

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/850 mg
Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/1000 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/850 mg

Každá tableta obsahuje 2,5 mg linagliptínu a 850 mg metformínium-chloridu.

Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/1000 mg

Každá tableta obsahuje 2,5 mg linagliptínu a 1000 mg metformínium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/850 mg

Béžová, oválna, bikonvexná filmom obalená tableta s deliacou ryhou na jednej strane a vyrazeným "2.5/850" na druhej strane.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť, a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/1000 mg

Ružová, oválna, bikonvexná filmom obalená tableta s deliacou ryhou na jednej strane a vyrazeným "2.5/1000" na druhej strane.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť, a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Linagliptin/Metformin STADA je indikovaný u dospelých na liečbu diabetu mellitus 2. typu ako podporná liečba k diéte a pohybovej aktivite na zlepšenie kontroly glykémie:

- u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou samotného metformínu,
- v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetu, vrátane inzulínu, u pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom a týmito liekmi,
- u pacientov už liečených kombináciou linagliptínu a metformínu vo forme samostatných tabliet.

(dostupné údaje o rôznych kombináciách nájdete v častiach 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí s normálnou funkciou obličiek (GFR \geq 90 ml/min)

Dávka antihyperglykemickej liečby linagliptínom/metformínom má byť individualizovaná na základe súčasného režimu pacienta, účinnosti a znášanlivosti, pričom sa nemá prekročiť maximálna odporúčaná denná dávka 5 mg linagliptínu plus 2 000 mg metformínium-chloridu.

Pacienti nedostatočne kontrolovaní maximálnou tolerovanou dávkou metformínu v monoterapii

Pacientom nedostatočne kontrolovaným samotným metformínom má zvyčajná začiatočná dávka linagliptínu/metformínu poskytnúť dávku linagliptínu 2,5 mg dvakrát denne (celková denná dávka 5 mg) plus dávku metformínu, ktorú už užívajú.

Pacienti, ktorí sa prestavujú zo súbežného podávania linagliptínu a metformínu

Pacientom, ktorí sa prestavujú zo súbežného podávania linagliptínu a metformínu, sa má podávanie linagliptínu/metformínu začať v dávke linagliptínu a metformínu, ktorú už užívajú.

Pacienti nedostatočne kontrolovaní duálnou kombinovanou liečbou s maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a sulfonylmočoviny

Dávka linagliptínu/metformínu má poskytnúť dávku linagliptínu 2,5 mg dvakrát denne (celková denná dávka 5 mg) a dávku metformínu podobnú dávke, ktorú už užívajú. Keď sa linagliptín plus metformínium-chlorid užíva v kombinácii so sulfonylmočovinou, môže byť potrebná nižšia dávka sulfonylmočoviny, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Pacienti nedostatočne kontrolovaní duálnou kombinovanou liečbou s inzulínom a maximálnou tolerovanou dávkou metformínu

Dávka linagliptínu/metformínu má poskytnúť dávku linagliptínu 2,5 mg dvakrát denne (celková denná dávka 5 mg) a dávku metformínu podobnú dávke, ktorú už užívajú. Keď sa linagliptín plus metformínium-chlorid užíva v kombinácii s inzulínom, môže byť potrebná nižšia dávka inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Z dôvodu rôznych dávok metformínu je Linagliptin/Metformin STADA dostupný v silách 2,5 mg linagliptínu plus 850 mg metformínium-chloridu a 2,5 mg linagliptínu plus 1 000 mg metformínium-chloridu.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Vzhľadom na to, že sa metformín vylučuje obličkami, linagliptín/metformín sa má so stúpajúcim vekom pacienta používať s opatnosťou. Monitorovanie funkcie obličiek je potrebné na prevenciu laktátovej acidózy súvisiacej s metformínom, najmä u starších osôb (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Pred začatím liečby metformínom a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb je potrebné funkciu obličiek hodnotiť častejšie, napr. každých 3-6 mesiacov.

Pred zvážením začatia liečby metformínom u pacientov s hodnotou GFR < 60 ml/min je potrebné prehodnotiť faktory, ktoré môžu zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4).

Ak nie je dostupná príslušná sila Linagliptinu/Metforminu STADA, namiesto fixnej kombinácie sa majú použiť samostatné zložky.

Tabuľka 1: Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

GFR ml/min	Metformín	Linagliptín
60–89	Maximálna denná dávka je 3 000 mg. Je možné zvážiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek.	Žiadna úprava dávky
45–59	Maximálna denná dávka je 2 000 mg. Úvodná dávka je nanajvýš polovica maximálnej dávky.	Žiadna úprava dávky
30–44	Maximálna denná dávka je 1 000 mg. Úvodná dávka je nanajvýš polovica	Žiadna úprava dávky

	maximálnej dávky.	
< 30	Metformín je kontraindikovaný	Žiadna úprava dávky

Porucha funkcie pečene

Linagliptín/Metformin STADA sa neodporúča u pacientov s poruchou funkcie pečene z dôvodu obsahu liečiva metformínu (pozri časti 4.3 a 5.2). Klinické skúsenosti s linagliptínom/metformínom u pacientov s poruchou funkcie pečene sú nedostatočné.

Pediatrická populácia

V klinickom skúšaní sa u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov nepotvrdila účinnosť (pozri časť 4.8, 5.1 a 5.2). Preto sa liečba detí a dospelých linagliptínom neodporúča. Linagliptín sa neskúmal u pediatrických pacientov vo veku menej ako 10 rokov.

Spôsob podávania

Linagliptín/Metformin STADA sa má užívať dvakrát denne s jedlom, aby sa obmedzili gastrointestinálne nežiaduce reakcie súvisiace s metformínom.

Všetci pacienti majú pokračovať v diéte s primeraným rozložením príjmu sacharidov počas dňa. Pacienti s nadváhou majú pokračovať v diéte s obmedzeným energetickým obsahom.

Ak sa vynechá dávka, má sa užiť hneď, ako si pacient spomenie. V tom istom čase sa však nemá užiť dvojnásobná dávka. V takomto prípade sa má vynechaná dávka preskočiť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza).
- Diabetická prekóma.
- Závažné zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min).
- Akútne stavy s potenciálom zmeniť funkciu obličiek, ako je: dehydratácia, ťažká infekcia, šok.
- Ochorenie, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva (obzvlášť akútne ochorenie alebo zhoršujúce sa chronické ochorenie) ako je: dekompenzované zlyhávanie srdca, zlyhanie dýchania, nedávny infarkt myokardu, šok.
- Porucha funkcie pečene, akútna otrava alkoholom, alkoholizmus (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Linagliptín/Metformin STADA nemajú používať pacienti s diabetom mellitus 1. typu.

Hypoglykémia

Keď sa linagliptín pridal k sulfonylmočovine pri základnej liečbe metformínom, výskyt hypoglykémie sa zvýšil v porovnaní s placebom.

Pre deriváty sulfonylmočoviny a inzulín je známe, že spôsobujú hypoglykémiu. Preto sa odporúča opatrnosť, ak sa Linagliptín/Metformin STADA používa v kombinácii so sulfonylmočovinou a/alebo inzulínom. Môže sa zväziť zníženie dávky sulfonylmočoviny alebo inzulínu (pozri časť 4.2).

