

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Sansik 5 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg linagliptina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Okrugla, bikonveksna, ružičasta filmom obložena tableta, promjera 8,1 mm ± 0,5 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

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

monoterapija

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

kombinirana terapija

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

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

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

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

##### Posebne populacije

###### *Oštećenje bubrega*

Bolesnicima s oštećenjem bubrega nije potrebno prilagođavanje doze linagliptina.

###### *Oštećenje jetre*

Farmakokinetička ispitivanja ne ukazuju na potrebu prilagođavanja doze za bolesnike s oštećenjem jetre, ali niti nema kliničkog iskustva za te bolesnike.

###### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi.

### Pedijatrijska populacija

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

### Način primjene

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

## **4.3 Kontraindikacije**

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

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Općenito

Linagliptin se ne smije primjenjivati kod bolesnika s dijabetesom tipa 1 ili u liječenju dijabetičke ketoacidoze.

### Hipoglikemija

Monoterapija linagliptinom je pokazala usporedivu incidenciju hipoglikemije u odnosu na placebo. U kliničkim ispitivanjima linagliptina, kao dijela kombinirane terapije s lijekovima za koje nije poznato da izazivaju hipoglikemiju (metformin), stope hipoglikemije prijavljene uz linagliptin, bile su slične stopama kod bolesnika koji su uzimali placebo.

Kada je linagliptin dodavan uz sulfonilureju (na osnovno liječenje metforminom), incidencija hipoglikemije povećala se iznad incidencije uz placebo (vidjeti dio 4.8).

Poznato je da sulfonilureje i inzulin izazivaju hipoglikemiju. Stoga se savjetuje oprez kada se primjenjuje linagliptin u kombinaciji sa sulfonilurejom i/ili inzulinom. Može se razmotriti sniženje doze sulfonilureje ili inzulina (vidjeti dio 4.2).

### Akutni pankreatitis

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

### Bulozni pemfigoid

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

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Procjena interakcija lijeka *in vitro*

Linagliptin je niskokompetetivan te slab do umjeren mehanizmom uvjetovan inhibitor CYP izoenzima CYP3A4, ali ne inhibira druge CYP-izoenzime. Nije induktor CYP izoenzima.

Linagliptin je P-glikoproteinski supstrat, koji inhibira prijenos digoksina posredovan P-glikoproteinom s niskom potencijom. Na osnovi ovih rezultata kao i *in vivo* ispitivanja interakcija, ne smatra se da linagliptin izaziva interakcije s drugim P-gp supstratima.

## Procjena interakcija lijeka *in vivo*

### *Učinci drugih lijekova na linagliptin*

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

**Rifampicin:** Višekratna istodobna primjena 5 mg linagliptina s rifampicinom, snažnim induktorom P-glikoproteina i CYP3A4, rezultirala je smanjenjem AUC i  $C_{max}$  linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže za 39,6% odnosno 43,8% te smanjenjem inhibicije DPP-4 pri minimalnim koncentracijama za oko 30%. Stoga se ne mora nužno postići potpuna djelotvornost linagliptina u kombinaciji sa snažnim P-gp induktorima, osobito pri njihovoj dugotrajnoj primjeni. Istodobna primjena s drugim snažnim induktorima P-glikoproteina i CYP3A4, kao što su karbamazepin, fenobarbital i fenitoin, nije ispitivana.

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

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

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

### *Učinci linagliptina na druge lijekove*

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

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

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

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

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

**Simvastatin:** Višekratne dnevne doze linagliptina imale su minimalan učinak na farmakokinetiku simvastatina u stanju dinamičke ravnoteže, osjetljivog supstrata CYP3A4, kod zdravih dobrovoljaca. Nakon primjene suprat terapijske doze 10 mg linagliptina istodobno s 40 mg simvastatina dnevno u

trajanju od 6 dana, AUC simvastatina u plazmi povećan je za 34%, a  $C_{max}$  u plazmi za 10%.

