Neželeni učinek, opažen pri kombinaciji insulina in kombinacije linagliptin/metformin.

Opis izbranih neželenih učinkov

*Hipoglikemija*

V eni od študij je bil metforminu in sulfonilsečnini dodan linagliptin. Pri zdravljenju z linagliptinom in metforminom v kombinaciji s sulfonilsečnino je bil najpogostejši neželeni dogodek, o katerem so poročali, hipoglikemija (23,9 % za linagliptin + metformin + sulfonilsečnino in 16,0 % za placebo + metformin + sulfonilsečnino).

Pri zdravljenju z linagliptinom in metforminom v kombinaciji z insulinom je bil najpogostejši neželeni dogodek, o katerem so poročali, hipoglikemija, vendar je do njega prišlo v primerljivem obsegu kot pri placebu in metforminu z insulinom (29,5 % za linagliptin + metformin + insulin in 30,9 % za skupino, ki je prejemala placebo + metformin + insulin); stopnja hudih epizod (kjer je bila potrebna pomoč) je bila nizka (1,5 % in 0,9 %).

*Drugi neželeni učinki*

Bolezni prebavil, kot so navzea, bruhanje, driska in zmanjšan tek ter bolečina v trebuhu, se najpogosteje pojavljajo na začetku zdravljenja s kombinacijo linagliptin/metformin ali metforminijevim kloridom ter večinoma spontano minejo. Da bi jih preprečili, je priporočeno jemanje kombinacije linagliptin/metformin med jedjo ali po njej. Prenašanje zdravila v prebavilih je možno izboljšati tudi s počasnim povečevanjem odmerka metforminijevega klorida.

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 (5 mg), in 3485 bolnikov, ki so se zdravili s placebom. Obe terapiji sta bili dodani standardni terapiji na podlagi regionalnih standardov za vrednosti HbA1c in dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni. Skupna 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 uporabljali 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.

Pediatrična populacija
V kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih od 10 do 17 let, je bil na splošno varnostni profil linagliptina podoben tistemu pri odrasli populaciji.

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

Linagliptin
V nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri zdravih preiskovancih enkratni odmerki do 600 mg linagliptina (kar ustreza 120-kratnemu priporočenemu odmerku) niso bili povezani z od odmerka odvisnim povečanjem neželenih učinkov. Z odmerki nad 600 mg pri ljudeh ni izkušenj.

Metformin
Pri odmerkih metforminijevega klorida do 85 g niso zasledili hipoglikemije, se je pa pri teh odmerkih pojavila laktacidoza. Močno preveliki odmerki metforminijevega klorida ali sočasni dejavniki tveganja lahko povzročijo laktacidozo, ki je nujno medicinsko stanje in jo je treba zdraviti v

bolnišnici. Najučinkovitejša metoda odstranjevanja laktata in metforminijevega klorida je hemodializa.

Ukrepi
Po zaužitju prevelikega odmerka je smiselno uvesti običajne podporne ukrepe, na primer odstraniti neabsorbirano vsebino iz prebavil, uvesti klinično spremljanje in po potrebi izvesti klinične ukrepe.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov, oznaka ATC: A10BD11

Zdravilo Linagliptin/metformin Krka vsebuje kombinacijo dveh antidiabetikov s komplementarnima mehanizmoma delovanja za boljšo urejenost glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: linagliptin, zaviralec dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4), in metforminijev klorid, učinkovino iz skupine bigvanidov.

Linagliptin
*Mehanizem delovanja*
Linagliptin je zaviralec DPP-4 (dipeptidil-peptidaze 4), 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. Oba 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 celic beta trebušne slinavke, in sicer pri normalni in zvišani ravni glukoze v krvi. GLP-1 poleg tega zmanjša izločanje glukagona iz celic alfa 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 njegovega trajanja. Linagliptin odvisno od ravni glukoze poveča izločanje insulina in zmanjša izločanje glukagona ter tako skupno izboljša 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.

Metformin
*Mehanizem delovanja*
Metforminijev klorid je bigvanid z antihiperglikemičnim učinkom, ki zmanjšuje osnovno in postprandialno glukozo v plazmi. Ne stimulira izločanja insulina in tako ne povzroči hipoglikemije.

Metforminijev klorid lahko deluje na tri načine:

(1) z zaviranjem glukoneogeneze in glikogenolize zmanjša nastajanje glukoze v jetrih;
(2) v mišicah, s povečanjem občutljivosti za insulin, izboljša periferni privzem in porabo glukoze;
(3) upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Z delovanjem na glikogen-sintazo metforminijev klorid spodbuja intracelularno sintezo glikogena. Metforminijev klorid poveča sposobnost prenosa vseh doslej znanih membranskih prenašalcev glukoze (GLUT – glucose transporter).