Hypoglykémia nie je identifikovaná ako nežiaduca reakcia pre linagliptín, metformín ani pre linagliptín plus metformín. V klinických skúšaní boli miery výskytu hypoglykémie porovnateľne nízke u pacientov, ktorí užívali linagliptín v kombinácii s metformínom alebo samotný metformín.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, ktorá sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorespiračnom ochorení či sepse. Akumulácia metformínu sa objavuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek a zvyšuje riziko laktátovej

acidózy.

V prípade dehydratácie (závažná hnačka alebo vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín) je potrebné dočasne prerušiť podávanie metformínu a odporúča sa kontaktovať zdravotníckeho pracovníka.

Lieky, ktoré môžu akútne narušiť funkciu obličiek (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a NSAID) sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, porucha funkcie pečene, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné používanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ošetrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dyspnoe, bolesťou brucha, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou s následnou kómou. V prípade podozrenia na výskyt príznakov má pacient prestať užívať metformín a vyhľadať okamžité lekárske ošetrovanie. Diagnostické laboratórne nálezy zahŕňajú zníženú hodnotu pH krvi (< 7,35), zvýšené plazmatické hladiny laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšenú aniónovú medzeru a pomer laktátu/pyruvátu.

Podanie jódovej kontrastnej látky

Intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo počas zobrazovacieho vyšetrenia je potrebné prerušiť podávanie metformínu a v podávaní sa nemá pokračovať skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a je považovaná za stabilnú, pozri časti 4.2 a 4.5.

Funkcia obličiek

GFR je potrebné vyhodnotiť pred začiatkom liečby a pravidelne po ňom, pozri časť 4.2. Metformín je kontraindikovaný u pacientov s hodnotou GFR < 30 ml/min a v prípade výskytu stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ho dočasne prestať podávať, pozri časť 4.3.

Funkcia srdca

U pacientov so zlyhávaním srdca je vyššie riziko hypoxie a renálnej insuficiencie. U pacientov so stabilným chronickým zlyhávaním srdca je možné linagliptín/metformín používať spolu s pravidelným sledovaním funkcie srdca a obličiek. U pacientov s akútnym a nestabilným zlyhávaním srdca je kombinácia linagliptín/metformín kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Chirurgický zákrok

Podávanie metformínu sa musí prerušiť v čase chirurgického zákroku s celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestéziou. Liečba sa nesmie opätovne začať skôr ako 48 hodín po chirurgickom zákroku alebo po obnovení perorálnej výživy a za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a je považovaná za stabilnú.

Staršie osoby

Pri liečbe pacientov vo veku 80 rokov a starších je potrebná opatnosť (pozri časť 4.2).

Zmena klinického stavu pacientov s doteraz kontrolovaným diabetom 2. typu

Keďže Linagliptín/Metformín STADA obsahuje metformín, pacient s doteraz dobre kontrolovaným diabetom 2. typu pomocou kombinácie linagliptínu/metformínu, u ktorého sa objavia laboratórne abnormality alebo klinické ochorenie (najmä nejasné a ťažko definovateľné ochorenie), má byť urýchlene vyšetrený na dôkaz ketoacidózy alebo laktátovej acidózy. Vyšetrenie má zahŕňať elektrolyty a ketóny v sére, glukózu v krvi a ak je to indikované, pH krvi, hladiny laktátu, pyruvátu a metformínu. Ak sa vyskytne ktorákoľvek forma acidózy, užívanie kombinácie linagliptínu/metformínu sa musí okamžite ukončiť a začať s ďalšími primeranými nápravnými opatreniami.

Akútna pankreatitída

Používanie inhibítorov DPP-4 bolo spojené s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. U pacientov užívajúcich linagliptín sa pozorovala akútna pankreatitída. 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 charakteristických príznakoch akútnej pankreatitídy. Ak existuje podozrenie na pankreatitídu, podávanie kombinácie linagliptín/metformín sa musí prerušiť. Ak sa pankreatitída potvrdí, kombinácia linagliptín/metformín 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. V štúdií CARMELINA bol bulózny pemfigoid hlásený u 0,2 % pacientov liečených linagliptínom a nebol hlásený u žiadneho z pacientov užívajúcich placebo. Ak existuje podozrenie na bulózny pemfigoid, je potrebné prerušiť podávanie kombinácie linagliptín/metformín.

Vitamín B12

Metformín môže znižovať hladiny vitamínu B12. So zvyšujúcou sa dávkou metformínu, trvaním liečby a/alebo u pacientov s rizikovými faktormi, o ktorých je známe, že spôsobujú nedostatok vitamínu B12, sa zvyšuje riziko nízkych hladín vitamínu B12. V prípade podozrenia na nedostatok vitamínu B12 (ako je anémia alebo neuropatia) sa majú sledovať sérové hladiny vitamínu B12. Pravidelné sledovanie vitamínu B12 môže byť potrebné u pacientov s rizikovými faktormi nedostatku vitamínu B12. Liečba metformínom má pokračovať dovtedy, kým je tolerovaná a pokiaľ nie je kontraindikovaná a má byť poskytnutá vhodná korekčná liečba nedostatku vitamínu B12 v súlade s aktuálnymi klinickými usmerneniami.

Linagliptín/Metformin STADA obsahuje sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Takéto štúdie sa však vykonali s jednotlivými liečivami, t.j. linagliptínom a metformínom. Súbežné podávanie opakovaných dávok linagliptínu a metformínu významne nezmenilo farmakokinetiku linagliptínu ani metformínu u zdravých dobrovoľníkov a pacientov.

Linagliptín

Hodnotenie interakcií in vitro

Linagliptín je slabý kompetitívny a slabý až stredne silný ireverzibilný inhibítor izoenzýmu CYP3A4, avšak 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 liečiv *in vivo* sa považuje za nepravdepodobné, že by linagliptín spôsoboval interakcie s inými substrátmi P-gp.

Hodnotenie interakcií in vivo

Účinky iných liekov na linagliptín

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

Metformín:

Súbežné podávanie opakovaných dávok 850 mg metformínium-chloridu trikrát denne s 10 mg linagliptínu jedenkrát denne klinicky významne nezmenilo farmakokinetiku linagliptínu u zdravých osôb.

Deriváty sulfonylmočoviny:

Farmakokinetika 5 mg linagliptínu v rovnovážnom stave sa nezmenila pri súbežnom podaní

jednorazovej dávky 1,75 mg glibenklamidu (glyburidu).

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} približne 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 akumuláciou. Tieto zmeny vo farmakokinetike linagliptínu sa nepovažovali za klinicky významné. Preto sa nepredpokladajú klinicky významné interakcie s inými inhibítormi P-glykoproteínu/CYP3A4.

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. Úplná účinnosť linagliptínu v kombinácii so silnými induktormi P-gp sa preto nemusí dosiahnuť, najmä ak sa podávajú dlhodobo. Súbežné podávanie s inými silnými induktormi P-glykoproteínu a CYP3A4, ako je karbamazepín, fenobarbital a fenytoín, sa neskúmalo.

Účinky linagliptínu na ďalšie lieky

V klinických štúdiách, ako sú opísané nižšie, nemal linagliptín žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku metformínu, glyburidu, simvastatínu, warfarínu, digoxínu alebo perorálnych kontraceptív, čo poskytuje *in vivo* dôkaz o nízkej tendencii vyvolávať interakcie so substrátmi CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glykoproteínu a organickým kationovým transportérom (*Organic Cation Transporter*, OCT).

