

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Linagliptin Viatris
5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg linagliptínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Ružová filmom obalená, okrúhla, bikonvexná tableta s vyrazeným „M“ na jednej strane tablety a „LI“ na druhej strane s priemerom približne 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Linagliptin Viatris je indikovaný na liečbu dospelých s diabetom mellitus 2. typu ako podporná liečba k diéte a pohybovej aktivite na zlepšenie kontroly glykémie:

ako monoterapia

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

ako kombinovaná liečba

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie naznačujú, že u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky, avšak s takýmito pacientmi chýbajú klinické skúsenosti.

Staršie osoby

Na základe veku nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

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

Hypoglykémia

Samotný linagliptín vykazoval frekvenciu výskytu hypoglykémie porovnateľnú s placebom.

V klinických skúšaní s linagliptínom ako súčasťou kombinovanej liečby s liekmi, o ktorých nie je známe, že vyvolávajú hypoglykémiu (metformín), sa s linagliptínom hlásili podobné miery výskytu hypoglykémie ako boli miery výskytu u pacientov užívajúcich placebo.

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

Pre deriváty sulfonylmočoviny a inzulín je známe, že spôsobujú hypoglykémiu. Preto sa odporúča opatrnosť, ak sa linagliptín používa v kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny a/alebo inzulínom. Možno zvážiť zníženie dávky derivátu sulfonylmočoviny alebo inzulínu (pozri časť 4.2).

Akútna pankreatitída

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

Pacienti majú byť informovaní o typických príznakoch akútnej pankreatitídy. V prípade podozrenia na pankreatitídu sa má liečba Linagliptínom Viatris prerušiť. Ak sa akútna pankreatitída potvrdí, Linagliptin Viatris 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, má sa liečba Linagliptínom Viatris prerušiť.

4.5 Liekové a iné interakcie

Hodnotenie interakcií *in vitro*

Linagliptín je slabý kompetitívny a na základe mechanizmu slabý až stredne silný inhibítor CYP 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 interakčných štúdií *in vivo* sa považuje za nepravdepodobné, že linagliptín spôsobuje interakcie s inými substrátmi P-gp.

Hodnotenie interakcií *in vivo*

Účinky iných liekov na linagliptín

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

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

Ritonavir: súbežné podanie jednorazovej perorálnej dávky 5 mg linagliptínu a opakovaných perorálnych dávok 200 mg ritonaviru, silného inhibítora P-glykoproteínu a CYP3A4, zvýšilo AUC linagliptínu približne dvojnásobne a C_{max} trojnásobne. Koncentrácie neviazaného liečiva, ktoré sú pri terapeutickej dávke linagliptínu zvyčajne menšie než 1 %, boli po súbežnom podaní ritonaviru zvýšené 4 až 5-násobne. Simulácie plazmatických koncentrácií linagliptínu v rovnovážnom stave s ritonavírom a bez ritonaviru 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.

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 žiadny 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 žiadny 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 záver, 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 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, senzitivneho substrátu CYP3A4, v rovnovážnom stave 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). Ako preventívne opatrenie je lepšie sa vyhnúť užívaniu 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 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

V súhrnnej analýze placebom kontrolovaných klinických skúšaní bola celková frekvencia výskytu nežiaducich udalostí u pacientov, ktorí dostávali placebo podobná ako pri 5 mg linagliptínu (63,4 % oproti 59,1 %).

Prerušenie liečby v dôsledku nežiaducich udalostí bolo vyššie u pacientov, ktorí dostávali placebo v porovnaní s 5 mg linagliptínu (4,3 % oproti 3,4 %).

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou bola „hypoglykémia“, ktorá sa pozorovala pri trojkombinácii linagliptínu s metformínom a derivátom sulfonylmočoviny, 14,8 % oproti 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 6 580 pacientov dostávajúcich linagliptín oproti 2 udalostiam u 4 383 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 derivátu sulfonylmočoviny a prídavná liečba k inzulínu).

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

- monoterapia s krátkodobým trvaním do 4 týždňov,
- monoterapia s trvaním ≥ 12 týždňov,
- prídavná liečba k metformínu,
- prídavná liečba k metformínu a derivátu sulfonylmočoviny,
- prídavná liečba k metformínu a empagliflozínu,
- prídavná liečba k inzulínu s metformínom alebo bez neho.

