

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Sansik  
5 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg linagliptínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Okrúhla, bikonvexná, ružová filmom obalená tableta s priemerom 8,1 mm ± 0,5 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Sansik je indikovaný dospelým s *diabetom mellitus* typu 2 ako podporná liečba k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie ako:

monoterapia

- ak sa metformín považuje z dôvodu neznášanlivosti za nevhodný alebo ak je kontraindikovaný z dôvodu poruchy funkcie obličiek.

kombinovaná liečba

- v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetu, vrátane inzulínu, ak tieto neposkytujú dostatočnú kontrolu glykémie (dostupné údaje o rôznych kombináciách pozri v častiach 4.4, 4.5 a 5.1).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Dávka linagliptínu je 5 mg jedenkrát denne. Keď sa linagliptín pridá k metformínu, dávka metformínu sa má zachovať a linagliptín sa má podávať súbežne.

Ak sa linagliptín používa v kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny alebo s inzulínom, na zníženie rizika hypoglykémie možno zvážiť nižšiu dávku derivátov sulfonylmočoviny alebo inzulínu (pozri časť 4.4).

##### Osobitné skupiny pacientov

###### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky linagliptínu.

###### *Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetické štúdie naznačujú, že u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna

úprava dávky, no s takýmito pacientmi chýbajú klinické skúsenosti.

#### *Staršie osoby*

Na základe veku nie je potrebná žiadna úprava dávky.

#### *Pediatrická populácia*

Účinnosť u pediatrických pacientov vo veku od 10 do 17 rokov (pozri časti 4.8, 5.1, 5.2) nebola v klinickom skúšaní preukázaná. Preto sa liečba detí a dospelých linagliptínom neodporúča. Linagliptín sa neskúmal u pediatrických pacientov vo veku menej ako 10 rokov.

#### Spôsob podávania

Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla kedykoľvek počas dňa. Ak sa vynechá dávka, má sa užiť hneď, ako si pacient spomenie. V ten istý deň sa nemá užiť dvojnásobná dávka.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Všeobecné

Linagliptín nemajú používať pacienti s diabetom typu 1 alebo na liečbu diabetickej ketoacidózy.

#### Hypoglykémia

Samotný linagliptín vykazoval porovnateľnú incidenciu hypoglykémie voči placebo.

V klinických skúšaní s linagliptínom ako súčasťou kombinovanej liečby s liekmi, o ktorých nie je známe, že vyvolávajú hypoglykémiu (metformín), sa po linagliptíne hlásil podobný výskyt hypoglykémie ako bol výskyt u pacientov užívajúcich placebo.

Ak sa linagliptín pridal k derivátom sulfonylmočoviny (základná liečba s metformínom), incidencia hypoglykémie bola zvýšená v porovnaní s placebom (pozri časť 4.8).

Deriváty sulfonylmočoviny a inzulín sú známe tým, že spôsobujú hypoglykémiu. Preto sa odporúča opatrnosť, ak sa linagliptín používa v kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny a/alebo inzulínom. Možno zvážiť zníženie dávky derivátov sulfonylmočoviny alebo inzulínu (pozri časť 4.2).

#### Akútna pankreatitída

Používanie inhibítorov DPP-4 bolo spojené s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. U pacientov užívajúcich linagliptín boli pozorované prípady akútnej pankreatitídy. V štúdií kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti (CARMELINA) s mediánom obdobia sledovania 2,2 rokov, bola uznaná akútna pankreatitída hlásená u 0,3 % pacientov liečených linagliptínom a u 0,1 % pacientov užívajúcich placebo.

Pacienti majú byť informovaní o typických príznakoch akútnej pankreatitídy. V prípade podozrenia na pankreatitídu sa má liečba Sansikom prerušiť; ak sa akútna pankreatitída potvrdí, Sansik nemá začať podávať opätovne. U pacientov s anamnézou pankreatitídy sa má postupovať s opatrnosťou.

#### Bulózny pemfigoid

U pacientov užívajúcich linagliptín bol pozorovaný bulózny pemfigoid. V štúdií CARMELINA bol bulózny pemfigoid hlásený u 0,2 % pacientov liečených linagliptínom a u žiadneho z pacientov užívajúcich placebo. Ak existuje podozrenie na bulózny pemfigoid, je potrebné prerušiť liečbu Sansikom.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Hodnotenie interakcií *in vitro*

Linagliptín je na základe mechanizmu slabý kompetitívny a slabý až stredne silný inhibítor CYP izoenzýmu CYP3A4, no neinhibuje iné CYP izoenzýmy. Nie je induktorom CYP izoenzýmov. Linagliptín je substrát P-glykoproteínu a s nízkou účinnosťou inhibuje transport digoxínu sprostredkovaný P-glykoproteínom. Na základe týchto výsledkov a štúdií interakcií *in vivo* sa považuje za nepravdepodobné, že linagliptín spôsobuje interakcie s inými substrátmi P-gp.

### Hodnotenie interakcií *in vivo*

#### *Účinky iných liekov na linagliptín*

Klinické údaje popísané nižšie naznačujú, že riziko klinicky významných interakcií pri súbežnom podávaní liekov je nízke.

*Rifampicín:* opakované súbežné podávanie 5 mg linagliptínu s rifampicínom, silným induktorom P-glykoproteínu a CYP3A4, viedlo k poklesu AUC o 39,6 % a  $C_{max}$  o 43,8 % linagliptínu v rovnovážnom stave a asi k 30 % poklesu inhibície DPP-4 pri minimálnej koncentrácii. Preto nemožno dosiahnuť úplnú účinnosť linagliptínu v kombinácii so silnými induktormi P-gp, najmä ak sa podávajú dlhodobo. Súbežné podávanie s inými silnými induktormi P-glykoproteínu a CYP3A4, ako je karbamazepín, fenobarbital a fenytoín sa neskúmalo.