Metformín:

Súbežné podávanie opakovaných denných dávok 10 mg linagliptínu s 850 mg metformínium-chloridu, substrátu OCT, nemalo žiadny významný účinok na farmakokinetiku metformínu u zdravých osôb. Preto linagliptín nie je inhibítorom transportu sprostredkovaného OCT.

Deriváty sulfonylmočoviny:

Opakované podávanie perorálnych dávok 5 mg linagliptínu súbežne s jednorazovou perorálnou dávkou 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 žiadny účinok na farmakokinetiku digoxínu u zdravých osôb. 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, senzitivného substrátu CYP3A4, u zdravých osôb. 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.

Metformín

Kombinácia vyžadujúca si pri používaní opatrnosť

Glukokortikoidy (podávané systémovou a lokálnou cestou), beta-2 agonisty a diuretiká majú vlastnú hyperglykemickú aktivitu. Pacient má byť informovaný a má sa mu častejšie kontrolovať glukóza v krvi, najmä na začiatku liečby takýmito liekmi. V prípade potreby sa má dávka antihyperglykemického lieku upraviť počas liečby iným liekom a po jeho vysadení.

Niektoré lieky môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy (COX) II, inhibítory ACE, antagonisty receptora angiotenzínu II a diuretiká, obzvlášť slučkové diuretiká. Ak sa začína používať alebo používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Transportéry organických kationov (OCT)

Metformín je substrátom transportérov OCT1 aj OCT2. Súbežné podávanie metformínu s

- inhibítormi transportéra OCT1 (napr. verapamil) môže znížiť účinnosť metformínu,
- induktormi transportéra OCT1 (napr. rifampicín) môže zvýšiť gastrointestinálnu absorpciu a účinnosť metformínu,
- inhibítormi transportéra OCT2 (napr. cimetidín, dolutegravir, ranolazín, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) môže znížiť renálnu elimináciu metformínu, a tým zvýšiť koncentrácie metformínu v plazme,
- inhibítormi transportérov OCT1 aj OCT2 (napr. krizotinib, olaparib) môže ovplyvniť účinnosť a renálnu elimináciu metformínu.

Pri súbežnom podávaní týchto liekov s metformínom sa odporúča opatrnosť, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pretože sa môže zvýšiť koncentrácia metformínu v plazme. Keďže inhibítory/induktory OCT môžu ovplyvniť účinnosť metformínu, v prípade potreby možno zvážiť úpravu dávky metformínu.

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Alkohol

Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy najmä v prípadoch hladovania, podvýživy alebo poruchy funkcie pečene.

Jódové kontrastné látky

Pred alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa podávanie kombinácie linagliptín/metformín musí prerušiť a v podávaní sa nemá pokračovať skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a je považovaná za stabilnú, pozri časti 4.2 a 4.4.

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).

Obmedzené množstvo údajov naznačuje, že použitie metformínu u gravidných žien nie je spojené so zvýšeným rizikom kongenitálnych malformácií. Štúdie s metformínom na zvieratách nenaznačujú škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri tiež časť 5.3).

Neklinické reprodukčné štúdie nenaznačili aditívny teratogénny účinok pripisovaný súbežnému podávaniu linagliptínu a metformínu.

Kombinácia linagliptín/metformín sa nemá užívať počas gravidity. Ak pacientka plánuje otehotnieť alebo ak otehotnie, liečba kombináciou linagliptín/metformín sa musí prerušiť a čo najskôr sa má prejsť na liečbu inzulínom, aby sa znížilo riziko fetálnych malformácií spojených s abnormálnymi hladinami glukózy v krvi.

Dojčenie

Štúdie na zvieratách ukázali vylučovanie metformínu aj linagliptínu do mlieka dojčiacich potkanov. Metformín sa v malých množstvách vylučuje do ľudského mlieka. Nie je známe, či sa linagliptín vylučuje do ľudského mlieka. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu kombináciou linagliptín/metformín sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Účinnok kombinácie linagliptín/metformín na fertilitu u ľudí nebol skúmaný. U samcov alebo samíc potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky linagliptínu z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kombinácia linagliptín/metformín nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti však majú byť upozornení na riziko hypoglykémie, keď sa kombinácia linagliptín/metformín používa v kombinácii s inými antidiabetikami, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu (napr. deriváty sulfonylmočoviny).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Bezpečnosť 2,5 mg linagliptínu dvakrát denne (alebo jeho bioekvivalentu 5 mg jedenkrát denne) v kombinácii s metformínom sa hodnotila u viac ako 6 800 pacientov s diabetom mellitus 2.typu. V placebom kontrolovaných štúdiách sa viac ako 1 800 pacientov liečilo terapeutickou dávkou 2,5 mg linagliptínu dvakrát denne (alebo jeho bioekvivalentom 5 mg linagliptínu jedenkrát denne) v kombinácii s metformínom počas $\geq 12/24$ týždňov.

V súhrnnej analýze siedmich placebom kontrolovaných klinických skúšaní bola celková incidencia nežiaducich udalostí u pacientov liečených placebom a metformínom porovnateľná s tou, ktorá sa pozorovala pri 2,5 mg linagliptínu s metformínom (54,3 % a 49,0 %). Prerušenie liečby v dôsledku nežiaducich udalostí bolo porovnateľné u pacientov, ktorí dostávali placebo a metformín s pacientmi, ktorí sa liečili linagliptínom a metformínom (3,8 % a 2,9 %).

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou pre linagliptín plus metformín bola hnačka (1,6 %) v porovnateľnej miere výskytu ako pri metformíne plus placebo (2,4 %).

Hypoglykémia sa môže vyskytnúť, ak sa kombinácia linagliptín/metformín podáva spolu so sulfonylmočovinou (≥ 1 prípad na 10 pacientov).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené vo všetkých klinických skúšaní s kombináciou linagliptín+metformín alebo s použitím samostatných zložiek (linagliptín alebo metformín) v klinických skúšaní alebo zo skúseností po uvedení na trh sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov. Nežiaduce reakcie, ktoré boli predtým hlásené pre jedno z liečiv, môžu byť potenciálnymi nežiaducimi reakciami pri kombinácii linagliptín/metformín, aj keď sa v klinických skúšaní s touto kombináciou nepozorovali.