Neodvisno od učinka na glikemijo, metforminijev klorid pri ljudeh ugodno vpliva na presnovo lipidov, kar je bilo dokazano z nadzorovanimi, srednje dolgimi in dolgotrajnimi kliničnimi študijami

terapevtskih odmerkov: metforminijev klorid znižuje ravni skupnega holesterola, holesterola LDL in trigliceridov.

*Klinična učinkovitost in varnost*

*Linagliptin kot dodatno zdravilo ob metforminu*
Učinkovitost in varnost linagliptina v kombinaciji z metforminom so pri bolnikih z nezadostno urejeno glikemijo med monoterapijo z metforminom ocenili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani 24-tedenski študiji. Linagliptin je kot dodatno zdravilo ob metforminu pomembno izboljšal raven HbA1c (sprememba za -0,64 % v primerjavi s placebom), in sicer pri srednji izhodiščni ravni HbA1c 8 %. Hkrati je linagliptin pomembno izboljšal raven glukoze v plazmi na tešče, in sicer za -21,1 mg/dl, in raven glukoze 2 uri po jedi, za -67,1 mg/dl v primerjavi s placebom, poleg tega je večji delež bolnikov dosegel ciljno raven HbA1c, ki je < 7,0 % (28,3 % pri linagliptinu v primerjavi z 11,4 % pri placebu). Ugotovljena pojavnost hipoglikemije je bila pri bolnikih, ki so jemali linagliptin, podobna kot pri bolnikih, ki so jemali placebo. Telesna masa se med skupinama ni pomembno razlikovala.

V 24-tedenski s placebom nadzorovani faktorski študiji začetnega zdravljenja je linagliptin v odmerkih po 2,5 mg dvakrat na dan v kombinaciji z metforminom (500 mg ali 1000 mg dvakrat na dan) pomembno izboljšal glikemične parametre, in sicer v primerjavi z obema monoterapijama, kar je povzeto v preglednici 3 (srednja izhodiščna raven HbA1c 8,65 %).

Preglednica 3: Glikemični parametri na zadnjem obisku (24-tedenska študija) za linagliptin in metformin pri samostojni uporabi in kombinaciji pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in nezadostno urejeno boleznijo z dieto in telesno aktivnostjo

| | **placebo** | **linagliptin 5 mg enkrat na dan[1]** | **metforminijev klorid 500 mg dvakrat na dan** | **linagliptin 2,5 mg dvakrat na dan[1] + metforminijev klorid 500 mg dvakrat na dan** | **metforminijev klorid 1000 mg dvakrat na dan** | **linagliptin 2,5 mg dvakrat na dan[1] + metforminijev klorid 1000 mg dvakrat na dan** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **$HbA_{1c}$ (%)** | | | | | | |
| število bolnikov | n = 65 | n = 135 | n = 141 | n = 137 | n = 138 | n = 140 |
| izhodiščna raven (srednja) | 8,7 | 8,7 | 8,7 | 8,7 | 8,5 | 8,7 |
| sprememba v primerjavi z izhodiščno ravnijo (prilagojena srednja vrednost) | 0,1 | -0,5 | -0,6 | -1,2 | -1,1 | -1,6 |
| razlika v primerjavi s placebom (prilagojena | -- | -0,6 (-0,9; -0,3) | -0,8 (-1,0; -0,5) | -1,3 (-1,6; -1,1) | -1,2 (-1,5; -0,9) | -1,7 (-2,0; -1,4) |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| srednja vrednost) (95-odstotni IZ) | | | | | | |
| bolniki (n, %), ki so dosegli $HbA_{1c}$ < 7 % | 7 (10,8) | 14 (10,4) | 27 (19,1) | 42 (30,7) | 43 (31,2) | 76 (54,3) |
| bolniki (%), ki so prejeli reševalno zdravilo | 29,2 | 11,1 | 13,5 | 7,3 | 8,0 | 4,3 |
| **raven glukoze na tešče (mg/dl)** | | | | | | |
| število bolnikov | n = 61 | n = 134 | n = 136 | n = 135 | n = 132 | n = 136 |
| izhodiščna raven (srednja) | 203 | 195 | 191 | 199 | 191 | 196 |
| sprememba v primerjavi z izhodiščno ravnijo (prilagojena srednja vrednost) | 10 | -9 | -16 | -33 | -32 | -49 |
| razlika v primerjavi s placebom (prilagojena srednja vrednost) (95-odstotni IZ) | -- | -19 (-31; -6) | -26 (-38; -14) | -43 (-56; -31) | -42 (-55; -30) | -60 (-72; -47) |

[1] Skupni dnevni odmerek linagliptina je 5 mg.