*Ritonavir:* súbežné podanie jednorazovej perorálnej dávky 5 mg linagliptínu a opakovaných perorálnych dávok 200 mg ritonaviru, silného inhibítora P-glykoproteínu a CYP3A4, zvýšilo AUC linagliptínu približne dvojnásobne a  $C_{max}$  trojnásobne. Koncentrácie neviazaného liečiva, ktoré sú pri terapeutickej dávke linagliptínu zvyčajne menšie než 1 %, boli po súbežnom podaní ritonaviru zvýšené 4- až 5-násobne. Simulácie plazmatických koncentrácií linagliptínu v rovnovážnom stave s ritonavírom a bez ritonaviru preukázali, že zvýšenie expozície nebude spojené so zvýšenou kumuláciou. Tieto zmeny vo farmakokinetike linagliptínu sa nepovažovali za klinicky významné. Preto sa nepredpokladajú klinicky významné interakcie s inými inhibítormi P-glykoproteínu/CYP3A4.

*Metformín:* súbežné podávanie opakovaných dávok 850 mg metformínu trikrát denne s 10 mg linagliptínu jedenkrát denne klinicky významne nezmenilo farmakokinetiku linagliptínu u zdravých dobrovoľníkov.

*Deriváty sulfonylmočoviny:* farmakokinetika 5 mg linagliptínu v rovnovážnom stave sa nezmenila pri súbežnom podaní jednorazovej dávky 1,75 mg glibenklamidu (glyburidu).

#### *Účinky linagliptínu na ďalšie lieky*

V klinických štúdiách, ako sú popísané nižšie, nemal linagliptín žiaden klinicky významný účinok na farmakokinetiku metformínu, glyburidu, simvastatínu, warfarínu, digoxínu alebo perorálnych kontraceptív, čo poskytuje *in vivo* dôkaz o nízkej pravdepodobnosti vzniku liekových interakcií so substrátmi CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glykoproteínu a organického kationového transportéra (OCT).

*Metformín:* súbežné podávanie opakovaných denných dávok 10 mg linagliptínu s 850 mg metformínu, substrátu OCT, nemalo žiaden významný účinok na farmakokinetiku metformínu u zdravých dobrovoľníkov. Preto linagliptín nie je inhibítorom transportu sprostredkovaného OCT.

*Deriváty sulfonylmočoviny:* súbežné podávanie opakovaných perorálnych dávok 5 mg linagliptínu a jednorazovej perorálnej dávky 1,75 mg glibenklamidu (glyburidu) viedlo ku klinicky nevýznamnej redukcii AUC aj  $C_{max}$  glibenklamidu o 14 %. Keďže glibenklamid je primárne metabolizovaný prostredníctvom CYP2C9, tieto údaje podporujú aj úsudok, že linagliptín nie je inhibítorom CYP2C9.

Klinicky významné interakcie sa neočakávajú s inými derivátmi sulfonylmočoviny (napr. glipizid, tolbutamid a glimepirid), ktoré sú ako glibenklamid primárne eliminované prostredníctvom CYP2C9.

*Digoxín:* súbežné podávanie opakovaných denných dávok 5 mg linagliptínu s opakovanými dávkami 0,25 mg digoxínu nemalo žiaden účinok na farmakokinetiku digoxínu u zdravých dobrovoľníkov. Preto linagliptín *in vivo* nie je inhibítorom transportu sprostredkovaného P-glykoproteínom.

*Warfarín:* opakované denné dávky 5 mg linagliptínu nezmenili farmakokinetiku S(-) alebo R(+) warfarínu, substrátu CYP2C9, podaného ako jednorazová dávka.

*Simvastatín:* opakované denné dávky linagliptínu mali minimálny účinok na farmakokinetiku simvastatínu v rovnovážnom stave, senzitívneho substrátu CYP3A4, u zdravých dobrovoľníkov. Po podaní supraterapeutickej dávky 10 mg linagliptínu súbežne so 40 mg simvastatínu denne počas 6 dní sa zvýšila plazmatická AUC simvastatínu o 34 % a plazmatická  $C_{max}$  o 10 %.

*Perorálne kontraceptíva:* súbežné podávanie 5 mg linagliptínu nezmenilo farmakokinetiku levonorgestrelu ani etinylestradiolu v rovnovážnom stave.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Používanie linagliptínu sa u gravidných žien neskúmalo. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Z bezpečnostného hľadiska je lepšie vyhnúť sa použitiu linagliptínu počas gravidity.

##### Dojčenie

Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie linagliptínu/metabolitov do mlieka. Riziko u dojčeného dieťaťa nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu linagliptínom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

##### Fertilita

Nevykonal sa žiadne štúdie o účinku linagliptínu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Linagliptín nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti však majú byť upozornení na riziko hypoglykémie, najmä pri kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny a/alebo inzulínom.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn profilu bezpečnosti

V súhrnnej analýze placebom kontrolovaných klinických skúšaní bola celková incidencia nežiaducich udalostí u pacientov liečených placebom podobná ako pri 5 mg linagliptínu (63,4 % verus 59,1 %). Prerušenie liečby v dôsledku nežiaducich udalostí bolo vyššie u pacientov, ktorí dostávali placebo v porovnaní s 5 mg linagliptínu (4,3 % verus 3,4 %).

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou bola „hypoglykémia“, ktorá sa pozorovala pri trojkombinácii linagliptín plus metformín plus deriváty sulfonylmočoviny, 14,8 % verus 7,6 % pri placebe.

V placebom kontrolovaných štúdiách sa u 4,9 % pacientov vyskytla „hypoglykémia“, ako nežiaduca reakcia pri linagliptíne. Z toho bolo 4,0 % miernych a 0,9 % bolo stredne závažných a 0,1 % boli klasifikované ako závažné z hľadiska intenzity. Pankreatitída sa hlásila častejšie u pacientov randomizovaných na linagliptín (7 udalostí u 6580 pacientov dostávajúcich linagliptín verzus 2 udalosti u 4383 pacientov dostávajúcich placebo).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V dôsledku vplyvu základnej liečby na nežiaduce reakcie (napr. na hypoglykémiu) sa nežiaduce reakcie analyzovali na základe príslušných režimov liečby (monoterapia, prídavná liečba k metformínu, prídavná liečba k metformínu a derivátom sulfonylmočoviny a prídavná liečba k inzulínu).