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

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

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali linagliptín 5 mg denne vo forme monoterapie alebo ako prídavok k terapiám v klinickom skúšaní alebo 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
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Kašeľ	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Pankreatitída	zriedkavé [#]
Zápcha ²	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Angioedém*	zriedkavé
Urtikária*	zriedkavé
Vyrážka*	menej časté
Bulózny pemfigoid	zriedkavé [#]
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Zvýšená hladina amylázy	menej časté

Zvýšená hladina lipázy**	časté
--------------------------	-------

* Na základe skúseností po uvedení lieku na trh

** Na základe zvýšenia hladiny lipázy $> 3 \times$ ULN pozorovaného v klinických skúšaníach

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

1 Nežiaduca reakcia pozorovaná v kombinácii s metformínom a derivátom sulfonylmočoviny

2 Nežiaduca reakcia pozorovaná v kombinácii s inzulínom

Štúdia kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti linagliptínu (CARMELINA)

V štúdií CARMELINA sa hodnotila kardiovaskulárna a renálna bezpečnosť linagliptínu oproti placebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a so zvýšeným kardiovaskulárnym (KV) rizikom, ktoré bolo potvrdené makrovaskulárnym alebo renálnym ochorením stanoveným v anamnéze (pozri časť 5.1).

V štúdií bolo zahrnutých 3 494 pacientov liečených linagliptínom (5 mg) a 3 485 pacientov užívajúcich placebo. Obe liečby boli pridané k štandardnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre hodnoty HbA1c a KV rizikové faktory. Celková frekvencia výskytu 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.

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

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

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

Pediatrická populácia

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Symptómy

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

Liečba

V prípade predávkovania je odôvodnené uplatniť bežné podporné opatrenia, napr. odstrániť neabsorbovaný materiál z gastrointestinálneho traktu, použiť klinické monitorovanie a ak je to potrebné, klinické opatrenia 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, inzulínotropný polypeptid závislý na glukóze). 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 a sekréciu inzulínu z pankreatických beta buniek v prítomnosti normálnych alebo zvýšených hladín glukózy v krvi. Okrem toho GLP-1 znižuje aj sekréciu glukagónu z pankreatických alfa buniek, čo vedie k zníženiu výdaja glukózy pečeňou. Linagliptín sa veľmi účinne reverzibilným spôsobom viaže na DPP-4, a tak vedie k trvalému zvýšeniu a predĺženiu hladín aktívneho inkretínu. Linagliptín zvyšuje sekréciu inzulínu v závislosti od glukózy a znižuje sekréciu glukagónu, čo vedie k celkovému zlepšeniu glukózovej homeostázy. Linagliptín sa selektívne viaže na DPP-4 a vykazuje > 10 000-násobnú selektivitu oproti aktivite DPP-8 alebo DPP-9 *in vitro*.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti sa vykonalo 8 randomizovaných kontrolovaných klinických skúšaní fázy III, ktoré zahŕňali 5 239 pacientov s diabetom mellitus 2. typu, z nich 3 319 sa liečilo linagliptínom. Tieto štúdie zahŕňali 929 pacientov vo veku 65 rokov a starších, ktorí sa liečili linagliptínom. Bolo zahrnutých aj 1 238 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 hodnoty glykozylovaného hemoglobínu A1c (HbA1c) bolo v rámci rôznych podskupín zahŕňajúcich pohlavie, vek, poruchu funkcie obličiek a index telesnej hmotnosti (*body mass index*, BMI) podobné. Vyššia východisková hodnota HbA1c sa spájala s väčším poklesom hodnoty HbA1c. V súhrnných štúdiách bol významný rozdiel v znížení hodnoty HbA1c medzi ázijskými pacientmi (0,8 %) a pacientmi bielej farby pleti (0,5 %).

Linagliptín ako monoterapia u pacientov nespôsobilých na podávanie metformínu

Účinnosť a bezpečnosť monoterapie linagliptínom sa hodnotila v dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii s trvaním 24 týždňov. Liečba linagliptínom 5 mg jedenkrát denne priniesla významné zlepšenie hodnoty HbA1c (-0,69 % zmena v porovnaní s placebom) u pacientov s východiskovou hodnotou HbA1c približne 8 %. Linagliptín preukázal aj významné zlepšenia plazmatickej glukózy nalačno (*fasting plasma glucose*, FPG) a postprandiálnej glukózy (*post-prandial glucose*, PPG) po 2 hodinách v porovnaní s placebom. Pozorovaná frekvencia výskytu hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bola podobná ako pri placebe.