Srednje znižanje ravni HbA1c v primerjavi z izhodiščno ravnijo je bilo večinoma večje pri bolnikih z višjo izhodiščno ravnijo HbA1c. Učinki na lipide v plazmi so bili večinoma nevtralni. Telesna masa se je med zdravljenjem s kombinacijo linagliptina in metformina podobno zmanjšala kot pri jemanju samega metformina ali placeba. Pri bolnikih, ki so jemali samo linagliptin, se telesna masa v primerjavi z izhodiščno ni spremenila. Pojavnost hipoglikemije je bila v skupinah podobna (placebo 1,4 %, linagliptin 5 mg 0 %, metformin 2,1 % in linagliptin 2,5 mg + metformin dvakrat na dan 1,4 %).

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani 12-tedenski študiji so ocenili učinkovitost in varnost linagliptina v odmerkih po 2,5 mg dvakrat na dan v primerjavi s 5 mg enkrat na dan, v kombinaciji z metforminom, pri bolnikih z nezadostno urejeno glikemijo na monoterapiji z metforminom. Linagliptin je v odmerkih po 5 mg enkrat na dan in 2,5 mg dvakrat na dan v primerjavi s placebom

primerljivo (IZ: -0,07; 0,19) in pomembno znižal raven HbA1c, in sicer za -0,80 % (z izhodiščne ravni 7,98 %) in -0,74 % (z izhodiščne ravni 7,96 %). Pojavnost hipoglikemije je bila pri bolnikih, ki so se zdravili z linagliptinom, podobna kot pri placebu. Telesna masa se med skupinami ni pomembno razlikovala.

*Linagliptin kot dodatno zdravilo ob kombinaciji metformina in sulfonilsečnine*
Učinkovitost in varnost linagliptina po 5 mg v primerjavi s placebom so ocenili v s placebom nadzorovani 24-tedenski študiji pri bolnikih z nezadostno urejeno boleznijo ob zdravljenju s kombinacijo metformina in sulfonilsečnine. Linagliptin je pomembno izboljšal raven HbA1c (-0,62 % v primerjavi s placebom), in sicer s srednje izhodiščne ravni HbA1c 8,14 %. Pomembno je izboljšal tudi doseganje ciljne ravni HbA1c < 7,0 % (31,2 % pri linagliptinu v primerjavi z 9,2 % pri placebu) ter raven glukoze v plazmi na tešče, z zmanjšanjem za -12,7 mg/dl v primerjavi s placebom. Telesna masa se med skupinama ni pomembno razlikovala.

*Linagliptin kot dodatno zdravilo ob kombinaciji metformina in empagliflozina*
Pri bolnikih z nezadostno urejeno boleznijo med zdravljenjem z metforminom in empagliflozinom (10 mg (n = 247) ali 25 mg (n = 217)) je 24-tedensko zdravljenje z linagliptinom 5 mg kot dodatnim zdravilom znižalo prilagojene srednje vrednosti HbA1c od izhodišča za –0,53 % (pomembna razlika v primerjavi z dodatnim zdravljenjem s placebom –0,32 % (95-% IZ –0,52; -0,13) in –0,58 % (pomembna razlika v primerjavi z dodatnim zdravljenjem s placebom –0,47 % (95-% IZ –0,66; -0,28). Statistično pomembno večji delež bolnikov, zdravljenih z linagliptinom 5 mg in izhodiščno vrednostjo HbA1c ≥ 7,0 %, je v primerjavi s placebom dosegel ciljno vrednost HbA1c < 7,0 %.

*Linagliptin v kombinaciji z metforminom in insulinom*
V s placebom nadzorovani 24-tedenski študiji so ocenili učinkovitost in varnost linagliptina (5 mg enkrat na dan), dodanega k insulinu z ali brez metformina. V tej študiji je 83 % bolnikov jemalo metformin v kombinaciji z insulinom. Linagliptin v kombinaciji z metforminom in insulinom je v tej podskupini pomembno izboljšal raven HbA1c v primerjavi s placebom v kombinaciji z metforminom in insulinom, saj je bila prilagojena srednja sprememba v primerjavi z izhodiščno ravnijo HbA1c (srednja izhodiščna raven HbA1c 8,28 %) -0,68 % (IZ: -0,78; -0,57). Telesna masa se v nobeni od skupin ni pomembno spremenila glede na izhodiščno.