Placebom kontrolované štúdie zahŕňali štúdie, kde sa linagliptín podával buď ako

- monoterapia s krátkodobým trvaním do 4 týždňov,
- monoterapia s trvaním  $\geq 12$  týždňov,
- prídavná liečba k metformínu,
- prídavná liečba k metformínu + derivátom sulfonylmočoviny,
- prídavná liečba k metformínu a empagliflozínu,
- prídavná liečba k inzulínu s metformínom alebo bez neho.

Nežiaduce reakcie klasifikované podľa triedy orgánových systémov a preferovaných termínov MedDRA hlásené u pacientov, ktorí v dvojito zaslepených štúdiách dostávali 5 mg linagliptínu ako monoterapiu alebo ako prídavnú liečbu, sú uvedené v tabuľke nižšie (pozri tabuľku 1).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) alebo neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 1** Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali linagliptín 5 mg denne vo forme monoterapie alebo ako prídavok k terapiám v klinickom skúšaní a na základe skúseností po uvedení lieku na trh

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia nežiaducej reakcie</b>
Nežiaduca reakcia	
<b>Infekcie a nákazy</b>	
Nazofaryngitída	Menej časté
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Precitlivenosť (napr. hyperreaktivita priedušiek)	Menej časté
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Hypoglykémia <sup>1</sup>	Veľmi časté
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Kašeľ	Menej časté
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Pankreatitída	Zriedkavé #
Zápcha <sup>2</sup>	Menej časté
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Angioedém*	Zriedkavé
Urtikária*	Zriedkavé
Vyrážka*	Menej časté
Bulózny pemfigoid	Zriedkavé #
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia nežiaducej reakcie</b>
Nežiaduca reakcia	
Zvýšená hladina amylázy	Menej časté
Zvýšená hladina lipázy**	Časté

\* Na základe skúseností po uvedení lieku na trh

\*\* Na základe zvýšenia hladiny lipázy >3xULN pozorovaného v klinických skúšaníach

# Na základe štúdie kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti linagliptínu (CARMELINA), pozri tiež nižšie

<sup>1</sup> Nežiaduca reakcia pozorovaná v kombinácii s metformínom plus derivátmi sulfonylmočoviny

<sup>2</sup> Nežiaduca reakcia pozorovaná v kombinácii s inzulínom

#### Štúdia kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti linagliptínu (CARMELINA)

V štúdií CARMELINA sa hodnotila kardiovaskulárna a renálna bezpečnosť linagliptínu oproti placebo u pacientov s diabetom 2. typu a so zvýšeným kardiovaskulárnym (KV) rizikom, ktoré bolo v anamnéze potvrdené preukázaným makrovaskulárnym alebo renálnym ochorením (pozri časť 5.1). V štúdií bolo zahrnutých 3494 pacientov liečených linagliptínom (5 mg) a 3485 pacientov užívajúcich placebo. Obe liečby boli pridané k štandardnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre HbA<sub>1c</sub> a KV rizikové faktory. Celková incidencia nežiaducich udalostí a závažných nežiaducich udalostí u pacientov dostávajúcich linagliptín bola podobná ako u pacientov, ktorí dostávali placebo. Údaje o bezpečnosti z tejto štúdie boli v súlade s predchádzajúcim známym profilom bezpečnosti linagliptínu.

U liečenej populácie boli u 3,0 % pacientov užívajúcich linagliptín a u 3,1 % pacientov užívajúcich placebo hlásené závažné hypoglykemické udalosti (vyžadujúce pomoc). Medzi pacientmi, ktorí používali deriváty sulfonylmočoviny ako základnú liečbu, bola incidencia závažnej hypoglykémie 2,0 % u pacientov liečených linagliptínom a 1,7 % u pacientov užívajúcich placebo. Medzi pacientmi, ktorí používali inzulín ako základnú liečbu, bola incidencia závažnej hypoglykémie 4,4 % u pacientov liečených linagliptínom a 4,9 % u pacientov užívajúcich placebo.

V celkovom období sledovania štúdie bola uznaná akútna pankreatitída hlásená u 0,3 % pacientov liečených linagliptínom a u 0,1 % pacientov užívajúcich placebo.

V štúdií CARMELINA bol bulózny pemfigoid hlásený u 0,2 % pacientov liečených linagliptínom a u žiadneho z pacientov užívajúcich placebo.

#### Pediatrická populácia

Celkovo v klinických skúšaníach u pediatrických pacientov s diabetes mellitus 2. typu vo veku od 10 do 17 rokov bol bezpečnostný profil linagliptínu podobný tomu, ktorý sa pozoroval u dospeléj populácie.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

#### Symptómy

Počas kontrolovaných klinických skúšaní so zdravými jedincami sa celkovo dobre tolerovali jednorazové dávky do 600 mg linagliptínu (čo zodpovedá 120-násobku odporúčanej dávky). U ľudí nie sú žiadne skúsenosti s dávkami nad 600 mg.

#### Liečba

V prípade predávkovania je odôvodnené uplatniť bežné podporné opatrenia, napr. odstrániť neabsorbovaný materiál z gastrointestinálneho traktu, použiť klinické monitorovanie a ak je to potrebné klinické opatrenia.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, inhibítory dipeptidyl 4 (DPP-4) peptidázy, ATC kód: A10BH05.