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

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali linagliptín+metformín v monoterapii (ako samostatné zložky alebo v kombinácii) alebo vo forme prídavnej liečby k ďalším antidiabetickým liečbám v klinickom skúšaní a na základe skúseností po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducej reakcie
Infekcie a nákazy	
Nazofaryngitída	menej časté
Poruchy imunitného systému	
Precitlivenosť (napríklad hyperreaktivita priedušiek)	menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	
Hypoglykémia ¹	veľmi časté
Laktátová acidóza [§]	veľmi zriedkavé
Zníženie/nedostatok vitamínu B12 ^{§, †}	časté
Poruchy nervového systému	
Poruchy chuti [§]	časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Kašeľ	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Znížená chuť do jedla	menej časté
Hnačka	časté
Nauzea	časté
Pankreatitída	zriedkavé [#]
Vracanie	menej časté
Zápcha ²	menej časté
Bolesť brucha [§]	veľmi časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Poruchy funkcie pečene ²	menej časté
Hepatitída [§]	veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Angioedém	zriedkavé
Urtikária	zriedkavé
Erytém [§]	veľmi zriedkavé
Vyrážka	menej časté
Pruritus	menej časté
Bulózny pemfigoid	zriedkavé [#]
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Zvýšená hladina amylázy	menej časté
Zvýšená hladina lipázy*	časté

* Na základe zvýšenia hladiny lipázy >3xULN (*Upper limit of Normal*) pozorovaného v klinických

- skúšaniami
- # Na základe štúdie *kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti linagliptínu (CARMELINA)*, pozri tiež nižšie
- § Identifikované nežiaduce reakcie monoterapie metformínu. Ďalšie informácie nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku pre metformín.
- † Pozri časť 4.4
- 1 Nežiaduca reakcia pozorovaná pri kombinácii linagliptín/metformín so sulfonylmočovinou
- 2 Nežiaduca reakcia pozorovaná pri kombinácii linagliptín/metformín s inzulínom

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hypoglykémia

V jednej štúdii bol linagliptín podávaný ako prídavná liečba k metformínu plus sulfonylmočovina. Keď bol linagliptín a metformín podaný v kombinácii so sulfonylmočovinou, najčastejšie hlásenou nežiaducou udalosťou bola hypoglykémia (linagliptín plus metformín plus sulfonylmočovina 23,9 % a 16,0 % pri placebe plus metformín plus sulfonylmočovina).

Keď bol linagliptín a metformín podávaný v kombinácii s inzulínom, najčastejšie hlásenou nežiaducou udalosťou bola hypoglykémia, vyskytovala sa však v porovnateľnej miere ako pri kombinácii placebo a metformínu s inzulínom (linagliptín plus metformín plus inzulín 29,5 % a 30,9 % v skupine s placebom plus metformín plus inzulín) s nízkou mierou výskytu závažných udalostí (vyžadujúcich pomoc) (1,5 % a 0,9 %).

Ďalšie nežiaduce reakcie

Poruchy gastrointestinálneho traktu, ako je nauzea, vracanie, hnačka a znížená chuť do jedla a bolesť brucha sa vyskytujú najčastejšie pri začatí liečby kombináciou linagliptín/metformín alebo metformínium-chloridom a vo väčšine prípadov odznejú spontánne. Na ich prevenciu sa odporúča užívať kombináciu linagliptín/metformín počas jedla alebo po jedle. Pomalé zvyšovanie dávky metformínium-chloridu môže tiež zlepšiť gastrointestinálnu znášanlivosť.

Štúdia kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti linagliptínu (CARMELINA)

V štúdii CARMELINA sa hodnotila kardiovaskulárna a renálna bezpečnosť linagliptínu oproti placebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a so zvýšeným kardiovaskulárnym (KV) rizikom preukázaným diagnostikovaným makrovaskulárnym alebo renálnym ochorením v anamnéze (pozri časť 5.1). V štúdii 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_{1c} 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 príhody (vyžadujúce pomoc). Medzi pacientmi, ktorí používali sulfonylmočovinu 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 štúdii CARMELINA bol bulózny pemfigoid hlásený u 0,2 % pacientov liečených linagliptínom a u žiadneho z pacientov užívajúcich placebo.

Pediatrická populácia

Celkovo bol v klinických skúšaniami u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov s diabetom mellitus 2. typu profil bezpečnosti linagliptínu podobný ako profil bezpečnosti pozorovaný u dospelých 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

Linagliptín

Počas kontrolovaných klinických skúšaní so zdravými osobami sa jednorazové dávky do 600 mg linagliptínu (čo zodpovedá 120-násobku odporúčanej dávky) nespájali s dávkovo závislým zvyšovaním nežiaducich udalostí. U ľudí nie sú žiadne skúsenosti s dávkami nad 600 mg.

Metformín

Po dávkach metformínium-chloridu do 85 g sa nepozorovala hypoglykémia, hoci sa za takýchto podmienok vyskytla laktátová acidóza. Veľké predávkovanie metformínium-chloridom alebo koexistujúce rizikové faktory môžu mať za následok laktátovú acidózu. Laktátová acidóza je medicínsky akútne stav a musí sa liečiť v nemocnici. Najúčinnjší spôsob odstránenia laktátu a metformínium-chloridu je hemodialýza.

Liečba

V prípade predávkovania je odôvodnené uplatniť bežné podporné opatrenia, napr. odstrániť neabsorbovaný materiál z gastrointestinálneho traktu, zaviesť klinické monitorovanie a v prípade potreby vykonať klinické opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, kombinácie perorálnych antidiabetík, ATC kód: A10BD11

Linagliptín/Metformin STADA kombinuje dve antihyperglykemické liečivá s komplementárnym mechanizmom účinku na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov s diabetom 2. typu: linagliptín, inhibítordipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4) a metformínium-chlorid, člen triedy biguanidov.

Linagliptín

Mechanizmus účinku

Linagliptín je inhibítor enzýmu DPP-4 (dipeptidylpeptidáza 4), enzýmu, ktorý sa podieľa na inaktivácii inkretínových hormónov GLP-1 a GIP (glukagónu podobný peptid-1, glukózo-dependný inzulínotropný polypeptid). Tieto hormóny sa rýchlo rozkladajú enzýmom DPP-4. Oba 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 tiež znižuje 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*.

Metformín

Mechanizmus účinku

Metformínium-chlorid je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, ktorý znižuje bazálnu aj postprandiálnu plazmatickú glukózu. Nestimuluje sekréciu inzulínu a preto nespôsobuje hypoglykémiu.

Metformínium-chlorid môže účinkovať prostredníctvom 3 mechanizmov:

- (1) znížením tvorby hepatálnej glukózy inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy,
- (2) zlepšením periférneho vychytávania a využitia glukózy vo svaloch zvýšením citlivosti na inzulín,
- (3) a spomalením absorpcie glukózy v črevách.

Metformínium-chlorid stimuluje intracelulárnu syntézu glykogénu pôsobením na glykogénsyntázu. Metformínium-chlorid zvyšuje transportnú kapacitu všetkých doposiaľ známych typov membránových transportérov glukózy (GLUT).

U ľudí má metformínium-chlorid, nezávisle od jeho účinku na glykémiu, priaznivé účinky na metabolizmus lipidov. Tieto účinky sa preukázali pri terapeutických dávkach v kontrolovaných, strednodobých alebo dlhodobých klinických štúdiách: metformínium-chlorid znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Linagliptín ako prídavná liečba k liečbe metformínom

Účinnosť a bezpečnosť linagliptínu v kombinácii s metformínom u pacientov nedostatočnou kontrolou glykémie pri monoterapii metformínom sa hodnotila v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii s trvaním 24 týždňov. Linagliptín pridaný k metformínu poskytol významné zlepšenie hodnôt HbA_{1c} (-0,64 % zmena v porovnaní s placebom) oproti priemernej východiskovej hodnote HbA_{1c} 8 %. Linagliptín ukázal aj významné zlepšenie hodnôt plazmatickej glukózy nalačno (*Fasting Plasma Glucose*, FPG) o -21,1 mg/dl a postprandiálnej glukózy po 2 hodinách (PPG) o -67,1 mg/dl v porovnaní s placebom, ako aj väčší podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľovú hodnotu HbA_{1c} < 7,0 % (28,3 % s linagliptínom oproti 11,4 % s placebom). Pozorovaná incidencia hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bola podobná ako pri placebe. Telesná hmotnosť sa medzi skupinami významne nelíšila.