*Podatki o 24-mesečni uporabi linagliptina kot dodatnega zdravila ob metforminu v primerjavi z glimepiridom*
V študiji so primerjali učinkovitost in varnost dodajanja linagliptina v odmerkih po 5 mg ali glimepirida (povprečni odmerek 3 mg) pri bolnikih z nezadostno urejeno glikemijo z monoterapijo z metforminom. Ugotovili so: srednje znižanje ravni HbA1c -0,16 % pri linagliptinu (s srednjo izhodiščno ravnijo HbA1c 7,69 %) in -0,36 % pri glimepiridu (s srednjo izhodiščno ravnijo 7,69 %) s srednjo razliko med zdravljenjema 0,20 % (97,5-% IZ: 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 izhodiščnim 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 starejših (starost ≥ 70 let) s sladkorno boleznijo tipa 2*
Učinkovitost in varnost linagliptina so pri starejših (starost ≥ 70 let) s sladkorno boleznijo tipa 2 ocenili v dvojno slepi študiji, ki je trajala 24 tednov. Za osnovno zdravljenje so bolniki jemali metformin in/ali sulfonilsečnino in/ali insulin. Odmerki osnovnega antidiabetičnega zdravljenje so bili prvih 12 tednov stabilni, nato jih je bilo dovoljeno prilagoditi. Linagliptin je pomembno izboljšal ravni HbA1c (-0,64-odstotna sprememba v primerjavi s placebom po 24 tednih), in sicer z izhodiščne ravni HbA1c 7,8 %. Poleg tega je v primerjavi s placebom pomembno izboljšal raven glukoze na tešče. Telesna masa se med skupinama ni pomembno razlikovala.

V analizi združenih podatkov o starejših bolnikih (starost ≥ 70 let) s sladkorno boleznijo tipa 2 (n = 183), ki so za osnovno zdravljenje jemali metformin in bazalni insulin, je linagliptin v kombinaciji z metforminom in insulinom v primerjavi s placebom v kombinaciji z metforminom in insulinom pomembno izboljšal parametre HbA1c, saj je bila prilagojena srednja sprememba v primerjavi z izhodiščno ravnijo (srednja izhodiščna raven HbA1c 8,13 %) -0,81 % (IZ: -1,01; -0,61).

*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 linagliptinom 5 mg (3494) ali placebom (3485), dodanima standardni terapiji na podlagi regionalnih standardov za vrednosti HbA1c, dejavnike 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 oGF med ≥ 45 in < 60 ml/min/1,73 m2, 28 % populacije je imelo oGF med ≥ 30 in < 45 ml/min/1,73 m2, oGF pri 15 % populacije pa je znašal < 30 ml/min/1,73 m2. Srednja izhodiščna vrednost HbA1c 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 oGF za 40 % ali več.

Po mediani spremljanja 2,2 leta linagliptin ni povečal tveganja za pomembne neželene srčno-žilne dogodke ali ledvične izide, kadar je bil dodan standardni terapiji. Ni bilo povečanega tveganja za hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja, kar je bil dodatni ugotovljeni izid v primerjavi s standardno terapijo brez jemanja linagliptina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (preglednica 4).

Preglednica 4: Srčno-žilni in ledvični izidi po skupinah zdravljenja v študiji CARMELINA

| | **linagliptin 5 mg** | | **placebo** | | **razmerje ogroženosti** |
|---|---|---|---|---|---|
| | število preiskovancev (%) | stopnja pojavnosti na 1000 BL* | število preiskovancev (%) | stopnja pojavnosti na 1000 BL* | (95 % IZ) |
| 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 znižanje oGF) | 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) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| hospitalizacija 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 pokaže, da je zgornja meja 95-% IZ za razmerje ogroženosti nižja od 1,3

Pri analizah napredovanja albuminurije (sprememba z normoalbuminurije v mikro- ali makroalbuminurijo ali z mikroalbuminurije v makroalbuminurijo) je bilo ocenjeno razmerje ogroženosti 0,86 (95-% IZ 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 linagliptinom 5 mg (3023) ali glimepiridom 1-4 mg (3010), dodanima standardni terapiji (vključno z osnovnim zdravljenjem z metforminom pri 83 % bolnikov), na podlagi regionalnih standardov za vrednosti HbA1c in dejavnike 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 oGF < 60 ml/min/1,73 $m^2$. Srednja izhodiščna vrednost HbA1c je bila 7,15 %.