#### Mechanizmus účinku

Linagliptín je inhibítor enzýmu DPP-4 (dipeptidylpeptidáza 4, EC 3.4.14.5), enzýmu, ktorý sa podieľa na inaktivácii inkretínových hormónov GLP-1 a GIP (glukagónu podobný peptid-1, glukózo-dependentný inzulínotropný polypeptid). Tieto hormóny sa rýchlo rozkladajú enzýmom DPP-4. Obidva inkretínové hormóny sú zapojené do fyziologickej regulácie homeostázy glukózy. Inkretíny sa vylučujú pri nízkej bazálnej hladine počas dňa a hladiny stúpajú bezprostredne po požití jedla. GLP-1 a GIP zvyšujú biosyntézu inzulínu a sekréciu z pankreatických beta buniek v prítomnosti normálnych alebo zvýšených hladín glukózy v krvi. Okrem toho GLP-1 znižuje aj sekréciu glukagónu z pankreatických alfa buniek, čo vedie k zníženiu výdaja glukózy pečeňou. Linagliptín sa veľmi účinne reverzibilným spôsobom viaže na DPP-4, a tak vedie k trvalému zvýšeniu a predĺženiu hladín aktívneho inkretínu. Linagliptín zvyšuje sekréciu inzulínu v závislosti od glukózy a znižuje sekréciu glukagónu, čo vedie k celkovému zlepšeniu glukózovej homeostázy. Linagliptín sa selektívne viaže na DPP-4 a vykazuje > 10 000-násobnú selektivitu voči aktivite DPP-8 alebo DPP-9 *in vitro*.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti sa vykonalo 8 randomizovaných kontrolovaných klinických skúšaní fázy III, ktoré zahŕňajú 5239 pacientov s diabetom typu 2, z nich 3319 sa liečilo linagliptínom. Tieto štúdie zahŕňali 929 pacientov vo veku 65 rokov a starších, ktorí sa liečili linagliptínom. Bolo tu aj 1238 pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek a 143 pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí sa liečili linagliptínom. Linagliptín podávaný jedenkrát denne viedol ku klinicky významným zlepšeniam kontroly glykémie bez klinicky významnej zmeny telesnej hmotnosti. Zníženie glykozylovaného hemoglobínu A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) bolo v rámci rôznych podskupín zahŕňajúcich pohlavie, vek, poruchu funkcie obličiek a index telesnej hmotnosti (body mass index, BMI) podobné. Vyššia východisková hodnota HbA<sub>1c</sub> sa spájala s väčším poklesom HbA<sub>1c</sub>. V súhrnných štúdiách bol významný rozdiel v znížení HbA<sub>1c</sub> medzi ázijskými pacientmi (0,8 %) a pacientmi bielej farby pleti (0,5 %).

#### *Linagliptín ako monoterapia u pacientov bez možnosti podávania metformínu*

Účinnosť a bezpečnosť monoterapie linagliptínom sa hodnotila v dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii s trvaním 24 týždňov. Liečba linagliptínom 5 mg jedenkrát denne priniesla významné zlepšenie HbA<sub>1c</sub> (-0,69 % zmena v porovnaní s placebom) u pacientov s východiskovou hodnotou HbA<sub>1c</sub> približne 8 %. Linagliptín preukázal aj významné zlepšenia plazmatickej glukózy nalačno (fasting plasma glucose, FPG) a postprandiálnej glukózy po 2 hodinách (post-prandial glucose, PPG) v porovnaní s placebom. Pozorovaná incidencia hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bola podobná ako pri placebe.

V dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii s trvaním 18 týždňov sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť monoterapie linagliptínom aj u pacientov, u ktorých nie je vhodná liečba metformínom z dôvodu intolerancie alebo je kontraindikovaná z dôvodu poruchy funkcie obličiek. Linagliptín priniesol významné zlepšenie HbA<sub>1c</sub> (-0,57 % zmena v porovnaní s placebom) v porovnaní s priemernými východiskovými hodnotami HbA<sub>1c</sub> 8,09 %. Linagliptín ukázal aj významné zlepšenia

plazmatickej glukózy nalačno (FPG) v porovnaní s placebom. Pozorovaná incidencia hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bola podobná ako pri placebe.

*Linagliptín ako prídavná liečba k liečbe metformínom*

Účinnosť a bezpečnosť linagliptínu v kombinácii s metformínom sa hodnotila v dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií s trvaním 24 týždňov. Linagliptín priniesol významné zlepšenie HbA<sub>1c</sub> (-0,64 % zmena v porovnaní s placebom) v porovnaní s priemernými východiskovými hodnotami HbA<sub>1c</sub> 8 %. Linagliptín preukázal aj významné zlepšenia plazmatickej glukózy nalačno (FPG) a postprandiálnej glukózy po 2 hodinách (PPG) v porovnaní s placebom. Pozorovaná incidencia hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bola podobná ako pri placebe.

*Linagliptín ako prídavná liečba ku kombinovanej liečbe metformínom a derivátmi sulfonylmočoviny*

Na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti linagliptínu 5 mg voči placebo sa vykonala placebom kontrolovaná štúdia s trvaním 24 týždňov s pacientmi nedostatočne liečenými kombináciou metformínu a derivátmi sulfonylmočoviny. Linagliptín priniesol významné zlepšenie HbA<sub>1c</sub> (-0,62 % zmena v porovnaní s placebom) v porovnaní s priemernými východiskovými hodnotami HbA<sub>1c</sub> 8,14 %. Linagliptín preukázal aj významné zlepšenia u pacientov v hodnotách plazmatickej glukózy nalačno (FPG) a postprandiálnej glukózy po 2 hodinách (PPG) v porovnaní s placebom.

*Linagliptín ako prídavná liečba ku kombinovanej liečbe metformínom a empagliflozínom*

U pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom a empagliflozínom (10 mg (n=247) alebo 25 mg (n=217)) 24-týždňová liečba prídavnou liečbou 5 mg linagliptínu poskytla upravené priemerné poklesy HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s východiskovou hodnotou o -0,53% (významný rozdiel k prídavnej liečbe placebom -0,32% (95% CI -0,52, -0,13) a -0,58% (významný rozdiel k prídavnej liečbe placebom -0,47% (95% CI -0,66; -0,28)). Štatisticky významne väčší pomer pacientov s východiskovou hodnotou HbA<sub>1c</sub> ≥7,0% a liečených 5 mg linagliptínu dosiahol cieľovú hodnotu HbA<sub>1c</sub> <7% v porovnaní s placebom.