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

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

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

##### Dojenje

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

##### Plodnost

Nisu provedena ispitivanja učinka linagliptina na ljudsku plodnost. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

U združenoj analizi placebom kontroliranih ispitivanja, ukupna incidencija nuspojava kod bolesnika liječenih placebom bila je slična skupini na linagliptinu 5 mg (63,4% u odnosu na 59,1%). Prekid terapije zbog nuspojava bio je veći kod bolesnika koji su primali placebo u usporedbi s linagliptinom 5 mg (4,3% naspram 3,4%).

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

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

##### Tablični popis nuspojava

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

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

- kratkotrajne monoterapije do 4 tjedna;
- monoterapije s trajanjem  $\geq 12$  tjedana;
- dodatka uz metformin;
- dodatka uz metformin + sulfonilureja;
- dodatka uz metformin i empagliflozin;
- dodatka uz inzulin, s ili bez metformina.

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

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

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

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

\* na osnovi iskustava nakon stavljanja lijeka u promet

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

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

<sup>1</sup> nuspojava opažena u kombinaciji s metforminom plus sulfonilurejom

<sup>2</sup> nuspojava opažena u kombinaciji s inzulinom

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

U ispitivanju CARMELINA ocijenjena je sigurnost primjene linagliptina za kardiovaskularni sustav i bubrege naspram placeba u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i povećanim kardiovaskularnim rizikom dokazanim na temelju utvrđene makrovaskularne ili bubrežne bolesti u anamnezi (vidjeti dio 5.1). Ispitivanje je uključilo 3494 bolesnika liječena linagliptinom (5 mg) te 3485 bolesnika koji su primali placebo. Obje terapije bile su dodane standardnom liječenju usmjerenom na postizanje lokalno važećih standarda za HbA<sub>1c</sub> i kardiovaskularne faktore rizika. Ukupna incidencija štetnih događaja i ozbiljnih štetnih događaja u bolesnika koji su primali linagliptin bila je slična onoj u bolesnika koji su primali placebo. Podaci o sigurnosti primjene iz ovog ispitivanja bili su u skladu s otprilike poznatim sigurnosnim profilom linagliptina.

U liječenoj populaciji, događaji teške hipoglikemije (koji su zahtijevali pomoć) bili su prijavljeni u 3,0% bolesnika koji su primali linagliptin i u 3,1% bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su od početka ispitivanja uzimali sulfonilureju, incidencija teške hipoglikemije iznosila je 2,0% u bolesnika liječenih linagliptinom te 1,7% u bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su od početka ispitivanja primjenjivali inzulin, incidencija teške hipoglikemije

iznosila je 4,4% u bolesnika liječenih linagliptinom te 4,9% u bolesnika koji su primali placebo.

Tijekom ukupnog razdoblja promatranja u ispitivanju, ustanovljeni akutni pankreatitis prijavljen je u 0,3% bolesnika liječenih linagliptinom te u 0,1% bolesnika koji su primali placebo.

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

#### Pedijatrijska populacija

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

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## **4.9 Predoziranje**

#### Simptomi

Tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja na zdravim osobama, jednostruke doze do 600 mg linagliptina (što odgovara 120 puta višim dozama od preporučenih) bile su općenito dobro podnošene. Nema iskustva s dozama iznad 600 mg u ljudi.