Namen študije je bil pokazati neinferiornost pri primarnem srčno-žilnem izidu, sestavljenem iz prvega pojava srčno-žilne smrti ali neusodnega miokardnega infarkta (MI) ali neusodne možganske kapi (3P-MACE).

Linagliptin, kadar je bil dodan standardni terapiji, v primerjavi z glimepiridom ni povečal tveganja za pomembne neželene srčno-žilne dogodke po mediani spremljanja 6,25 leta (preglednica 5). Rezultati so bili enaki pri bolnikih, ki so bili ali niso bili zdravljeni z metforminom.

Preglednica 5 Pomembni neželeni srčno-žilni dogodki (MACE) in umrljivost po skupinah zdravljenja v študiji CAROLINA

| | **linagliptin 5 mg** | | **glimepirid (1–4 mg)** | | **razmerje ogroženosti** |
|---|---|---|---|---|---|
| | število preiskovancev (%) | stopnja pojavnosti na 1000 BL* | število preiskovancev (%) | stopnja pojavnosti na 1000 BL** | (95 % IZ) |
| število bolnikov | 3023 | | 010 | | |
| 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) |
| hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja | 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 ogroženosti nižja od 1,3

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

*Metformin*
V prospektivni randomizirani študiji (UKPDS) je bila dokazana dolgoročna korist intenzivnega urejanja ravni glukoze v krvi pri sladkorni bolezni tipa 2. Analiza izsledkov pri bolnikih s preveliko telesno maso, ki so se zdravili z metforminom po neuspešni dieti, je pokazala:

- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za katerikoli s sladkorno boleznijo povezan zaplet v skupini z metforminom (29,8 dogodka/1000 bolnikov-let) v primerjavi s samo dieto (43,3 dogodka/1000 bolnikov-let), p = 0,0023, in v primerjavi z združenima skupinama na monoterapiji s sulfonilsečnino in insulinom (40,1 dogodka/1000 bolnikov-let), p = 0,0034;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za katerikoli s sladkorno boleznijo povezan usodni izid: metformin 7,5 dogodka/1000 bolnikov-let, samo dieta 12,7 dogodka/1000 bolnikov-let, p = 0,017;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja celokupne umrljivosti: metformin 13,5 dogodka/1000 bolnikov-let v primerjavi s samo dieto 20,6 dogodka/1000 bolnikov-let (p = 0,011) in v primerjavi z združenima skupinama na monoterapiji s sulfonilsečnino in insulinom 18,9 dogodka/1000 bolnikov-let (p = 0,021);
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja pojava miokardnega infarkta: metformin 11 dogodkov/1000 bolnikov-let, samo dieta 18 dogodkov/1000 bolnikov-let, (p = 0,01).

Pediatrična populacija
Klinično učinkovitost in varnost empagliflozina 10 mg z možnostjo povečanja odmerka na 25 mg ali linagliptina 5 mg enkrat na dan so preučevali pri otrocih in mladostnikih, starih od 10 do 17 let, s T2DM v dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji z vzporednimi skupinami (DINAMO) v obdobju 26 tednov, z dvojno slepim obdobjem podaljšanja varnosti aktivnega zdravljenja do 52 tednov. 91 % bolnikov v študiji je prejemalo osnovno zdravljenje z metforminom k dieti in telesni aktivnosti. Ob izhodišču je bila povprečna vrednost HbA1c 8,03 %. Zdravljenje z linagliptinom 5 mg ni povzročilo pomembnega izboljšanja HbA1c. Po 26 tednih je bila razlika v prilagojeni srednji spremembi HbA1c pri zdravljenju z linagliptinom v primerjavi s placebom –0,34 % (95-% IZ; –0,99, 0,30; p = 0,2935). Prilagojena povprečna sprememba HbA1c glede na izhodiščno vrednost je bila 0,33 % pri bolnikih, zdravljenih z linagliptinom, in 0,68 % pri bolnikih, zdravljenih s placebom (glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Bioekvivalenčne študije pri zdravih preiskovancih so pokazale, da so tablete s kombinacijo linagliptin/metformin (linagliptin/metforminijev klorid) bioekvivalentne sočasno danim posamičnim tabletam linagliptina in metforminijevega klorida.

Po dajanju kombinacije linagliptin/metformin 2,5/1000 mg s hrano se skupna izpostavljenost linagliptinu ni spremenila. AUC metformina se ni spremenila, toda srednja največja koncentracija metformina v serumu se je pri jemanju s hrano zmanjšala za 18 %. Pri jemanju s hrano so zasledili tudi podaljšan čas do največje koncentracije v serumu, in sicer za 2 uri. Ni verjetno, da bi bile te spremembe klinično pomembne.