*Linagliptín ako prídavná liečba k liečbe inzulínom*

Účinnosť a bezpečnosť pridania linagliptínu 5 mg k samostatnému inzulínu alebo v kombinácii s metformínom a/alebo pioglitazónom sa hodnotila v dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií v trvaní 24 týždňov. Linagliptín priniesol významné zlepšenie HbA<sub>1c</sub> (-0,65 % v porovnaní s placebom) v porovnaní s priemernými východiskovými hodnotami HbA<sub>1c</sub> 8,3 %. Linagliptín zároveň priniesol významné zlepšenie plazmatickej glukózy nalačno (FPG) a väčší podiel pacientov dosiahol cieľ HbA<sub>1c</sub> < 7,0 % v porovnaní s placebom. Toto sa dosiaholo stabilnou dávkou inzulínu (40,1 IU). Telesná hmotnosť sa medzi jednotlivými skupinami výrazne nelíšila. Účinky na plazmatické lipidy boli zanedbateľné. Zistený výskyt hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bol porovnateľný s placebom (22,2 % linagliptín; 21,2 % placebo).

*Linagliptín ako prídavná liečba k metformínu v porovnaní s glimepiridom, 24-mesačné údaje*

V štúdií porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť prídavnej liečby linagliptínom 5 mg alebo glimepiridom (priemerná dávka 3 mg) u pacientov s neadekvátnou kontrolou glykémie pri monoterapii metformínom bolo priemerné zníženie HbA<sub>1c</sub> -0,16 % po linagliptíne (priemerná východisková hodnota HbA<sub>1c</sub> 7,69 %) a -0,36 % po glimepiride (priemerná východisková hodnota HbA<sub>1c</sub> 7,69 %) s priemerným rozdielom v liečbe 0,20 % (97,5 % IS: 0,09; 0,299). Incidencia hypoglykémie v skupine s linagliptínom (7,5 %) bola signifikantne nižšia ako v skupine s glimepiridom (36,1 %). Pacienti liečení linagliptínom vykazovali signifikantný priemerný pokles telesnej hmotnosti od východiskovej hodnoty v porovnaní so signifikantným nárastom telesnej hmotnosti u pacientov, ktorým sa podával glimepirid (-1,39 verzus + 1,29 kg).

*Linagliptín ako prídavná liečba u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, 12-týždňové placebom kontrolované údaje (stabilný základný stav) a 40-týždňové placebom kontrolované predĺženie (upraviteľný základný stav)*



Účinnosť a bezpečnosť linagliptínu sa hodnotila aj u pacientov s diabetom typu 2 so závažnou poruchou funkcie obličiek v dvojito zaslepenej štúdií voči placebo s trvaním 12 týždňov, počas ktorých sa stav glykemickej liečby udržal stabilný. Väčšina pacientov (80,5 %) dostávala inzulín ako základnú liečbu samostatne alebo v kombinácii s iným perorálnym antidiabetikom, ako sú deriváty sulfonylmočoviny, glinidín a pioglitazón. Potom bolo ďalšie obdobie 40 týždňov následného sledovania liečby, počas ktorých bola povolená úprava dávok základnej antidiabetickej liečby.

Linagliptín priniesol významné zlepšenie HbA<sub>1c</sub> (po 12 týždňoch -0,59 % zmena v porovnaní s placebom) v porovnaní s priemernými východiskovými hodnotami HbA<sub>1c</sub> 8,2 %. Pozorovaný rozdiel HbA<sub>1c</sub> voči placebo bol -0,72 % po 52. týždňoch.

Telesná hmotnosť sa medzi skupinami významne nelíšila. Pozorovaná incidencia hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bola vyššia než pri placebe z dôvodu nárastu asymptomatických hypoglykemických príhod. Medzi skupinami neboli žiadne rozdiely v závažnosti hypoglykemických príhod.

#### *Linagliptín ako prídavná liečba u starších osôb (vek ≥ 70 rokov) s diabetom 2. typu*

Účinnosť a bezpečnosť linagliptínu u starších osôb (vek ≥ 70 rokov) s diabetom typu 2 sa hodnotila v dvojito zaslepenej štúdií v trvaní 24 týždňov. Pacienti dostávali metformín a/alebo deriváty sulfonylmočoviny a/alebo inzulín ako základnú liečbu. Dávky základných antidiabetických liekov boli v priebehu prvých 12 týždňov stabilné, potom bola povolená ich úprava. Linagliptín priniesol významné zlepšenie HbA<sub>1c</sub> (-0,64 % zmena v porovnaní s placebom po 24 týždňoch) v porovnaní s priemernými východiskovými hodnotami HbA<sub>1c</sub> 7,8 %. Linagliptín zároveň vykázal významné zlepšenie plazmatickej glukózy nalačno (FPG) v porovnaní s placebom. Telesná hmotnosť sa medzi jednotlivými skupinami výrazne nelíšila.

#### *Štúdia kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti linagliptínu (CARMELINA)*

Štúdia CARMELINA bola randomizovaná štúdia u 6979 pacientov s diabetom 2. typu so zvýšeným KV rizikom, ktoré bolo v anamnéze potvrdené preukázaným makrovaskulárnym alebo renálnym ochorením, ktorí boli liečení linagliptínom 5 mg (3494) alebo užívali placebo (3485) pridanými k štandardnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre HbA<sub>1c</sub>, KV rizikové faktory a renálne ochorenie. V populácii štúdie bolo zahrnutých 1211 (17,4 %) pacientov vo veku ≥ 75 rokov a 4348 (62,3 %) pacientov s poruchou funkcie obličiek. Približne 19 % populácie malo hodnoty eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 28 % populácie malo hodnoty eGFR ≥ 30 až < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a 15 % malo hodnoty eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Priemerná východisková hodnota HbA<sub>1c</sub> bola 8,0 %.

Štúdia bola navrhnutá tak, aby preukázala non-inferioritu primárneho kardiovaskulárneho koncového ukazovateľa, ktorý bol kombináciou prvého výskytu kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu (IM) alebo nefatálnej cievej mozgovej príhody (3P-MACE). Renálny kombinovaný koncový ukazovateľ bol definovaný ako renálne úmrtie alebo trvalé terminálne štádium ochorenia obličiek (end stage renal disease, ESRD) alebo trvalé zníženie eGFR o 40 % alebo viac.

Po období sledovania s mediánom 2,2 roka linagliptín po pridaní k obvyklej starostlivosti nezvyšoval riziko závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí ani renálnych udalostí. Nebolo pozorované zvýšené riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhanie, ktoré bolo dodatočným uznaným koncovým ukazovateľom, v porovnaní s obvyklou starostlivosťou bez linagliptínu u pacientov s diabetom 2. typu (pozri tabuľku 2).