#### Terapija

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji se primjenjuju u dijabetesu, inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), ATK oznaka: A10BH05

#### Mehanizam djelovanja

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

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

8 randomiziranih kontroliranih ispitivanja faze 3, koja su uključivala 5 239 bolesnika s dijabetesom tipa 2, od kojih je 3 319 liječeno linagliptinom, provedeno je kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost. Ova ispitivanja obuhvaćala su 929 bolesnika, od 65 i više godina starosti koji su bili na

linagliptinu. Također je na linagliptinu bilo 1 238 bolesnika s blagim oštećenjem bubrega i 143 bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega. Linagliptin jedanput dnevno doveo je do klinički značajnih poboljšanja kontrole glikemije, bez klinički relevantne promjene tjelesne težine. Smanjenja glikoziliranog hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) bila su slična u raznim podskupinama, uključujući spol, dob, oštećenje bubrega i indeks tjelesne mase (BMI). Viša početna vrijednost HbA<sub>1c</sub> bila je povezana s većim smanjenjem u HbA<sub>1c</sub>. Postojala je značajna razlika u smanjenju HbA<sub>1c</sub> između azijskih bolesnika (0,8%) i bijelaca (0,5%) u združenim ispitivanjima.

*Linagliptin u obliku monoterapije kod bolesnika za koje terapija metmorfinom nije prikladna*  
Djelotvornost i sigurnost monoterapije linagliptinom ocjenjivana je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju 24 tjedna. Liječenje jednokratnom dnevnom dozom linagliptina od 5 mg pokazalo je značajno poboljšanje u HbA<sub>1c</sub> (-0,69 % promjene u usporedbi s placebom) kod bolesnika s početnom vrijednošću HbA<sub>1c</sub> od oko 8 %. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja glukoze u plazmi natašte, postprandijalnoj glukozi 2 sata nakon obroka u usporedbi s placebom. Primijećena incidencija hipoglikemije kod bolesnika liječenih linagliptinom bila je slična placebo.

Djelotvornost i sigurnost monoterapije linagliptinom ocjenjivane su također kod bolesnika za koje terapija metmorfinom nije prikladna zbog nepodnošljivosti ili kontraindiciranosti zbog oštećenja bubrega u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 18 tjedana. Linagliptin je pokazao značajna poboljšanja u HbA<sub>1c</sub> (-0,57% promjene u usporedbi s placebom), u odnosu na prosječnu početnu vrijednost HbA<sub>1c</sub> od 8,09%. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja glukoze u plazmi natašte u usporedbi s placebom. Primijećena incidencija hipoglikemije kod bolesnika liječenih linagliptinom bila je slična placebo.

#### *Linagliptin kao dodatak terapiji metforminom*

Djelotvornost i sigurnost linagliptina u kombinaciji s metforminom ocjenjivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna. Linagliptin je pokazao značajna poboljšanja u HbA<sub>1c</sub>, (-0,64% promjene u usporedbi s placebom) u odnosu na prosječan početni HbA<sub>1c</sub> od 8 %. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja glukoze u plazmi natašte, postprandijalnoj glukozi 2 sata nakon obroka u usporedbi s placebom. Primijećena incidencija hipoglikemije kod bolesnika liječenih linagliptinom bila je slična placebo.

#### *Linagliptin kao dodatak kombiniranoj terapiji metforminom i sulfonilurejom*

Provedeno je placebom kontrolirano ispitivanje u trajanju od 24 tjedna u svrhu ocjene djelotvornosti i sigurnosti linagliptina od 5 mg, u odnosu na placebo, kod bolesnika koji nisu dostatno liječeni kombinacijom metformina i sulfonilureje. Linagliptin je pokazao značajna poboljšanja u HbA<sub>1c</sub> (-0,62% promjena u usporedbi s placebom) u odnosu na prosječan početni HbA<sub>1c</sub> od 8,14%. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja nalaza glukoze u plazmi natašte i 2-satne postprandijalne glukoze kod bolesnika u usporedbi s placebom.

