

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Linatra 5 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 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 mm a na jednej strane je vyrazené označenie „5“.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Linatra je indikovaná u dospelých na liečbu diabetu 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.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Dávka linagliptínu je 5 mg jedenkrát denne.

##### *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.

##### *Starší pacienti*

Na základe veku nie je potrebná žiadna úprava dávky.

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť linagliptínu u detí a dospievajúcich nie je doposiaľ stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

### 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 mellitus typu 1 alebo na liečbu diabetickej ketoacidózy.

#### Hypoglykémia

Samotný linagliptín vykazoval porovnateľnú incidenciu hypoglykémie voči placebo. V klinických štúdiách 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 ku sulfonfylmočovine (základná liečba s metformínom), incidencia hypoglykémie bola zvýšená v porovnaní s placebom (pozri časť 4.8).

Sulfonfylmočovina a inzulín sú známe tým, že spôsobujú hypoglykémiu. Preto sa odporúča opatrnosť, ak sa linagliptín používa v kombinácii so sulfonfylmočovinou a/alebo inzulínom. Možno zvážiť zníženie dávky sulfonfylmočoviny 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. Pacienti majú byť informovaní o typických príznakoch akútnej pankreatitídy. V prípade podozrenia na pankreatitídu sa má liečba Linatrou prerušiť. Ak sa pankreatitída potvrdí, Linatra sa nemá začať podávať opätovne. U pacientov s anamnézou pankreatitídy sa má postupovať s opatrnosťou.

#### Bulózny pemfigoid

U pacientov užívajúcich linagliptín bol pozorovaný bulózny pemfigoid. Ak existuje podozrenie na bulózny pemfigoid, je potrebné prerušiť podávanie Linatry.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľne množstvo sodíka.

### **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<sub>max</sub> 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 ukázali, 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 je glibenklamid 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, senzitivneho substrátu CYP3A4, u zdravých dobrovoľníkov. Po podaní supratherapeutickej 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 účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Z bezpečnostného hľadiska je lepšie sa vyhnúť 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

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

#### **4.7 Oplyvnenie 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 so sulfonylmočovinou a/alebo inzulínom.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn profilu bezpečnosti

V súhrnnej analýze placebom kontrolovaných klinických štúdií 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 sulfonylmočovina, 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 verus 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 sulfonylmočovine 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 a sulfonylmočovine
- 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 ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ) 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 klinickej štúdií alebo 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 (napríklad 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>	
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 skúšaních
- # Na základe štúdie kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti linagliptínu
- 1 Nežiaduca reakcia pozorovaná v kombinácii s metformínom plus sulfonylmočovinou
- 2 Nežiaduca reakcia pozorovaná v kombinácii s inzulínom

### 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 prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

### Symptómy

Počas kontrolovaných klinických štúdií 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 v nemocnici.

## **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 > 10000-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 štúdií fázy III, ktoré zahŕňajú 5239 pacientov s *diabetes mellitus* 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, porucha 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 signifikantný 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 štúdií 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 štúdií 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.

*Štúdia kardiovaskulárnej bezpečnosti linagliptínu (CAROLINA)*

CAROLINA bola randomizovaná štúdia u 6033 pacientov so včasným diabetom mellitus 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  $\geq$  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 mozgovej príhody (3P-MACE).

Po období sledovania s mediánom 6,25 roka linagliptín nezvyšoval riziko závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (pozri tabuľku 2) v porovnaní s glimepiridom. Výsledky boli konzistentné u pacientov liečených metformínom alebo bez metformínu.

## Tabuľka 2

Závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (MACE) a úmrtnosť podľa liečebnej skupiny v štúdií CAROLINA

	Linagliptín 5 mg		Glimepirid (1 – 4 mg)		Pomer rizík (95 % CI)
	Počet jedincov (%)	Miera incidencie na 1000 PR*	Počet jedincov (%)	Miera incidencie na 1000 PR*	
Počet pacientov	3023		3010		
Primárny kombinovaný KV ukazovateľ (kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny IM, nefatálna 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	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*

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s linagliptínom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri diabetes mellitus 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika linagliptínu sa extenzívne popísala u zdravých jedincov a pacientov s diabetes mellitus 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 nasýtenosťou, 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 diabetes mellitus typu 2.

### Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť linagliptínu je približne 30 %. Súbežná konzumácia jedla s vysokým obsahom tuku a linagliptínu predĺžila čas do dosiahnutia  $C_{max}$  o 2 hodiny a znížila  $C_{max}$  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 saturovaný, 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.

### Vylučovanie



Po podaní perorálnej dávky [<sup>14</sup>C] linagliptínu zdravým jedincami 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 klírnsu 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 klírnsu 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 diabetes mellitus typu 2 s ťažkou renálnou insuficienciou sa zvýšila asi o 1,4-násobok v porovnaní s pacientmi s diabetes 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 závažnou a závažnou hepatálnou insuficienciou (podľa klasifikácie Childa-Pugha) boli priemerné AUC a C<sub>max</sub> linagliptínu podobné ako u zdravých párových kontrol po podaní opakovaných 5 mg dávok linagliptínu. U diabetických pacientov s miernym, 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 štúdie pred registráciou sa vykonali do BMI zodpovedajúcemu 40 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Pohlavie*

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

#### *Starší pacienti*

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 dospievajúcich vo veku od ≥ 10 do < 18 rokov s diabetes 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.

#### *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 myší 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.

2 ročné štúdie karcinogenity po perorálnom podaní potkanom a myšiam neodhalili žiaden výskyt karcinogenity u potkanov alebo u samcov myší. Signifikantne vyššia incidencia malígnych lymfómov len u samíc 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 žiaden 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 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  
kopovidín (K-28)  
sodná soľ karboxymetylškrobu, typ A  
mikrokryštalická celulóza  
sterylfumarát sodný

#### Filmový obal

hypromelóza, typ 2910 (5mPas)  
oxid titaničitý (E 171)  
mastenec  
makrogol, MW 6000  
červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

Blister OPA/ hliník/PVC//hliníková fólia s vysušovacou vrstvou vo vonkajšom obale.  
Balenie po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 filmom obalených tabliet.

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**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Poľsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

18/0221/21-S

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

Dátum prvej registrácie: 07. október 2021

Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2024