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii s trvaním 18 týždňov sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť monoterapie linagliptínom aj u pacientov, u ktorých nie je vhodná liečba metformínom z dôvodu intolerancie alebo je kontraindikovaná z dôvodu poruchy funkcie obličiek. Linagliptín priniesol významné zlepšenie hodnoty HbA1c (-0,57 % zmena v porovnaní s placebom) oproti priemernej východiskovej hodnote HbA1c 8,09 %. Linagliptín ukázal aj významné zlepšenia plazmatickej glukózy nalačno (FPG) v porovnaní s placebom. Pozorovaná frekvencia výskytu hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bola podobná ako pri placebe.

Linagliptín ako prídavná liečba k liečbe metformínom

Účinnosť a bezpečnosť linagliptínu v kombinácii s metformínom sa hodnotila v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii s trvaním 24 týždňov. Linagliptín priniesol významné zlepšenie hodnoty HbA1c (-0,64 % zmena v porovnaní s placebom) oproti priemernej východiskovej hodnote HbA1c 8 %. Linagliptín ukázal aj významné zlepšenia plazmatickej glukózy nalačno (FPG)

a postprandiálnej glukózy (PPG) po 2 hodinách v porovnaní s placebom. Pozorovaná frekvencia výskytu hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bola podobná ako pri placebe.

Linagliptín ako prídavná liečba ku kombinovanej liečbe metformínom a derivátom sulfonylmočoviny
Na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti linagliptínu 5 mg v porovnaní s placebom sa vykonala placebom kontrolovaná štúdia s trvaním 24 týždňov u pacientov nedostatočne liečených kombináciou metformínu a derivátu sulfonylmočoviny. Linagliptín priniesol významné zlepšenie hodnoty HbA1c (-0,62 % zmena v porovnaní s placebom) oproti priemernej východiskovej hodnote HbA1c 8,14 %. Linagliptín ukázal u pacientov aj významné zlepšenia plazmatickej glukózy nalačno (FPG) a postprandiálnej (PPG) glukózy po 2 hodinách v porovnaní s placebom.

Linagliptín ako prídavná liečba ku kombinovanej liečbe metformínom a empagliflozínom
U pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom a empagliflozínom (10 mg (n = 247) alebo 25 mg (n = 217)) 24-týždňová liečba prídavnou liečbou 5 mg linagliptínu poskytla upravené priemerné poklesy hodnôt HbA1c oproti východiskovej hodnote o -0,53 % (významný rozdiel k prídavnému podávaniu placebo -0,32 % (95 % IS -0,52; -0,13) a -0,58 % (významný rozdiel k prídavnému podávaniu placebo -0,47 % (95 % IS -0,66; -0,28)). Štatisticky významne väčší podiel pacientov s východiskovou hodnotou HbA1c $\geq 7,0$ % a liečených 5 mg linagliptínu dosiahol cieľovú hodnotu HbA1c < 7 % v porovnaní s placebom.

Linagliptín ako prídavná liečba k liečbe inzulínom
Účinnosť a bezpečnosť prídania linagliptínu 5 mg k samostatnému inzulínu alebo v kombinácii s metformínom a/alebo pioglitazónom sa hodnotila v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii v trvaní 24 týždňov. Linagliptín priniesol významné zlepšenie hodnoty HbA1c (-0,65 % v porovnaní s placebom) oproti priemernej východiskovej hodnote HbA1c 8,3 %. Linagliptín zároveň priniesol významné zlepšenie plazmatickej glukózy nalačno (FPG) a väčší podiel pacientov dosiahol cieľovú hodnotu HbA1c $< 7,0$ % v porovnaní s placebom. Toto sa dosiahlo pri stabilnej dávke inzulínu (40,1 IU). Telesná hmotnosť sa medzi jednotlivými skupinami významne nelíšila. Účinky na plazmatické lipidy boli zanedbateľné. Zistená frekvencia výskytu hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bola podobná placebo (22,2 % linagliptín; 21,2 % placebo).