V 24-týždňovej, placebom kontrolovanej faktoriálnej štúdii začiatkovej liečby poskytlo 2,5 mg linagliptínu dvakrát denne v kombinácii s metformínom (500 mg alebo 1 000 mg dvakrát denne) významné zlepšenie glykemických parametrov v porovnaní s každou monoterapiou, ako je zhrnuté v tabuľke 3 (priemerná východisková hodnota HbA_{1c} 8,65 %).

Tabuľka 3: Glykemické parametre pri poslednej návšteve (24-týždňová štúdia) pre samotný linagliptín a metformín a v kombinácii u pacientov s diabetom mellitus 2. typu s nedostatočnou kontrolou pomocou diéty a pohybovej aktivity

	Placebo	Linagliptín 5 mg jedenkrát denne ¹	Metformínium-Cl 500 mg dvakrát denne	Linagliptín 2,5 mg dvakrát denne ¹ + Metformínium-Cl 500 mg dvakrát denne	Metformínium-Cl 1 000 mg dvakrát denne	Linagliptín 2,5 mg dvakrát denne ¹ + Metformínium-Cl 1 000 mg dvakrát denne
HbA_{1c} (%)						
Počet pacientov	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Východisková hodnota (priemer)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6

Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % IS)	--	-0,6 (-0,9; -0,3)	-0,8 (-1,0; -0,5)	-1,3 (-1,6; -1,1)	-1,2 (-1,5; -0,9)	-1,7 (-2,0; -1,4)
Pacienti (n, %), ktorí dosiahli hodnotu HbA _{1c} < 7 %	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Pacienti (%), ktorí dostávali záchrannú liečbu	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
FPG (mg/dl)						
Počet pacientov	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Východisková hodnota (priemer)	203	195	191	199	191	196
Zmena oproti východiskovej hodnote (upravený priemer)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Rozdiel oproti placebo (upravený priemer) (95 % IS)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

¹ Celková denná dávka linagliptínu sa rovná 5 mg

Priemerné zníženia východiskových hodnôt HbA_{1c} boli celkovo vyššie u pacientov s vyššími východiskovými hodnotami HbA_{1c}. Účinky na plazmatické lipidy boli vo všeobecnosti neutrálne. Zníženie telesnej hmotnosti pri kombinácii linagliptínu s metformínom bolo podobné tomu, aké sa pozorovalo pri samotnom metformíne alebo placebe. U pacientov so samotným linagliptínom nedošlo k žiadnej zmene telesnej hmotnosti oproti východiskovému stavu. Incidencia hypoglykémie bola vo všetkých liečebných skupinách podobná (placebo 1,4 %, linagliptín 5 mg 0 %, metformín 2,1 % a linagliptín 2,5 mg plus metformín dvakrát denne 1,4 %).

Účinnosť a bezpečnosť 2,5 mg linagliptínu dvakrát denne oproti 5 mg jedenkrát denne v kombinácii s metformínom u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie pri monoterapii metformínom sa hodnotila v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii s trvaním 12 týždňov. Linagliptín v dávke 5 mg jedenkrát denne a 2,5 mg dvakrát denne poskytol porovnateľne (IS: -0,07; 0,19) významné zníženia hodnôt HbA_{1c} o -0,80 % (oproti východiskovému stavu 7,98 %) a o -0,74 % (oproti východiskovému stavu 7,96 %) v porovnaní s placebom. Pozorovaná incidencia hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bola podobná ako pri placebe. Telesná hmotnosť sa medzi skupinami významne nelíšila.

Linagliptín ako prídavná liečba ku kombinovanej liečbe metformínom a sulfonylmočovinou

Na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti linagliptínu 5 mg oproti placebo sa vykonala placebom kontrolovaná štúdia s trvaním 24 týždňov u pacientov nedostatočne liečených kombináciou metformínu a sulfonylmočoviny. Linagliptín priniesol významné zlepšenie hodnoty HbA_{1c} (-0,62 % zmena v porovnaní s placebom) oproti priemerným východiskovým hodnotám HbA_{1c} 8,14 %. Linagliptín ukázal aj významné zlepšenie u pacientov, ktorí dosiahli cieľovú hodnotu HbA_{1c} < 7,0 % (31,2 % s linagliptínom oproti 9,2 % s placebom) a tiež zníženie plazmatickej glukózy nalačno (FPG) o -12,7 mg/dl v porovnaní s placebom. Telesná hmotnosť sa medzi skupinami významne nelíšila.

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)) poskytla 24-týždňová liečba prídavnou liečbou 5 mg linagliptínu upravené priemerné zníženia hodnôt HbA_{1c} oproti východiskovej hodnote o -0,53 % (významný rozdiel oproti prídavnému podávaniu placebo -0,32 % (95 % IS -0,52, -0,13) a -0,58 % (významný rozdiel oproti prídavnému podávaniu placebo -0,47 % (95 % IS -0,66; -0,28), v uvedenom poradí. Štatisticky významne väčší

podiel pacientov s východiskovou hodnotou $HbA_{1c} \geq 7,0$ % a liečených 5 mg linagliptínu dosiahol cieľovú hodnotu $HbA_{1c} < 7$ % v porovnaní s placebom.

Linagliptín v kombinácii s metformínom a inzulínom

Na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti linagliptínu (5 mg jedenkrát denne) pridaného k inzulínu s metformínom alebo bez neho sa vykonala 24-týždňová, placebom kontrolovaná štúdia. V tomto skúšaní užívalo 83 % pacientov metformín v kombinácii s inzulínom. Linagliptín v kombinácii s metformínom plus inzulín poskytol v tejto podskupine významné zlepšenie hodnôt HbA_{1c} s -0,68 % (IS: -0,78; -0,57) upravenou priemernou zmenou oproti východiskovej hodnote (priemerná východisková hodnota HbA_{1c} 8,28 %) v porovnaní s placebom v kombinácii s metformínom plus inzulín. Ani v jednej skupine neboli významné zmeny telesnej hmotnosti oproti východiskovým hodnotám.

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

V štúdiu porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť prídavnej liečby linagliptínom 5 mg alebo glimepiridom (priemerná dávka 3 mg) u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie pri monoterapii metformínom bolo priemerné zníženie hodnoty HbA_{1c} -0,16 % s linagliptínom (priemerná východisková hodnota HbA_{1c} 7,69 %) a -0,36 % s glimepiridom (priemerná východisková hodnota HbA_{1c} 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 významne nižšia ako v skupine s glimepiridom (36,1 %). Pacienti liečení linagliptínom vykazovali významný priemerný pokles telesnej hmotnosti od východiskovej hodnoty v porovnaní s významným nárastom telesnej hmotnosti u pacientov, ktorým sa podával glimepirid (-1,39 oproti + 1,29 kg).