Trditve v nadaljevanju temeljijo na farmakokinetičnih lastnostih posamičnih učinkovin v kombinaciji linagliptin/metformin.

Linagliptin

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

Plazemska koncentracija linagliptina se manjša v treh fazah in z dolgim končnim razpolovnim časom (ki za linagliptin znaša več kot 100 ur), ki je pretežno posledica nasičene, tesne vezave linagliptina na DPP-4 in ne povečuje kopičenja učinkovine. Efektivni razpolovni čas za kopičenje linagliptina, določen pri peroralnem dajanju večkratnih odmerkov po 5 mg, je približno 12 ur. Pri dajanju po 5 mg linagliptina enkrat na dan so koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene do tretjega odmerka. AUC linagliptina v plazmi se je v stanju dinamičnega ravnovesja po 5-mg odmerkih povečala za približno 33 % v primerjavi z njeno vrednostjo po prvem odmerku. Koeficienti variacije AUC linagliptina pri posameznem preiskovancu in med preiskovanci so bili majhni (12,6 % oziroma 28,5 %). Zaradi od koncentracije odvisne vezave linagliptina na DPP-4 njegova farmakokinetika na osnovi celotne izpostavljenosti ni linearna. Skupna AUC linagliptina v plazmi se je povečevala manj kot bi sicer bilo sorazmerno z odmerkom, medtem ko se AUC nevezane učinkovine povečuje približno sorazmerno z odmerkom. Farmakokinetika linagliptina je bila pri zdravih preiskovancih in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 v glavnem podobna.

*Absorpcija*

Absolutna biološka uporabnost linagliptina je približno 30-odstotna. 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, vendar vpliva na AUC0-72h niso opazili. 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 enkratnem intravenskem odmerku 5 mg linagliptina pri zdravih preiskovancih približno 1110 litrov, kar kaže, da se linagliptin obsežno porazdeli v tkiva. Vezava linagliptina na beljakovine v plazmi je odvisna od koncentracije in se zmanjša iz približno 99 % pri 1 nmol/l na 75 do 89 % pri ≥ 30 nmol/l, kar priča o zasičenosti vezave na DPP-4 pri večanju koncentracije linagliptina. Pri velikih koncentracijah, pri katerih je DPP-4 povsem zasičen, se je 70 do 80 % linagliptina vezalo še na druge beljakovine v plazmi poleg DPP-4, zato ga je bilo 20 do 30 % nevezanega v plazmi.

*Biotransformacija*

Po dajanju peroralnega odmerka po 10 mg [$^{14}$C]-linagliptina se je približno 5 % radioaktivnosti izločilo s sečem. 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 dajanju peroralnega odmerka [$^{14}$C]-linagliptina se je pri zdravih preiskovancih približno 85 % radioaktivnosti izločilo z blatom (80 %) ali s sečem (5 %) v 4 dneh po dajanju. Ledvični očistek v stanju dinamičnega ravnovesja je bil približno 70 ml/min.

*Ledvična okvara*

V stanju dinamičnega ravnovesja je bila izpostavljenost linagliptinu pri bolnikih z blago ledvično okvaro primerljiva izpostavljenosti pri zdravih preiskovancih. 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 delovanjem ledvic. 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 z ledvično okvaro odmerka linagliptina ni treba prilagajati. Zdravljenje z linagliptinom se lahko nadaljuje z eno tableto pri enakem skupnem dnevnem odmerku po 5 mg, če kombinacijo linagliptin/metformin ukinemo zaradi znakov ledvične okvare.

*Jetrna okvara*
Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo jetrno okvaro (po Child-Pughovi klasifikaciji) sta bili srednji AUC in $C_{max}$ linagliptina po dajanju večkratnih odmerkov po 5 mg podobni kot pri ustreznih zdravih preiskovancih.

*Indeks telesne mase*
Indeks telesne mase 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/$m^2$.

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

*Starejši*
Starost ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko linagliptina, kar je pokazala populacijska farmakokinetična analiza podatkov I. in II faze. Starejši (65 do 80 let, najstarejši bolnik je imel 78 let) in mlajši preiskovanci so imeli primerljive plazemske koncentracije linagliptina. Najmanjše koncentracije linagliptina pred naslednjim odmerkom so merili tudi starejšim s sladkorno boleznijo tipa 2 (starost ≥ 70 let), in sicer v 24-tedenski študiji III. faze. V njej so bile koncentracije linagliptina znotraj razpona vrednosti, ki so jih prej izmerili pri mlajših bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