#### *Linagliptin kao dodatak kombiniranoj terapiji metforminom i empagliflozinom*

U bolesnika u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola pomoću metformina i empagliflozina (10 mg (n = 247) ili 25 mg (n = 217)), 24-tjedno liječenje dodatnom terapijom linagliptinom 5 mg dovelo je do smanjenja prilagođene srednje vrijednosti HbA<sub>1c</sub> u odnosu na početnu vrijednost za -0,53% (značajna razlika naspram dodatne terapije placebo od -0,32% (95% CI -0,52, -0,13) odnosno -0,58% (značajna razlika naspram dodatne terapije placebo -0,47% (95% CI -0,66; -0,28)). Statistički značajno veći udio bolesnika s početnom vrijednošću HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0% i liječenih linagliptinom 5 mg postigli su ciljnu vrijednost HbA<sub>1c</sub> < 7% u usporedbi s placebo.

#### *Linagliptin kao dodatak liječenju inzulinom*

Djelotvornost i sigurnost dodatnog liječenja linagliptinom 5 mg na monoterapiju inzulinom ili u kombinaciji s metforminom i/ili pioglitazonom su ocjenjivane u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju 24 tjedana. Linagliptin je pokazao značajna poboljšanja u HbA<sub>1c</sub> (-0,65% u usporedbi s placebo) u odnosu na prosječan početni HbA<sub>1c</sub> od 8,3%. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja glukoze u plazmi natašte, kao i veći broj bolesnika koji su postigli ciljni HbA<sub>1c</sub> od < 7,0%, u usporedbi s placebo. Ovo je postignuto stabilnom dozom inzulina (40,1 IU).

Tjelesna težina nije se značajno razlikovala među skupinama. Učinci na lipide u plazmi bili su zanemarivi. Primijećena incidencija hipoglikemije kod bolesnika liječenih linagliptinom bila je slična placebo (22,2% linagliptin; 21,2% placebo).

*Podaci iz 24-mjesečne terapije linagliptinom kao dodatak uz metformin, u usporedbi s glimepiridom*  
U ispitivanju koje je uspoređivalo djelotvornost i sigurnost dodavanja linagliptina 5 mg ili glimepirida (prosječna doza 3 mg) kod bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije na monoterapiji metforminom, prosječna smanjenja HbA<sub>1c</sub> bila su -0,16% uz linagliptin (prosječna početna vrijednost HbA<sub>1c</sub> 7,69%) i -0,36% uz glimepirid (prosječna početna vrijednost HbA<sub>1c</sub> 7,69%), s prosječnom razlikom u liječenju od 0,20% (97,5% CI: 0,09; 0,299). Incidencija hipoglikemije u skupini na linagliptinu (7,5%) bila je značajno niža nego u skupini na glimepiridu (36,1%). Bolesnici liječeni linagliptinom pokazali su značajno prosječno smanjenje u odnosu na početnu tjelesnu težinu, u usporedbi sa značajnom većim porastom težine bolesnika koji su primali glimepirid (-1,39 u odnosu na +1,29 kg).

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

Djelotvornost i sigurnost linagliptina bile su također ocjenjivane kod bolesnika s dijabetesom tipa 2 s teškim oštećenjem bubrega u dvostruko slijepom ispitivanju u odnosu na placebo, u trajanju od 12 tjedana, tijekom čega su osnovne glikemijske terapije bile stabilne. Većina bolesnika (80,5%) primala je inzulin kao osnovnu terapiju, u obliku monoterapije ili u kombinaciji s oralnim antidijabeticima, kao što su sulfonilureja, glinid i pioglitazon. Uslijedilo je daljnje 40-tjedno liječenje s praćenjem, tijekom kojeg je bilo dozvoljeno prilagođavanje doze osnovnih terapija antidijabeticima.

Linagliptin je pokazao značajna poboljšanja u HbA<sub>1c</sub> (-0,59% promjene u usporedbi s placebo nakon 12 tjedana), u odnosu na srednju početnu vrijednost HbA<sub>1c</sub> od 8,2%. Primijećena razlika u HbA<sub>1c</sub> u odnosu na placebo bila je -0,72% nakon 52 tjedna.