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 2. typu sa hodnotila v dvojito zaslepenej štúdiu s trvaním 24 týždňov. Pacienti dostávali metformín a/alebo sulfonylmočovinu a/alebo inzulín ako základnú liečbu. Dávky základnej antidiabetickej liečby sa počas prvých 12 týždňov udržiavali stabilné, potom bola povolená ich úprava. Linagliptín poskytol významné zlepšenie hodnôt HbA_{1c} (-0,64 % zmena v porovnaní s placebom po 24 týždňoch) oproti priemernej východiskovej hodnote HbA_{1c} 7,8 %. Linagliptín ukázal aj významné zlepšenie hodnôt plazmatickej glukózy nalačno (FPG) v porovnaní s placebom. Telesná hmotnosť sa medzi skupinami významne nelíšila.

V súhrnnej analýze starších pacientov (vo veku ≥ 70 rokov) s diabetom 2. typu (n = 183), ktorí užívali metformín aj bazálny inzulín ako základnú liečbu, linagliptín v kombinácii s metformínom plus inzulín poskytl významné zlepšenie parametrov HbA_{1c} s -0,81 % (IS: -1,01; -0,61) upravenou priemernou zmenou oproti východiskovej hodnote (priemerná východisková hodnota HbA_{1c} 8,13 %) v porovnaní s placebom v kombinácii s metformínom plus inzulín.

Štúdia kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti linagliptínu (CARMELINA)

Štúdia CARMELINA bola randomizovaná štúdia u 6 979 pacientov s diabetom mellitus 2. typu so zvýšeným KV rizikom preukázaným diagnostikovaným makrovaskulárnym alebo renálnym ochorením v anamnéze, ktorí boli liečení linagliptínom 5 mg (3 494) alebo užívali placebo (3 485) pridanými k štandardnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre hodnoty HbA_{1c} , KV rizikové faktory a renálne ochorenie. Populácia štúdie zahŕňala 1 211 (17,4 %) pacientov vo veku ≥ 75 rokov a 4 348 (62,3 %) pacientov s poruchou funkcie obličiek. Približne 19 % populácie malo hodnotu $eGFR \geq 45$ až < 60 ml/min/1,73 m², 28 % populácie malo hodnotu $eGFR \geq 30$ až < 45 ml/min/1,73 m² a 15 % malo hodnotu $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m². Priemerná východisková hodnota HbA_{1c} bola 8,0 %.

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

Po období sledovania s mediánom 2,2 roka linagliptín po pridaní k štandardnej starostlivosti nezvyšoval riziko závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod ani renálnych príhod. Nebolo pozorované zvýšené riziko hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania, čo bol ďalší posudzovaný koncový ukazovateľ v porovnaní so štandardnou starostlivosťou bez linagliptínu u pacientov s diabetom 2. typu (tabuľka 4).

Tabuľka 4 Kardiovaskulárne a renálne výsledky podľa liečebnej skupiny v štúdií CARMELINA

	Linagliptín 5 mg		Placebo		Pomer rizík (95 % IS)
	Počet osôb (%)	Miera výskytu na 1 000 PR*	Počet osôb (%)	Miera výskytu na 1 000 PR*	
Počet pacientov	3 494		3 485		
Primárny zložený KV ukazovateľ (kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny IM, nefatálna mozgová príhoda)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundárny zložený renálny ukazovateľ (renálne úmrtie, ESRD, 40 % trvalé zníženie hodnoty 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 z dôvodu srdcového zlyhávania	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* PR = pacientoroky

** Test non-inferiority s cieľom preukázať, že horná hranica 95 % IS 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 % IS 0,78; 0,95) pre linagliptín oproti placebo.

Štúdia kardiovaskulárnej bezpečnosti linagliptínu (CAROLINA)

CAROLINA bola randomizovaná štúdia u 6 033 pacientov so včasným diabetom 2. typu a zvýšeným KV rizikom alebo preukázanými komplikáciami, ktorí boli liečení linagliptínom 5 mg (3 023) alebo glibepridom 1-4 mg (3 010) pridaným k štandardnej starostlivosti (vrátane základnej liečby metformínom u 83 % pacientov) zameranej na regionálne štandardy pre hodnoty HbA_{1c} a KV rizikové faktory. Priemerný vek v populácii štúdie bol 64 rokov a zahŕňal 2 030 (34 %) pacientov vo veku ≥ 70 rokov. V populácii štúdie bolo zahrnutých 2 089 (35 %) pacientov s kardiovaskulárnym ochorením a 1 130 (19 %) pacientov s poruchou funkcie obličiek s východiskovou hodnotou eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Priemerná východisková hodnota HbA_{1c} bola 7,15 %.

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

Po období sledovania s mediánom 6,25 roka linagliptín po pridaní k štandardnej starostlivosti nezvyšoval riziko závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod (tabuľka 5) v porovnaní s glimepiridom. Výsledky boli konzistentné u pacientov liečených metformínom alebo bez metformínu.

Tabuľka 5: Závažné nežiaduce kardiovaskulárne príhody (*Major Adverse Cardiovascular Events, MACE*) a úmrtnosť podľa liečebnej skupiny v štúdií CAROLINA

	Linagliptín 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Pomer rizík (95 % IS)
	Počet osôb (%)	Miera výskytu na 1 000 PR*	Počet osôb (%)	Miera výskytu na 1 000 PR*	
Počet pacientov	3 023		3 010		
Primárny zložený 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 z dôvodu srdcového zlyhávania	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PR = pacientoroky

** Test non-inferiority s cieľom preukázať, že horná hranica 95 % IS 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 oproti 30,9 % pri liečbe glimepiridom, závažná hypoglykémia sa vyskytla u 0,3 % pacientov liečených linagliptínom oproti 2,2 % pacientov liečených glimepiridom.

Metformín

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) preukázala dlhodobý prínos intenzívnej kontroly glukózy v krvi pri diabete 2. typu. Analýza výsledkov u pacientov s nadváhou liečených metformínom po zlyhaní liečby samotnou diétou preukázala:

- významné zníženie absolútneho rizika akejkoľvek komplikácie súvisiacej s diabetom v skupine s metformínom (29,8 prípadov/1 000 pacientorokov) oproti skupine so samotnou diétou (43,3 príhod/1 000 pacientorokov), $p = 0,0023$ a oproti kombinovaným skupinám so sulfonylmočovinou a inzulínom v monoterapii (40,1 príhod/1 000 pacientorokov), $p = 0,0034$,
- významné zníženie absolútneho rizika akejkoľvek mortality súvisiacej s diabetom: metformín 7,5 príhod/1 000 pacientorokov, samotná diéta 12,7 príhod/1 000 pacientorokov, $p = 0,017$,
- významné zníženie absolútneho rizika celkovej úmrtnosti: metformín 13,5 príhod/1 000 pacientorokov oproti samotnej diéte 20,6 príhod/1 000 pacientorokov, ($p = 0,011$) a oproti kombinovaným skupinám so sulfonylmočovinou a inzulínom v monoterapii 18,9 príhod/1 000 pacientorokov ($p = 0,021$),
- významné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 príhod/1 000 pacientorokov, samotná diéta 18 príhod/1 000 pacientorokov, ($p = 0,01$).