*Pediatrična populacija*
V pediatrični študiji 2. faze so preučevali farmakokinetiko in farmakodinamiko 1 mg in 5 mg linagliptina pri otrocih in mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih od ≥ 10 do < 18 let. Opaženi farmakokinetični in farmakodinamični odzivi so bili skladni s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih preiskovancih. Linagliptin 5 mg je pokazal superiornost nad 1 mg odmerkom pri zaviranju DPP-4 pri najmanjši koncentraciji pred naslednjim odmerkom (72 % v primerjavi z 32 %, p = 0,0050) in številčno večje zmanjšanje prilagojene srednje spremembe HbA1c glede na izhodiščno vrednost (–0,63 % v primerjavi z –0,48 %, »ni statistično značilno«). Zaradi omejenega nabora podatkov je pri interpretaciji rezultatov potrebna previdnost.

V pediatrični študiji III. faze so preučevali farmakokinetiko in farmakodinamiko (sprememba HbA1c glede na izhodiščno vrednost) 5 mg linagliptina pri otrocih in mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih od 10 do 17 let. Opaženo razmerje med izpostavljenostjo in odzivom je bilo na splošno primerljivo med pediatričnimi in odraslimi bolniki, pri čemer je bil pri otrocih učinek zdravila manjši. Peroralno dajanje linagliptina je pokazalo izpostavljenost znotraj razpona, ki so ga opazili pri odraslih bolnikih. Opaženi geometrijska srednja koncentracija pred naslednjim odmerkom in geometrijska srednja koncentracija 1,5 ure po dajanju (kar predstavlja koncentracijo okoli $T_{max}$) v dinamičnem ravnovesju sta bili 4,30 nmol/l oziroma 12,6 nmol/l. Ustrezni plazemski koncentraciji pri odraslih bolnikih sta bili 6,04 nmol/l oz. 15,1 nmol/l.

*Rasa*
Rasa ni zaznavno vplivala na koncentracijo linagliptina v plazmi, kar je pokazala sestavljena analiza razpoložljivih farmakokinetičnih podatkov, ki je zajela bolnike bele rase ter latinskoameriškega,

afriškega in azijskega porekla. Poleg tega so bile farmakokinetične značilnosti linagliptina podobne tudi v namenskih študijah I. faze, ki so zajele zdrave Japonce, Kitajce in belce ter Američane afriškega porekla s sladkorno boleznijo tipa 2.

Metformin

*Absorpcija*

Po peroralni uporabi doseže metformin $T_{max}$ v 2,5 ure. Absolutna biološka uporabnost tablete po 500 mg ali 850 mg metforminijevega klorida je pri zdravih preiskovancih približno 50 do 60 %. Po peroralnem odmerku znaša neabsorbirani delež, ki se pojavi v blatu, od 20 do 30 %.

Po peroralni uporabi je absorpcija metforminijevega klorida saturabilna in nepopolna. Domnevajo, da je farmakokinetika absorpcije metforminijevega klorida nelinearna.

Pri uporabi priporočenih odmerkov po shemah odmerjanja doseže metforminijev klorid koncentracijo v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja v 24 do 48 urah in je na splošno manjša od 1 µg/ml. Največja koncentracija metforminijevega klorida v plazmi ($C_{max}$) v kontroliranih kliničnih preskušanjih tudi ob največjih odmerkih ni presegla 5 µg/ml.

Hrana zmanjša obseg absorpcije metforminijevega klorida in jo nekoliko upočasni. Po dajanju odmerka po 850 mg so izmerili za 40 % manjšo največjo koncentracijo v plazmi, za 25 % manjšo AUC (površino pod krivuljo) in za 35 minut podaljšan čas do največje koncentracije v plazmi. Klinični pomen teh zmanjšanj ni znan.

*Porazdelitev*

Vezava na beljakovine v plazmi je zanemarljiva. Metforminijev klorid se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša od največje koncentracije v plazmi in se pojavi ob približno istem času. Rdeče krvne celice najverjetneje predstavljajo sekundarni prostor porazdelitve. Povprečni volumen porazdelitve (Vd) je med 63 in 276 l.

*Biotransformacija*

Metforminijev klorid se nespremenjen izloči s sečem. Pri ljudeh niso identificirali nobenih presnovkov.

*Izločanje*

Ledvični očistek metforminijevega klorida je > 400 ml/min, kar kaže, da se metforminijev klorid izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je navidezni končni razpolovni čas izločanja približno 6,5 ure.
Če je delovanje ledvic okvarjeno, se ledvični očistek zmanjša sorazmerno z očistkom kreatinina. Razpolovni čas izločanja se tako podaljša, kar povzroči povečanje koncentracije metforminijevega klorida v plazmi.