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

*Linagliptin kao dodatna terapija kod starijih osoba (dob ≥ 70 godina) s dijabetesom tipa 2*

Djelotvornost i sigurnost linagliptina kod starijih osoba (dob ≥ 70 godina) s dijabetesom tipa 2 ocjenjivana je u dvostruko slijepom ispitivanju u trajanju 24 tjedna. Bolesnici su primali metformin, i/ili sulfonilureju, i/ili inzulin kao osnovnu terapiju. Doze osnovnih antidijabetika bile su stabilne tijekom prvih 12 tjedana, nakon čega su bile dozvoljene prilagodbe. Linagliptin je pokazao značajna poboljšanja u HbA<sub>1c</sub> (promjena od -0,64% u usporedbi s placebo nakon 24 tjedna), u odnosu na prosječnu početnu vrijednost HbA<sub>1c</sub> od 7,8%. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja glukoze u plazmi natašte u usporedbi s placebo. Tjelesna težina nije se značajno razlikovala među skupinama.

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

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

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



bolesti ili održano smanjenje eGFR-a za 40% ili više.

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

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

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

\* BG=bolesnik-godina

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

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

#### Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti primjene linagliptina (CAROLINA)

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

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

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

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

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

\* BG=bolesnik-godina

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

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

#### Pedijatrijska populacija

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

Na početku ispitivanja, srednja vrijednost HbA1c iznosila je 8,03%. Liječenje linagliptinom u dozi od 5 mg nije dovelo do značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c. Razlika u liječenju između linagliptina i placeba s obzirom na prilagođenu srednju vrijednost promjene HbA1c nakon 26 tjedana bila je -0,34% (95% CI -0,99, 0,30; p = 0,2935). Prilagođena srednja vrijednost promjene HbA1C od početne vrijednosti bila je 0,33 % u bolesnika liječenih linagliptinom i 0,68% u bolesnika liječenih placebom (vidjeti dio 4.2).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika linagliptina je opsežno ispitana u zdravih ispitanika i bolesnika s dijabetesom tipa 2. Nakon oralne primjene doze od 5 mg kod zdravih dobrovoljaca ili bolesnika, linagliptin se vrlo brzo apsorbirao, s pojavom vršnih koncentracija u plazmi (medijan  $T_{max}$ ) 1,5 sat nakon doziranja.

Koncentracije linagliptina u plazmi padaju na trifazičan način, s dugačkim terminalnim poluživotom (terminalni poluživot linagliptina više od 100 sati), što je uglavnom povezano sa saturabilnim, čvrstim vezanjem linagliptina na DPP-4 te ne pridonosi akumulaciji lijeka. Efektivni poluvijek akumulacije

linagliptina, kao što je određeno u oralnoj primjeni višekratnih doza od 5 mg linagliptina, je oko 12 sati. Nakon jednokratnog dnevnog doziranja 5 mg linagliptina, koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže se postižu trećom dozom. AUC linagliptina u plazmi se povećava oko 33% nakon doza od 5 mg u stanju dinamičke ravnoteže, u usporedbi s prvom dozom. Koeficijenti varijacije kod istog ispitanika i između ispitanika za AUC linagliptina bili su niski (12,6%, odnosno 28,5%). Zbog vezanja linagliptina na DPP-4 ovisno o koncentraciji, farmakokinetika linagliptina koja se bazira na ukupnoj izloženosti nije linearna; uistinu, ukupni AUC linagliptina u plazmi se povećao na način manje nego proporcionalno s dozom, dok se nevezani AUC ugrubo povećao proporcionalno s dozom. Farmakokinetika linagliptina bila je općenito slična kod zdravih osoba i kod bolesnika s dijabetesom tipa 2.