Pediatrická populácia

Klinická účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu 10 mg s možným zvýšením dávky na 25 mg alebo

linagliptínu 5 mg jedenkrát denne sa skúmala u detí a dospievajúcich vo veku 10 až 17 rokov s diabetom mellitus 2. typu, v dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s paralelnými skupinami (DINAMO) počas 26 týždňov, s dvojito zaslepeným bezpečnostným predĺženým obdobím s aktívnou liečbou trvajúcim až 52 týždňov. 91 % pacientov v štúdií sa liečilo základnou liečbou metformínom ako podpornou liečbou k diéte a pohybovej aktivite. Východisková priemerná hodnota HbA_{1c} bola 8,03 %. Liečba linagliptínom 5 mg nevedla k významnému zlepšeniu hodnoty HbA_{1c}. Rozdiel v liečbach pre upravenú priemernú zmenu hodnoty HbA_{1c} po 26 týždňoch medzi linagliptínom a placebom bola -0,34 % (95 % IS -0,99; 0,30; p = 0,2935). Upravená priemerná zmena hodnoty HbA_{1c} oproti východiskovej hodnote bola 0,33 % u pacientov liečených linagliptínom a 0,68 % u pacientov liečených placebom (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bioekvivalenčné štúdie u zdravých osôb ukázali, že kombinované tablety linagliptín/metformínium-chlorid sú bioekvivalentné so súbežným podávaním linagliptínu a metformínium-chloridu ako jednotlivými tabletami.

Podávanie kombinácie linagliptín/metformín 2,5/1 000 mg s jedlom nevedlo k žiadnym zmenám v celkovej expozícii linagliptínu. Pri metformíne nedošlo k žiadnej zmene v AUC, avšak priemerná maximálna sérová koncentrácia metformínu sa znížila o 18 %, keď sa podával s jedlom. V stave sýtosti sa pri metformíne pozorovalo oddialenie času dosiahnutia maximálnych sérových koncentrácií o 2 hodiny. Nie je pravdepodobné, že tieto zmeny budú klinicky významné.

Nasledovné informácie odrážajú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv kombinácie linagliptín/metformín.

Linagliptín

Farmakokinetika linagliptínu sa extenzívne opísala u zdravých osôb a pacientov s diabetom mellitus 2. typu. 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 terminálnym polčasom (terminálny polčas pre linagliptín viac ako 100 hodín), ktorý väčšinou súvisí so saturovateľnou, pevnou väzbou linagliptínu na DPP-4 a neprispieva ku kumulácii liečiva. 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 sa zvýšila 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 na základe celkovej expozície lineárna; v skutočnosti sa celková plazmatická AUC linagliptínu zvýšila menej než úmerne dávke, zatiaľ čo AUC neviazaného linagliptínu sa zvýšila zhruba úmerne dávke. Farmakokinetika linagliptínu bola všeobecne podobná u zdravých osôb a u pacientov s diabetom mellitus 2. typu.

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_{0-72 h}. 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 osobám približne 1 110 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 ≥ 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 teda 20-30 % bolo v plazme neviazaných.

Biotransformácia

Po perorálnej dávke 10 mg [¹⁴C] linagliptínu sa približne 5 % rádioaktivity vylúčilo do moču. V eliminácii linagliptínu hrá metabolizmus menej dôležitú úlohu. Detegoval sa jeden hlavný metabolit s relatívnou expozíciou 13,3 % linagliptínu v rovnovážnom stave, o ktorom sa zistilo, že je farmakologicky neaktívny, a teda neprispieva k plazmatickej inhibičnej aktivite linagliptínu voči DPP-4.

Eliminácia

Po podaní perorálnej dávky [¹⁴C] linagliptínu zdravým osobám 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.

Porucha funkcie obličiek

V podmienkach rovnovážneho stavu bola expozícia linagliptínu u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek porovnateľná so zdravými osobami. Pri stredne ťažkej poruche funkcie obličiek sa pozoroval mierny vzostup expozície asi o 1,7-násobok v porovnaní s kontrolou. Expozícia u pacientov s diabetom mellitus 2. typu s ťažkou renálnou insuficienciou sa zvýšila asi o 1,4-násobok v porovnaní s pacientmi s diabetom mellitus 2. typu s normálnou funkciou obličiek. Predikcia AUC linagliptínu v rovnovážnom stave u pacientov s ESRD naznačovala porovnateľnú expozíciu ako u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek. Okrem toho sa nepredpokladá eliminácia linagliptínu hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou v terapeuticky významnom rozsahu. U pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky linagliptínu. Z tohto dôvodu možno v liečbe linagliptínom pokračovať vo forme jednodložkových tabliet s rovnakou celkovou dennou dávkou 5 mg, ak sa podávanie kombinácie linagliptín/metformín preruší v dôsledku dokázanej poruchy funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (podľa klasifikácie Childa-Pugha) boli priemerné AUC a c_{max} linagliptínu podobné ako u príslušných zdravých kontrol po podaní opakovaných 5 mg dávok linagliptínu.

Index telesnej hmotnosti (Body Mass Index, BMI)

BMI nemal žiaden klinicky významný vplyv na farmakokinetiku linagliptínu na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z fázy I a fázy II. Klinické skúšania pred registráciou sa vykonali až do BMI rovnajúceho sa 40 kg/m².

Pohlavie

Pohlavie nemalo žiaden klinicky významný vplyv na farmakokinetiku linagliptínu na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z fázy I a fázy II.

Staršie osoby

Vek nemal žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku linagliptínu za základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z fázy I a fázy II. Staršie osoby (65 až 80 roční, najstarší pacient mal 78 rokov) mali porovnateľné plazmatické koncentrácie linagliptínu v porovnaní s mladšími osobami. Minimálne koncentrácie linagliptínu sa merali aj u starších osôb (vo veku ≥ 70 rokov) s diabetom 2. typu v štúdiu fázy III s trvaním 24 týždňov. V tejto štúdiu boli koncentrácie linagliptínu v rozsahu hodnôt predtým pozorovaných u mladších pacientov s diabetom mellitus 2. typu.

Pediatrická populácia

V pediatrickej štúdiu fázy II sa skúmali farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti 1 mg a 5 mg linagliptínu u detí a dospievajúcich vo veku od ≥ 10 do < 18 rokov s diabetom mellitus 2. typu. Pozorované farmakokinetické a farmakodynamické odpovede boli v súlade s odpoveďami

pozorovanými u dospelých osôb. Linagliptín 5 mg preukázal superioritu oproti 1 mg z hľadiska minimálnej úrovne inhibície DPP-4 (72 % oproti 32 %, $p = 0,0050$) a numericky výraznejšie zníženie z hľadiska upravenej priemernej zmeny hodnoty HbA_{1c} oproti východiskovej hodnote (-0,63 % oproti -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 vlastnosti (zmena hodnoty HbA_{1c} oproti východiskovej hodnote) 5 mg linagliptínu u detí a dospievajúcich vo veku 10 až 17 rokov s diabetom mellitus 2. typu. Pozorovaný vzťah medzi expozíciou a odpoveďou bol vo všeobecnosti porovnateľný medzi pediatrickými a dospelými pacientmi, avšak s menším odhadovaným účinkom lieku u detí. Perorálne podávanie linagliptínu viedlo k expozícii v rámci rozsahu pozorovanom u dospelých. Pozorovaný geometrický priemer minimálnych koncentrácií a geometrický priemer koncentrácií 1,5 hodiny po podaní (prestavujúci koncentráciu okolo t_{max}) v rovnovážnom stave boli 4,30 nmol/l a 12,6 nmol/l, v uvedenom poradí. Príslušné plazmatické koncentrácie u dospelých pacientov boli 6,04 nmol/l a 15,1 nmol/l.