**Tabuľka 2** Kardiovaskulárne a renálne výsledky podľa liečebnej skupiny v štúdií CARMELINA

	Linagliptín 5 mg		Placebo		Pomer rizík (95% CI)
	Počet	Miera	Počet	Miera	

	jedincov (%)	incidencie na 1000 PR*	jedincov (%)	incidencie na 1000 PR*	
Počet pacientov	3494		3485		
Primárny kombinovaný KV ukazovateľ (kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny IM, nefatálna cievna mozgová príhoda)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundárny kombinovaný renálny ukazovateľ (renálne úmrtie, ESRD, 40 % trvalé zníženie eGFR)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Úmrtnosť zo všetkých príčin	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
KV úmrtie	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalizácia pre srdcové zlyhanie	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

\*PR=pacientoroky

\*\*Test porovnateľnosti s cieľom preukázať, že horná hranica 95 % CI pre pomer rizík je menej ako 1,3

V analýzach týkajúcich sa progresie albuminúrie (zmena z normoalbuminúrie do mikro- alebo makroalbuminúrie, alebo z mikroalbuminúrie do makroalbuminúrie) bol odhadovaný pomer rizík 0,86 (95 % CI 0,78; 0,95) pre linagliptín oproti placebo.

#### Štúdia kardiovaskulárnej bezpečnosti linagliptínu (CAROLINA)

CAROLINA bola randomizovaná štúdia u 6033 pacientov so včasným diabetom 2. typu a zvýšeným KV rizikom alebo zistenými komplikáciami, ktorí boli liečení linagliptínom 5 mg (3023) alebo glimepiridom 1 – 4 mg (3010) pridaným k štandardnej starostlivosti (vrátane základnej liečby metformínom u 83 % pacientov) zameranej na regionálne štandardy pre HbA<sub>1c</sub> a KV rizikové faktory. Priemerný vek v populácii štúdie bol 64 rokov a zahŕňal 2030 (34 %) pacientov vo veku ≥ 70 rokov. V populácii štúdie bolo zahrnutých 2089 (35 %) pacientov s kardiovaskulárnym ochorením a 1130 (19 %) pacientov s poruchou funkcie obličiek s východiskovou hodnotou eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Priemerná východisková hodnota HbA<sub>1c</sub> bola 7,15 %.

Štúdia bola navrhnutá tak, aby preukázala non-inferioritu primárneho kardiovaskulárneho koncového ukazovateľa, ktorý bol kombináciou prvého výskytu kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu (IM) alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody (3P-MACE).

Po období sledovania s mediánom 6,25 roka linagliptín nezvyšoval riziko závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (pozri tabuľku 3) v porovnaní s glimepiridom. Výsledky boli konzistentné u pacientov liečených metformínom alebo bez metformínu.

**Tabuľka 3** Závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (MACE) a úmrtnosť podľa liečebnej skupiny v štúdiu CAROLINA

	Linagliptín 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Pomer rizík (95% CI)
	Počet jedincov	Miera	Počet jedincov	Miera incidencie	

	(%)	incidencie na 1000 PR*	(%)	na 1000 PR*	
Počet pacientov	3023		3010		
Primárny kombinovaný KV ukazovateľ (kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny IM, nefatálna cievna mozgová príhoda)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Úmrtnosť zo všetkých príčin	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
KV úmrtie	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitalizácia pre srdcové zlyhanie ( <i>hospitalization for heart failure, HHF</i> )	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

\*PR = pacientoroky

\*\*Test porovnateľnosti s cieľom preukázať, že horná hranica 95 % CI pre pomer rizík je menej ako 1,3

Po celú dobu liečby (medián doby liečby 5,9 roka) bola miera počtu pacientov so stredne závažnou alebo závažnou hypoglykémiou na úrovni 6,5 % pri liečbe linagliptínom v porovnaní s 30,9 % pri liečbe glimepiridom, závažná hypoglykémia sa vyskytovala u 0,3 % pacientov liečených linagliptínom v porovnaní s 2,2 % pacientov liečených glimepiridom.

#### *Pediatrická populácia*

Klinická účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu 10 mg s potenciálnym zvýšením dávky na 25 mg alebo linagliptínu 5 mg jedenkrát denne sa skúmala u detí a dospievajúcich vo veku od 10 do 17 rokov s T2DM v dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii s paralelnými 12 skupinami (DINAMO) počas 26 týždňov s predĺženým obdobím skúmania bezpečnosti dvojito zaslepenej aktívnej liečby až na 52 týždňov.

Na začiatku liečby bola priemerná hodnota HbA1c 8,03 %. Liečba linagliptínom 5 mg neposkytla významné zlepšenie HbA1c. Rozdiel v upravenej priemernej zmene HbA1c po 26 týždňoch medzi liečbou linagliptínom a placebom bol na úrovni -0,34 % (95 % IS -0,99, 0,30; p = 0,2935). Upravená priemerná zmena HbA1c oproti východiskovej hodnote bola na úrovni 0,33 % u pacientov liečených linagliptínom a 0,68 % u pacientov dostávajúcich placebo (pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika linagliptínu sa extenzívne popísala u zdravých jedincov a pacientov s diabetom typu 2. Po perorálnom podaní 5 mg dávky zdravým dobrovoľníkom alebo pacientom sa linagliptín rýchlo absorboval s výskytom maximálnych plazmatických koncentrácií (medián  $T_{max}$ ) za 1,5 hodiny po podaní dávky.