Linagliptín ako prídavná liečba k metformínu v porovnaní s glimepiridom, 24-mesačné údaje
V štúdii 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 HbA1c -0,16 % s linagliptínom (priemerná východisková hodnota HbA1c 7,69 %) a -0,36 % s glimepiridom (priemerná východisková hodnota HbA1c 7,69 %) s priemerným rozdielom v liečbe 0,20 % (97,5 % IS: 0,09; 0,299). Frekvencia výskytu 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 pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, 12-týždňové placebom kontrolované údaje (stabilná základná liečba) a 40-týždňové placebom kontrolované predĺženie (upraviteľná základná liečba)
Účinnosť a bezpečnosť linagliptínu sa hodnotila aj u pacientov s diabetom mellitus 2. typu so závažnou poruchou funkcie obličiek v dvojito zaslepenej štúdii oproti placebo s trvaním 12 týždňov, počas ktorých sa glykemická liečba udržala stabilná. Väčšina pacientov (80,5 %) dostávala inzulín ako základnú liečbu samostatne alebo v kombinácii s iným perorálnym antidiabetikom, ako je derivát sulfonylmočoviny, glinidín a pioglitazón. Potom nasledovalo ďalšie obdobie 40 týždňov sledovania liečby, počas ktorých bola povolená úprava základnej antidiabetickej liečby.

Linagliptín priniesol významné zlepšenie hodnôt HbA1c (po 12 týždňoch -0,59 % zmena v porovnaní s placebom) oproti priemernej východiskovej hodnote HbA1c 8,2 %. Pozorovaný rozdiel hodnôt HbA1c oproti placebo bol -0,72 % po 52. týždňoch.

Telesná hmotnosť sa medzi skupinami významne nelíšila. Pozorovaná frekvencia výskytu hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bola vyššia než pri placebe z dôvodu nárastu asymptomatických hypoglykemických udalostí. Medzi skupinami neboli žiadne rozdiely vo výskyte závažných hypoglykemických udalostí.

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 v trvaní 24 týždňov. Pacienti dostávali metformín a/alebo derivát sulfonylmočoviny a/alebo inzulín ako základnú liečbu. Dávky základných antidiabetík boli v priebehu prvých 12 týždňov stabilné, potom bola povolená ich úprava. Linagliptín priniesol významné zlepšenie hodnôt HbA1c (-0,64 % zmena v porovnaní s placebom po 24 týždňoch) oproti priemernej východiskovej hodnote HbA1c 7,8 %. Linagliptín zároveň vykázal významné zlepšenie plazmatickej glukózy nalačno (FPG) v porovnaní s placebom. Telesná hmotnosť sa medzi jednotlivými skupinami významne nelíšila.

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 potvrdeným makrovaskulárnym alebo renálnym ochorením stanoveným 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 HbA1c, KV rizikové faktory a renálne ochorenie. V populácii štúdie bolo zahrnutých 1 211 (17,4 %) pacientov vo veku ≥ 75 rokov a 4 348 (62,3 %) pacientov s poruchou funkcie obličiek. Približne 19 % populácie malo hodnoty eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m², 28 % populácie malo hodnoty eGFR ≥ 30 až < 45 ml/min/1,73 m² a 15 % malo hodnoty eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Priemerná východisková hodnota HbA1c bola 8,0 %.

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

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

Tabuľka 2 Kardiovaskulárne a renálne výsledky podľa liečebnej skupiny v štúdiu CARMELINA

	Linagliptín 5 mg		Placebo		Pomer rizík (95% CI)
	Počet jedincov (%)	Miera frekvencie výskytu na 1 000 PR*	Počet jedincov (%)	Miera frekvencie výskytu na 1 000 PR*	
Počet pacientov	3,494		3,485		
Primárny kombinovaný 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 kombinovaný renálny ukazovateľ (renálne úmrtie, ESRD, 40 % trvalé zníženie eGFR)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Úmrtnosť zo všetkých príčin	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
KV úmrtie	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* PR = pacientoroky

** Test porovnateľnosti s cieľom preukázať, že horná hranica 95 % 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 mellitus 2. typu a zvýšeným KV rizikom alebo zistenými komplikáciami, ktorí boli liečení linagliptínom 5 mg (3 023) alebo glimepiridom 1-4 mg (3 010) pridaným k štandardnej starostlivosti (vrátane základnej liečby metformínom u 83 % pacientov) zameranej na regionálne štandardy pre hodnoty HbA1c a KV rizikové faktory. Priemerný vek v populácii štúdie bol 64 rokov a zahŕňal 2 030 (34 %) pacientov vo veku \geq 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 HbA1c 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 3) v porovnaní s glimepiridom. Výsledky boli konzistentné u pacientov liečených metformínom alebo bez metformínu.