#### Apsorpcija

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

#### Distribucija

Kao rezultat vezanja u tkivima, prosječni prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže nakon jednostruke intravenske doze linagliptina od 5 mg primijenjene na zdravim osobama je oko 1 110 litara, što ukazuje na ekstenzivnu distribuciju linagliptina u tkivima. Vezanje linagliptina na proteine plazme ovisi o koncentraciji, smanjujući se za oko 99% pri 1 nmol/l na 75-89% pri  $\geq 30$  nmol/l, što odražava saturaciju vezanja na DPP-4, s porastom koncentracije linagliptina. Pri visokim koncentracijama, gdje je DPP-4 potpuno zasićen, 70-80% linagliptina se veže na druge proteine plazme osim DPP-4, stoga je 30-20% ostalo nevezano u plazmi.

#### Biotransformacija

Nakon oralne doze [ $^{14}C$ ] linagliptina od 10 mg, oko 5% radioaktivnosti izlučuje se putem urina. Metabolizam ima sporednu ulogu u eliminaciji linagliptina. Pronađen je jedan glavni metabolit s relativnom izloženosti od 13,3% linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže, za koji je otkriveno da je farmakološki neaktivan te stoga ne pridonosi DPP-4-inhibicijskoj aktivnosti linagliptina u plazmi.

#### Eliminacija

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

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje bubrega*

Otvoreno ispitivanje s višekratnim dozama provedeno je radi ocjene farmakokinetike linagliptina (doza 5 mg) na bolesnicima s različitim stupnjevima kronične insuficijencije bubrega u usporedbi s normalnom zdravom kontrolnom skupinom. Ispitivanje je uključivalo bolesnike s insuficijencijom bubrega, klasificiranom na osnovi klirensa kreatinina kao: blaga (50 do  $< 80$  ml/min), umjerena (30 do  $< 50$  ml/min) i teška ( $< 30$  ml/min), kao i bolesnika s bolešću bubrega u završnoj fazi na hemodijalizi. Nadalje, bolesnici s T2DM-om i teškim oštećenjem bubrega ( $< 30$  ml/min) uspoređivani su s T2DM-bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Klirens kreatinina mjeren je 24-satnim mjerenjem urinarnog klirensa kreatinina ili je procijenjen iz serumskog kreatinina na osnovi Cockcroft-Gaultove formule:  $CrCl = [140 - dob] \times \text{težina} / 72 \times \text{kreatinin u serumu} [ \times 0,85 \text{ za žene} ]$ , gdje je dob izražena u godinama, težina u kg, a kreatinin u serumu u mg/dl.

U stanju dinamičke ravnoteže, izloženost linagliptinu kod bolesnika s blagim oštećenjem bubrega bila je usporediva sa zdravim osobama. U umjerenom oštećenju bubrega, primijećeno je umjereno povećanje u izloženosti od oko 1,7 puta u usporedbi s kontrolnom skupinom. Izloženost kod T2DM-bolesnika s teškim oštećenjem bubrega bila je povećana za oko 1,4 puta u usporedbi s T2DM-bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Predviđanja za AUC linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže kod bolesnika s bolešću bubrega u završnoj fazi ukazala su na usporedivu izloženost s onom kod bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega. Nadalje, ne očekuje se eliminacija

linagliptina u terapijski značajnom stupnju putem hemodijalize ili peritonealne dijalize. Stoga, nije potrebno podešavanje doze linagliptina za bolesnike s bilo kojim stupnjem insuficijencije bubrega.

#### *Oštećenje jetre*

U bolesnika koji nemaju dijabetes, a imaju blagu, umjerenu i tešku insuficijenciju jetre (prema Child-Pughovoj klasifikaciji), prosječni AUC i  $C_{max}$  linagliptina slični su odgovarajućim zdravim kontrolnim subjektima nakon primjene višestrukih doza 5 mg linagliptina. Nije potrebno podešavanje doze linagliptina za bolesnike s blagim, umjerenim, ili teškim oštećenjem jetre.

#### *Indeks tjelesne mase (ITM)*

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovi ITM-a. ITM nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku linagliptina na osnovi podataka farmakokinetičke analize skupina faze I i faze II. Provedena su klinička ispitivanja prije odobrenja za stavljanje lijeka u promet do ITM-a koji odgovara  $40 \text{ kg/m}^2$ .