Plazmatické koncentrácie linagliptínu klesajú trojfázovo s dlhým koncovým polčasom eliminácie (koncový polčas eliminácie pre linagliptín viac ako 100 hodín), čo sa prevažne spája s nasýtenou, pevnou väzbou linagliptínu na DPP-4 a neprispieva ku kumulácii lieku. Efektívny polčas hromadenia linagliptínu stanovený na základe perorálneho podávania opakovaných dávok 5 mg linagliptínu je približne 12 hodín. Po podávaní 5 mg linagliptínu jedenkrát denne sa dosiahol rovnovážny stav plazmatických koncentrácií po tretej dávke. Plazmatická AUC linagliptínu stúpa približne o 33 % po 5 mg dávkach v rovnovážnom stave v porovnaní s prvou dávkou. Intraindividuálne a interindividuálne koeficienty variácie pre AUC linagliptínu boli malé (12,6 % respektíve 28,5 %). Z dôvodu väzby

linagliptínu na DPP-4 závislej od koncentrácie nie je farmakokinetika linagliptínu pri celkovej expozícii lineárna; skutočná celková plazmatická AUC linagliptínu stúpa pomalšie než je úmerné dávke, zatiaľ čo AUC neviazaného linagliptínu stúpa zhruba úmerne dávke. Farmakokinetika linagliptínu bola všeobecne podobná u zdravých osôb a u pacientov s diabetom typu 2.

### Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť linagliptínu je približne 30 %. Súbežné podávanie jedla s vysokým obsahom tuku a linagliptínu predĺžilo čas do dosiahnutia  $C_{max}$  o 2 hodiny a znížilo  $C_{max}$  o 15 %, no nepozoroval sa žiaden vplyv na  $AUC_{0-72h}$ . Žiaden klinicky významný účinok zmien  $C_{max}$  a  $T_{max}$  sa neočakáva; preto sa linagliptín môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

### Distribúcia

Ako výsledok väzby na tkanivá, je priemerný zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave po jednorazovej intravenózne dávke 5 mg linagliptínu zdravým jedincom približne 1110 litrov, čo poukazuje na to, že linagliptín sa extenzívne distribuuje do tkanív. Väzba linagliptínu na bielkoviny plazmy je závislá od koncentrácie, klesá približne z 99 % pri 1 nmol/l na 75-89 % pri  $\geq 30$  nmol/l, čo odráža saturáciu väzby na DPP-4 so zvyšovaním koncentrácie linagliptínu. Pri vysokých koncentráciách, kde je DPP-4 úplne saturovaná, sa 70-80 % linagliptínu viazalo na iné bielkoviny plazmy než DPP-4, a preto bolo 30-20 % v plazme neviazaného.

### Biotransformácia

Po perorálnej dávke 10 mg [ $^{14}C$ ] linagliptínu sa približne 5 % rádioaktivity vylúčilo do moču. V eliminácii linagliptínu hrá metabolizmus menej dôležitú úlohu. Detekoval sa jeden hlavný metabolit s relatívnou expozíciou 13,3 % linagliptínu v rovnovážnom stave, ktorý sa ukázal ako farmakologicky neaktívny, a teda neprispieva k plazmatickej inhibičnej aktivite DPP-4 linagliptínu.

### Eliminácia

Po podaní perorálnej dávky [ $^{14}C$ ] linagliptínu zdravým jedincom sa približne 85 % podanej rádioaktivity vylúčilo stolicou (80 %) alebo močom (5 %) v priebehu 4 dní od podania. Renálny klírens v rovnovážnom stave bol približne 70 ml/min.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

Na hodnotenie farmakokinetiky linagliptínu (dávka 5 mg) u pacientov s rôznymi stupňami chronickej renálnej insuficiencie v porovnaní s normálnymi zdravými kontrolnými jedincami sa vykonala otvorená štúdia s opakovaným podávaním. Štúdia zahŕňala pacientov s renálnou insuficienciou klasifikovanou na základe klírensu kreatinínu ako mierna (50 až < 80 ml/min), stredne závažná (30 až < 50 ml/min) a závažná (< 30 ml/min), ako aj pacientov s ESRD na hemodialýze. Okrem toho sa porovnávali pacienti s *diabetom mellitus* typu 2 a závažnou poruchou funkcie obličiek (< 30 ml/min) s pacientmi s *diabetom mellitus* typu 2 a normálnou funkciou obličiek. Klírens kreatinínu sa meral 24-hodinovými meraniami klírensu kreatinínu v moči alebo sa odhadol z kreatinínu v sére na základe Cockcroftovej-Gaultovej rovnice:  $CrCl = (140 - \text{vek}) \times \text{telesná hmotnosť} / 72 \times \text{sérový kreatinín} [x 0,85 \text{ pre pacientky}]$ , kde je vek v rokoch, telesná hmotnosť v kg a sérový kreatinín je v mg/dl.

V podmienkach rovnovážneho stavu bola expozícia linagliptínu u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek porovnateľná so zdravými jedincami. Pri stredne závažnej poruche funkcie obličiek sa pozoroval mierny vzostup expozície asi o 1,7-násobok v porovnaní s kontrolou. Expozícia pacientov s *diabetom mellitus* typu 2 s ťažkou renálnou insuficienciou sa zvýšila asi o 1,4-násobok v porovnaní s pacientmi s *diabetom mellitus* typu 2 s normálnou funkciou obličiek. Predpoklady rovnovážneho stavu pre AUC linagliptínu u pacientov s ESRD ukázali porovnateľnú expozíciu ako bola u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek. Okrem toho sa nepredpokladá eliminácia linagliptínu hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou v terapeuticky významnom rozsahu. Preto nie je potrebná žiadna úprava dávky linagliptínu u pacientov s akýmkoľvek stupňom renálnej insuficiencie.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov bez *diabetu* s miernou, stredne ťažkou a ťažkou hepatálnou insuficienciou (podľa klasifikácie Childa-Pugha) boli priemerné AUC a  $C_{max}$  linagliptínu podobné ako u zdravých párových kontrol po podaní opakovaných 5 mg dávok linagliptínu. U diabetických pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky linagliptínu.

#### *Index telesnej hmotnosti (BMI)*

Na základe BMI nie je potrebná žiadna úprava dávky. BMI nemal žiaden klinicky významný vplyv na farmakokinetiku linagliptínu na základe údajov farmakokinetickej analýzy skupín pacientov vo fáze I a vo fáze II. Klinické skúšania pred registráciou sa vykonali do BMI zodpovedajúceho 40 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Pohlavie*

Na základe pohlavia nie je potrebná žiadna úprava dávky. Pohlavie nemalo žiaden klinicky významný vplyv na farmakokinetiku linagliptínu na základe údajov farmakokinetickej analýzy skupín pacientov vo fáze I a vo fáze II.