Rasa

Rasa nemala žiadny zrejmy vplyv na plazmatické koncentrácie linagliptínu na základe súhrnnej analýzy dostupných farmakokinetických údajov zahŕňajúcej pacientov belochov, Hispáncov, Afričanov a Ázijčanov. Okrem toho sa zistilo, že farmakokinetické vlastnosti linagliptínu boli v špecifických štúdiách fázy I u zdravých Japoncov, Číňanov a belochov a u Afroameričanov s diabetom mellitus 2. typu podobné.

Metformín

Absorpcia

Po podaní perorálnej dávky metformínu sa hodnota t_{max} dosiahla za 2,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť 500 mg alebo 850 mg tablety metformínium-chloridu je u zdravých osôb približne 50-60 %. Po perorálnej dávke bolo v stolici vylúčených 20-30 % neabsorbovanej frakcie.

Po perorálnom podaní je absorpcia metformínium-chloridu saturateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínium-chloridu nie je lineárna.

Pri odporúčaných dávkach a dávkovacích schémach metformínium-chloridu sa rovnovážne plazmatické koncentrácie dosiahnu za 24 až 48 hodín a sú zvyčajne nižšie ako 1 mikrogram/ml. V kontrolovaných klinických skúšaní neprekročili maximálne plazmatické hladiny (C_{max}) metformínium-chloridu 5 mikrogramov/ml, a to ani pri maximálnych dávkach.

Jedlo znižuje rozsah a mierne spomaľuje absorpciu metformínium-chloridu. Po podaní 850 mg dávky sa pozorovala o 40 % nižšia maximálna plazmatická koncentrácia, 25 % pokles AUC (plochy pod krivkou) a predĺženie času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie o 35 minút. Klinický význam týchto poklesov nie je známy.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformínium-chlorid preniká do erytrocytov. Maximálna koncentrácia v krvi je nižšia než maximálna plazmatická koncentrácia a dosahujú sa približne v rovnakom čase. Červené krvinky najpravdepodobnejšie predstavujú sekundárny distribučný kompartment. Priemerný distribučný objem (V_d) bol v rozsahu 63-276 l.

Biotransformácia

Metformínium-chlorid sa vylučuje nezmenený močom. U ľudí neboli identifikované žiadne metabolity.

Eliminácia

Renálny klírens metformínium-chloridu je > 400 ml/min, čo poukazuje na to, že metformínium-chlorid sa eliminuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnej dávke je zjavný konečný polčas eliminácie približne 6,5 hodiny.

Pri poruche funkcie obličiek je renálny klírens znížený úmerne ku klírensu kreatinínu a preto je

počas eliminácie predĺžený, čo vedie k zvýšeným hladinám metformínium-chloridu v plazme.

Pediatrická populácia

Štúdia s jednorazovou dávkou: po podaní jednorazových dávok 500 mg metformínium-chloridu vykazovali pediatrickí pacienti podobný farmakokinetický profil, aký bol pozorovaný u zdravých dospelých osôb.

Štúdia s opakovaným podávaním: údaje sú obmedzené na jednu štúdiu. Po opakovaných dávkach 500 mg dvakrát denne počas 7 dní u pediatrických pacientov sa maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) znížila o približne 33 % a systémová expozícia (AUC_{0-t}) približne o 40 %, v porovnaní s dospelými diabetikmi, ktorí dostávali opakované dávky 500 mg dvakrát denne počas 14 dní. Keďže dávka je individuálne titrovaná na základe kontroly glykémie, majú tieto údaje iba obmedzený klinický význam.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Linagliptín plus metformín

So súbežným podávaním linagliptínu a metformínu sa vykonali štúdie celkovej toxicity na potkanoch s trvaním až 13 týždňov. Jedinou pozorovanou interakciou medzi linagliptínom a metformínom bolo zníženie prírastku telesnej hmotnosti. Pri expozičných hladinách AUC až do 2-násobku a 23-násobku expozície u ľudí sa nepozorovala žiadna iná prídavná toxicita spôsobená kombináciou linagliptínu s metformínom.

Štúdia embryofetálneho vývoja na gravidných samiciach potkanov nepreukázala teratogénny účinok pripisovaný súbežnému podávaniu linagliptínu a metformínu pri expozičných hladinách AUC až do 4-násobku a 30-násobku expozície u ľudí.

Linagliptín

U myši a potkanov sú pečeň, obličky a gastrointestinálny trakt hlavnými cieľovými orgánmi toxicity pri opakovanom podávaní linagliptínu v dávke vyššej než 300-násobok 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 žiaden výskyt karcinogenity u potkanov alebo u samcov myši. Signifikantne vyššia incidencia malígnych lymfómov len u samíc myši pri najvyššej dávke (> 200-násobok expozície u ľudí) sa nepovažuje za relevantnú pre ľudí (vysvetlenie: nesúvisí s liečbou, no je dôsledkom vysoko variabilnej základnej incidencie). 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, pri ktorej sa nepozoroval žiaden 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 > 1 000-násobku expozície u ľudí. Hodnota NOAEL pre embryo-fetálnu toxicitu u králikov bola odvodená na 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.

Metformín

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po

opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

kopovidón
kukuričný škrob
uhličitan sodný, bezvodý (E 500)
krosповidón, typ A (E 1202)
stearát horečnatý (E 470b)
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E 551)

Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/850 mg

Filmová vrstva

hypromelóza 2910, 5mPas (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
mastenec (E 553b)
propylénglykol (E 1520)
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)

Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/1000 mg

Filmová vrstva

hypromelóza 2910, 5mPas (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
mastenec (E 553b)
propylénglykol (E 1520)
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

Linagliptin/Metformin STADA sa dodáva buď v blistrových baleniach alebo vo fľašiach.

Blistrové balenia:

Každé balenie Linagliptinu/Metforminu STADA obsahuje 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 alebo 120 filmom obalených tabliet a multibalenia obsahujúce 120 (2 balenia po 60), 180 (2 balenia po 90), 180 (3 balenia po 60) alebo 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet v hliníkových-OPA/ALU/PVC blistroch.

Každé balenie Linagliptinu/Metforminu STADA obsahuje 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 60x1, 84x1, 90x1, 98x1, 100x1 alebo 120x1 filmom obalenú tabletu a multibalenia obsahujúce 120 (2 balenia po

60x1), 180 (2 balenia po 90x1), 180 (3 balenia po 60x1) alebo 200 (2 balenia po 100x1) filmom obalených tabliet v hliníkových-OPA/ALU/PVC perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Fľaše:

Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/850 mg

- Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s vrecúškami obsahujúcimi silikagél, uzavretá polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom, obsahujúca 60 alebo 180 filmom obalených tabliet.

Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/1000 mg

- Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s vrecúškami obsahujúcimi silikagél, uzavretá polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom, obsahujúca 60 alebo 180 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 REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/850 mg: 18/0288/24-S
Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/1000 mg: 18/0289/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. novembra 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2024