*Pediatrična populacija*

Študija z enkratnim odmerkom: po dajanju enkratnih odmerkov metforminijevega klorida 500 mg je bil farmakokinetični profil pri pediatričnih bolnikih podoben tistemu pri zdravih odraslih.

Študija z večkratnimi odmerki: na voljo so podatki ene študije. Po ponavljajočih odmerkih po 500 mg, ki so jih dajali dvakrat na dan 7 dni pediatričnim bolnikom, sta bili največja koncentracija v plazmi ($C_{max}$) in sistemska izpostavljenost ($AUC_{0-t}$) za približno 33 % oziroma 40 % manjši v primerjavi z vrednostmi pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so prejemali ponavljajoče odmerke po 500 mg dvakrat na dan 14 dni. Ta izsledek je manjšega kliničnega pomena, ker odmerke titriramo individualno na podlagi urejenosti glikemije.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Linagliptin in metformin
V študijah splošne toksičnosti, ki so jih do 13 tednov izvajali pri podganah, so sočasno dajali linagliptin in metformin. Edina opažena interakcija med linagliptinom in metforminom je bila zmanjšanje prirasta telesne mase. Pri izpostavljenosti ravnem AUC, ki so bile do 2-krat oziroma do 23-krat večje kot pri človeku, niso zasledili drugih aditivnih toksičnih učinkov, ki bi bili posledica dajanja kombinacije linagliptina in metformina.

Študija o učinkih na zarodek in plod pri brejih podganah ni pokazala na teratogene učinke sočasnega dajanja linagliptina in metformina pri izpostavljenosti ravnem AUC, ki so bile do 4-krat oziroma do 30-krat večje kot pri človeku.

Linagliptin
Jetra, ledvice in prebavila so glavni ciljni organi za toksičnost pri miših in podganah pri ponavljajočih odmerkih linagliptina z več kot 300-krat večjo izpostavljenostjo kot pri človeku.
Pri podganah so odkrili učinke na reproduktivne organe, ščitnico in limfne organe pri izpostavljenosti, ki je bila več kot 1500-krat večja od izpostavljenosti pri človeku. Pri psih so po dajanju srednje velikih odmerkov opazili izrazite psevdoalergijske reakcije s sekundarnimi učinki na srce in ožilje, ki so veljale za specifične pri psih. Pri opicah vrste Cynomolgus so se pri izpostavljenosti, ki je bila več kot 450-krat večja kot pri človeku, kot ciljni organi za toksične učinke pokazali: jetra, ledvice, želodec, reproduktivni organi, timus, vranica in limfni vozli. Pri izpostavljenosti, ki je več kot 100-krat presegala tisto pri človeku, je bilo glavno opažanje pri teh opicah draženje v želodcu.

Linagliptin in njegov glavni presnovek nista delovala genotoksično.
Dveletne študije o kancerogenosti peroralnih odmerkov pri podganah in miših niso pokazale kancerogenega delovanja pri podganah ali mišjih samcih. Pomembno večja pojavnost malignih limfomov, ki so jo odkrili samo pri mišjih samicah pri največjih odmerkih (več kot 200-krat večjih 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 kancerogenost pri človeku.

Odmerek, pri katerem še ni opaziti toksičnega učinka (NOAEL) na plodnost, zgodnji razvoj zarodka in teratogenost pri podganah, več kot 900-krat presega izpostavljenost pri človeku. NOAEL za toksične učinke na samice, zarodke in plode ter potomce pri podganah je bil 49-krat večji od izpostavljenosti pri človeku. Pri kuncih več kot 1000-krat večja izpostavljenost kot pri človeku ni bila povezana s teratogenimi učinki. NOAEL za toksične učinke na zarodke in plode pri kuncih so določili pri izpostavljenosti, ki 78-krat presega izpostavljenost pri človeku, za toksične učinke na samice pa pri izpostavljenosti, ki 2,1-krat presega izpostavljenost pri človeku. Zato ni verjetno, da bi linagliptin pri izpostavljenosti terapevtskim odmerkom vplival na reprodukcijo pri človeku.

Metformin
Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete
kopovidon
mikrokristalna celuloza (E460)

premreženi natrijev karmelozat
brezvodni, koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga
polivinilalkohol (E1203)
kalcijev karbonat (E170)
makrogol 3350 (E1521)
smukec (E553b)
rdeči železov oksid (E172)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PVDC/bel PVC//Al) v škatli po 10, 30, 56, 60 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/26/03339/001-008

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23.7.2026

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.3.2026