#### *Spol*

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovi spola. Spol nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku linagliptina na osnovi podataka farmakokinetičke analize populacije faze I i faze II.

#### *Starije osobe*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

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

U pedijatrijskom ispitivanju faze 3 istražila se farmakokinetika i farmakodinamika (promjena vrijednosti  $\text{HbA}_{1c}$  od početne vrijednosti) 5 mg linagliptina u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Opaženi odnos izloženosti i odgovora u pedijatrijskih bolesnika uglavnom je bio usporediv s onim u odraslih, no prema procjeni uz manji učinak lijeka u djece. Peroralna primjena linagliptina rezultirala je izloženosti koja je bila unutar raspona opaženog u odraslih bolesnika. Opažene srednje geometrijske vrijednosti najniže koncentracije i geometrijske srednje vrijednosti koncentracija 1,5 sati nakon primjene (što predstavlja koncentraciju oko  $t_{max}$ ) u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su  $4,30 \text{ nmol/l}$  odnosno  $12,6 \text{ nmol/l}$ . Za iste parametre odgovarajuće koncentracije u plazmi odraslih bolesnika iznosile su  $6,04 \text{ nmol/l}$  i  $15,1 \text{ nmol/l}$ .

#### *Rasa*

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovi rase. Rasa nije imala primjetan učinak na koncentracije linagliptina u plazmi na osnovi kompozitne analize dostupnih farmakokinetičkih podataka, uključujući bolesnike bjelačkog, južnoameričkog, afričkog i azijskog porijekla. Nadalje, pronađena je sličnost farmakokinetičkih svojstava linagliptina u ciljanim ispitivanjima faze I na japanskim, kineskim i bjelačkim zdravim dobrovoljcima.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Jetra, bubrezi i gastrointestinalni trakt najvažniji su ciljni organi toksičnosti kod miševa i štakora pri ponovljenim dozama linagliptina koje su preko 300 puta više nego kod izloženosti u ljudi. Kod štakora, učinci na reproduktivne organe, štitnjaču i limfoidne organe primijećeni su pri dozama preko 1 500 puta višima nego kod izloženosti u ljudi. Primijećene su snažne pseudoalergijske reakcije

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

Linagliptin i njegov glavni metabolit nisu pokazali genotoksični potencijal.

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

NOAEL za plodnost, rani razvoj embrija i teratogenost kod štakora postavljen je na doze > 900 puta više od izloženosti kod ljudi. NOAEL za toksičnost za majke, embrij/fetus i leglo štakora bio je 49 puta viši od izloženosti u ljudi. Nisu primijećeni teratogeni učinci kod kunića pri dozama > 1 000 puta višima od izloženosti kod ljudi. NOAEL, pri 78 puta većoj izloženosti od one kod ljudi, dobiven je za embriofetalnu toksičnost kod kunića, a za toksičnost majke NOAEL je bio 2,1 puta viši od izloženosti kod ljudi. Stoga se ne smatra vjerojatnim da linagliptin utječe na reprodukciju pri terapijskim izloženostima u ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

manitol  
kopovidon K25-31  
krospovidon vrsta A  
magnezijev stearat

#### Ovojnica tablete (Sheffcoat Pink 30644369)

hipromeloza 6 mpa\*s (E464)  
titanijev dioksid (E171)  
talk  
makrogol 6000  
željezov oksid, crveni (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Pakirano u OPA/Al/PVC//Al blistere

Veličine pakiranja:

10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 i 100 filmom-obloženih tableta u blisterima

10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 i 100 filmom-obloženih tableta u perforiranim blisterima

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

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

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolni Mecholupy, 102 37 Prag 10

Češka

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

HR-H-592821174

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 14. travnja 2022.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

24.11.2023.