#### *Staršie osoby*

Na základe veku do 80 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky, pretože vek nemal žiaden klinicky významný vplyv na farmakokinetiku linagliptínu na základe údajov farmakokinetickej analýzy skupín pacientov vo fáze I a vo fáze II. Staršie osoby (65 až 80-roční, najstarší pacient mal 78 rokov) mali porovnateľné plazmatické koncentrácie linagliptínu v porovnaní s mladšími jedincami.

#### *Pediatrická populácia*

V pediatrickej štúdií fázy 2 sa skúmali farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti 1 mg a 5 mg linagliptínu u detí a dospelých vo veku od  $\geq 10$  do  $< 18$  rokov s *diabetom mellitus* 2. typu. Pozorované farmakokinetické a farmakodynamické odpovede boli v súlade s odpoveďami pozorovanými u dospelých pacientov. Linagliptín 5 mg vykazoval priaznivejšie vlastnosti než 1 mg z hľadiska dolnej úrovne inhibície DPP-4 (72 % v porovnaní s 32 %,  $p = 0,0050$ ) a numericky výraznejšie zníženie z hľadiska upravenej priemernej zmeny HbA<sub>1c</sub> oproti východiskovej hodnote (-0,63 % v porovnaní s -0,48 %, n.s.). Z dôvodu obmedzeného množstva údajov sa majú tieto výsledky interpretovať obozretne.

V pediatrickej štúdií fázy 3 sa skúmali farmakokinetické a farmakodynamické (zmena HbA<sub>1c</sub> oproti východiskovej hodnote) vlastnosti 5 mg linagliptínu u detí a dospelých vo veku od 10 do 17 rokov s *diabetes mellitus* 2. typu. Pozorovaný vzťah medzi expozíciou a odpoveďou bol u pediatrických a dospelých pacientov všeobecne porovnateľný, avšak u detí bol odhadovaný menší účinok lieku. Perorálne podávanie linagliptínu viedlo k expozícii v rozsahu pozorovanom u dospelých pacientov. Pozorované geometrické priemerné najnižšie koncentrácie a geometrické priemerné koncentrácie 1,5 hodiny po podaní (predstavujúce koncentráciu približne  $t_{max}$ ) v rovnovážnom stave boli na úrovni 4,30 nmol/l a 12,6 nmol/l, v uvedenom poradí. Zodpovedajúce plazmatické koncentrácie u dospelých pacientov boli na úrovni 6,04 nmol/l a 15,1 nmol/l.

#### *Rasa*

Na základe rasy nie je potrebná žiadna úprava dávky. Rasa nemala žiaden zrejmy vplyv na plazmatické koncentrácie linagliptínu na základe zložitej analýzy dostupných farmakokinetických údajov, zahŕňajúcej pacientov belochov, Hispáncov, Afričanov a Ázijčanov. Okrem toho sa zistilo, že farmakokinetické charakteristiky linagliptínu boli podobné v štúdiách fázy I určených pre japonských, čínskych a beloškých zdravých dobrovoľníkov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

U myši a potkanov sú pečeň, obličky a gastrointestinálny trakt hlavnými cieľovými orgánmi toxicity

pri opakovanom podávaní linagliptínu v dávke vyššej než 300-násobnok expozície u ľudí. U potkanov sa účinky na reprodukčné orgány, štítnu žľazu a lymfatické orgány pozorovali pri viac ako 1500-násobku expozície u ľudí. Silné pseudoalergické reakcie sa pozorovali u psov pri stredných dávkach, sekundárne spôsobovali kardiovaskulárne zmeny, ktoré sa považovali za špecifické pre psy. U opíc *Cynomolgus* boli cieľovými orgánmi toxicity pečeň, obličky, žalúdok, reprodukčné orgány, týmus, slezina a lymfatické uzliny pri viac ako 450-násobnej expozícii u ľudí. Pri viac ako 100-násobku expozície u ľudí bolo u týchto opíc hlavným nálezom podráždenie žalúdka.

Linagliptín a jeho hlavný metabolit nevykazovali genotoxický potenciál. Dvojročné štúdie karcinogenity po perorálnom podaní potkanom a myšiam neodhalili žiadnen výskyt karcinogenity u potkanov alebo u samcov myší. Signifikantne vyššia incidencia malígnych lymfómov len u samic myší pri najvyššej dávke (> 200-násobok expozície u ľudí) sa nepovažuje za významnú pre ľudí (vysvetlenie: nesúvisí s liečbou, no je dôsledkom vysoko variabilnej základnej incidence). Na základe týchto štúdií nie sú žiadne obavy z hľadiska karcinogenity u ľudí.

Dávka, pri ktorej sa nepozoroval žiadnen nežiaduci účinok (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) na fertilitu, včasný embryonálny vývoj a teratogenitu u potkanov bola stanovená na > 900-násobok expozície u ľudí. Dávka, pri ktorej sa nepozoroval žiadnen nežiaduci účinok (NOAEL) na toxicitu u matky, na embryo-fetálnu toxicitu a na toxicitu u potomstva potkanov bola 49-násobkom expozície u ľudí. U králikov sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky pri > 1000-násobku expozície u ľudí. Hodnota NOAEL odvodená pre embryo-fetálnu toxicitu u králikov bola 78-násobok expozície u ľudí a hodnota NOAEL pre toxicitu matky bola 2,1-násobkom expozície u ľudí. Preto sa považuje za nepravdepodobné, že linagliptín ovplyvňuje reprodukciu pri terapeutických expozíciách u ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

manitol  
kopovidón K25-31  
krospovidón Typ-A  
stearát horečnatý

#### Obal tablety (Sheffcoat Pink 30644369):

hypromelóza 6 mpa\*s (E464)  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec  
makrogol 6000  
červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajúte v pôvodnom

obale na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Balené v OPA/Alu/PVC//Alu blistroch

Veľkosť balenia:

10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 a 100 filmom obalených tabliet v blistroch

10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 100 filmom obalených tabliet v perforovaných blistroch

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy  
Česká republika

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

18/0065/23-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. február 2023

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2023