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

	Linagliptín 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Pomer rizík (95 % CI)
	Počet jedincov (%)	Miera frekvencie výskytu na 1 000 PR*	Počet jedincov (%)	Miera frekvencie výskytu na 1 000 PR*	
Počet pacientov	3,023		3,010		
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 zlyhávanie	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 % 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 v porovnaní s 30,9 % pri liečbe glimepiridom, závažná hypoglykémia sa vyskytovala u 0,3 % pacientov liečených linagliptínom v porovnaní s 2,2 % pacientov liečených glimepiridom.

Pediatrická populácia

Klinická účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu 10 mg s potenciálnym zvýšením dávky na 25 mg alebo linagliptínu 5 mg jedenkrát denne sa skúmala u detí a dospelých vo veku od 10 do 17 rokov s diabetom mellitus 2. typu v dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s paralelnými skupinami (DINAMO) počas 26 týždňov s predĺženým obdobím skúmania bezpečnosti dvojito zaslepenej aktívnej liečby až na 52 týždňov.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika linagliptínu sa rozsiahlo popísala u zdravých jedincov a pacientov s diabetom 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 konečným polčasom (konečný polčas pre linagliptín viac ako 100 hodín), čo sa prevažne spája so saturateľnou, pevnou väzbou linagliptínu na DPP-4 a neprispieva k akumulácii lieku. Efektívny polčas akumulácie 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 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 jedincov a u pacientov s diabetom 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 %, nepozoroval sa však žiadny vplyv na AUC_{0-72 h}. Žiadny 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 1 110 litrov, čo poukazuje na to, že linagliptín sa rozsiahlo 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 preto bolo 30-20 % v plazme neviazaného.

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, ktorý sa ukázal ako farmakologicky neaktívny, a teda neprispieva k plazmatickej inhibičnej aktivite DPP-4 linagliptínu.

Eliminácia

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Na hodnotenie farmakokinetiky linagliptínu (dávka 5 mg) u pacientov s rôznymi stupňami chronickej renálnej insuficiencie v porovnaní s normálnymi zdravými kontrolnými jedincami sa vykonala otvorená štúdia s opakovaným podávaním. Štúdia zahŕňala pacientov s renálnou insuficienciou klasifikovanou na základe klírensu kreatinínu ako mierna (50 až < 80 ml/min), stredne závažná (30 až < 50 ml/min) a závažná (< 30 ml/min), ako aj pacientov s ESRD na hemodialýze. Okrem toho sa porovnávali pacienti s diabetom mellitus 2. typu a závažnou poruchou funkcie obličiek (< 30 ml/min) s pacientmi s diabetom mellitus 2. typu a normálnou funkciou obličiek. Klírens kreatinínu sa meral 24-hodinovými meraniami klírensu kreatinínu v moči alebo sa odhadol z kreatinínu v sére na základe Cockcroftovej-Gaultovej rovnice: $CrCl = (140 - \text{vek}) \times \text{telesná hmotnosť} / 72 \times \text{sérový kreatinín}$ [$\times 0,85$ pre ženy], 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 stredný vzostup expozície asi o 1,7-násobok v porovnaní s kontrolou. Expozícia pacientov s diabetom mellitus 2. typu so závažnou poruchou funkcie obličiek sa zvýšila asi o 1,4-násobok v porovnaní s pacientmi s diabetom mellitus 2. typu 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_{max} linagliptínu podobné ako u zdravých párových kontrol po podaní opakovaných 5 mg dávok linagliptínu. U diabetických pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky linagliptínu.

Index telesnej hmotnosti (BMI)

Na základe BMI nie je potrebná žiadna úprava dávky. BMI nemal žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku linagliptínu na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z fázy I a fázy II. Klinické skúšania pred registráciou sa vykonali do BMI zodpovedajúcemu 40 kg/m².

Pohlavie

Na základe pohlavia nie je potrebná žiadna úprava. Pohlavie nemalo žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku linagliptínu na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z fázy I a fázy II.

Staršie osoby

Na základe veku do 80 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky, pretože vek nemal žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku linagliptínu na 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 jedincami.

Pediatrická populácia

V pediatrickej štúdií fázy II sa skúmali farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti 1 mg a 5 mg linagliptínu u detí a dospelých 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 jedincov. Linagliptín 5 mg vykazoval priaznivejšie vlastnosti než 1 mg z hľadiska inhibície DPP-4 pri minimálnej koncentrácii (72 % v porovnaní s 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 III sa skúmali farmakokinetické a farmakodynamické (zmena hodnoty HbA_{1c} oproti východiskovej hodnote) vlastnosti 5 mg linagliptínu u detí a dospelých vo veku od 10 do 17 rokov s diabetom mellitus 2. typu. Pozorovaný vzťah medzi expozíciou a odpoveďou bol u pediatrických a dospelých pacientov všeobecne porovnateľný, avšak u detí bol odhadovaný menší účinok lieku. Perorálne podávanie linagliptínu viedlo k expozícii v rozsahu pozorovanom u dospelých pacientov. Pozorované geometrické priemerné minimálne koncentrácie a geometrické priemerné koncentrácie 1,5 hodiny po podaní (predstavujúce koncentráciu približne T_{max}) v rovnovážnom stave boli 4,30 nmol/l a 12,6 nmol/l, v uvedenom poradí. Zodpovedajúce plazmatické koncentrácie u dospelých pacientov boli 6,04 nmol/l a 15,1 nmol/l.

Rasa

Na základe rasy nie je potrebná žiadna úprava dávky. Rasa nemala žiadny zrejmy vplyv na plazmatické koncentrácie linagliptínu na základe kombinovanej 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 u 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-násobok expozície u ľudí.

U potkanov sa účinky na reprodukčné orgány, štítnu žľazu a lymfatické orgány pozorovali pri viac ako 1 500-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-násobku expozície 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 žiadny dôkaz karcinogenity u potkanov alebo u samcov myší. Významne vyššia frekvencia výskytu 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 frekvencie výskytu). Na základe týchto štúdií nie sú žiadne obavy z hľadiska karcinogenity u ľudí.

Dávka, pri ktorej sa nepozoroval žiadny nežiaduci účinok (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) pre fertilitu, včasný embryonálny vývoj a teratogenitu u potkanov bola stanovená na > 900 -násobok expozície u ľudí. Dávka NOAEL pre toxicitu u matky, embryo-fetálnu toxicitu a toxicitu potomstva u potkanov bola 49-násobkom expozície u ľudí. U králikov sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky pri $> 1\ 000$ -násobku expozície u ľudí. NOAEL odvodená pre embryo-fetálnu toxicitu u králikov bola 78-násobkom expozície u ľudí a NOAEL pre toxicitu matky bola 2,1-násobkom expozície u ľudí. Preto sa považuje za nepravdepodobné, že linagliptín ovplyvňuje

reprodukcii pri terapeutických expozíciách u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

manitol (E421)

kukuričný škrob (E 1404)

kopovidón

stearát horečnatý(E 572)

Filmový obal

hypromelóza typ 2910

oxid titaničitý (E 171)

makrogol 3350

mastenec

červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/OPA/Al blistrové balenie (balenia) obsahujúce 14, 28, 30, 90 a 100 filmom obalených tabliet.

PVC/OPA/Al blistrové balenie (balenia) s perforáciou umožňujúci oddelenie jednotlivéj dávky obsahujúce 10 x 1, 30 x 1 a 90 x 1 filmom obalenú tabletu.

HDPE fľaša s polypropylénovým (PP) skrutkovacím uzáverom a silikagélovým vysúšadlom, veľkosti balenia po 30, 90, 100 a 120 filmom obalených tabliet vo vonkajšej papierovej škatuľke alebo bez škatuľky.

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

Viatrix Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

18/0064/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 03. apríla 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2026