

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Linagliptin/Metformin Sandoz 2,5 mg/850 mg  
Linagliptin/Metformin Sandoz 2,5 mg/1 000 mg

filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Linagliptin/Metformin Sandoz 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

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

Linagliptin/Metformin Sandoz 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 2,5 mg linagliptínu a 1 000 mg metformínium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Linagliptin/Metformin Sandoz 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Béžová, oválna, bikonvexná filmom obalená tableta s deliacou ryhou na jednej strane a s 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 Sandoz 2,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

Ružová, oválna, bikonvexná filmom obalená tableta s deliacou ryhou na jednej strane a s 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 Sandoz 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 kombináciou linagliptín/metformín má byť individualizovaná na

základe súčasného režimu pacienta, účinnosti a znášanlivosti, pričom sa nemá neprekročiť 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 začiatková dávka kombinácie linagliptín/metformín 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 kombinácie linagliptín/metformín začať v dávke linagliptínu a metformínu, ktorú už užívajú.

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

Dávka kombinácie linagliptín/metformín 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 derivátom sulfonylmočoviny, môže byť potrebná nižšia dávka derivátu sulfonylmočoviny, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4).

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

Dávka kombinácie linagliptín/metformín 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 Sandoz 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, sa má kombinácia linagliptín/metformín so stúpajúcim vekom používať s opatrnosťou. Monitorovanie funkcie obličiek je potrebné na to, aby napomohlo zabrániť laktátovej acidóze súvisiacej s metformínom, najmä u starších osôb (pozri časti 4.3 a 4.4).

*Porucha funkcie obličiek*

Pred začatím liečby s liekmi obsahujúcimi metformín 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. každé 3-6 mesiacov.

Pred zvážení začiatku liečby metformínom u pacientov s hodnotou GFR < 60 ml/min je potrebné posúdiť faktory, ktoré by mohli zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4).

Ak nie je dostupná príslušná sila Linagliptinu/Metforminu Sandoz, namiesto fixnej kombinácie dávky 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 z maximálnej dávky.               | Žiadna úprava dávky |

|       |                                                                                             |                     |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 30-44 | Maximálna denná dávka je 1 000 mg.<br>Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky. | Žiadna úprava dávky |
| < 30  | Metformín je kontraindikovaný.                                                              | Žiadna úprava dávky |

*Porucha funkcie pečene*

Linagliptín/Metformin Sandoz sa neodporúča u pacientov s poruchou funkcie pečene z dôvodu obsahu liečiva metformínu (pozri časti 4.3 a 5.2). Klinické skúsenosti s kombináciou linagliptín/metformín 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 a 5.2). Preto sa liečba detí a dospievajúcich linagliptínom neodporúča. Linagliptín sa neskúmal u pediatrických pacientov vo veku menej ako 10 rokov.

Spôsob podávania

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

Všetci pacienti majú pokračovať v ich diéte s primeraným prerozdelením príjmu cukrov počas dňa. Obézni pacienti majú pokračovať v ich 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 liečivá 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, ktoré môžu potenciálne zmeniť funkciu obličiek, ako je: dehydratácia, ťažká infekcia, šok,
- ochorenie, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva (obzvlášť akútne ochorenie alebo zhoršujúce sa chronické ochorenie), ako napríklad: dekompenzované zlyhanie 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 Sandoz sa nemá používať u pacientov s diabetom mellitus 1. typu.

Hypoglykémia

Ak sa linagliptín pridal k derivátu sulfonylmočoviny pri základnej liečbe metformínom, frekvencia výskytu hypoglykémie sa zvýšila v porovnaní s výskytom pri placebe.

Pre deriváty sulfonylmočoviny a inzulín je známe, že spôsobujú hypoglykémiu. Preto sa odporúča opatrnosť, ak sa Linagliptín/Metformin Sandoz používa v kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny a/alebo inzulínom. Možno zvážiť zníženie dávky derivátu 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 frekvencie 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 sepe. 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 opatrnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, porucha funkcie pečene, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, ketóza, dlhotrvajúci stav nalačno 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, po ktorých nasleduje kóma. V prípade podozrenia na výskyt príznakov musí pacient prestať užívať metformín a vyhľadať okamžité lekárske ošetrenie. Diagnostickými laboratórnymi nálezmi sú znížená hodnota pH krvi ( $< 7,35$ ), zvýšené plazmatické hladiny laktátu ( $> 5$  mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu.

#### Podanie jódovej kontrastnej látky

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo v čase 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 považovaná za stabilnú, pozrite 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 kombináciu 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 považovaná za stabilnú.

#### Staršie osoby

Pri liečbe 80 ročných a starších pacientov je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2).

#### Zmena klinického stavu pacientov s doteraz kontrolovaným diabetom 2. typu

Pretože kombinácia linagliptín/metformín obsahuje metformín, pacient s doteraz dobre kontrolovaným diabetom 2. typu pomocou kombinácie linagliptín/metformín, 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 linagliptín/metformín 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 potvrdená 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 opatnosťou.

#### 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/Metformín Sandoz 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 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 štúdií interakcií liečiv *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.

**Metformín:**

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

**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  $C_{max}$  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 sa zvýšenie expozície nebude spájať 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. 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.

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 spôsobenia liekových interakcií so substrátmi CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glykoproteínu a transportéra organických katiónov (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 jedincov. Preto linagliptín nie je inhibítorom transportu sprostredkovaného OCT.

**Deriváty sulfonylmočoviny:**

Súbežné podávanie opakovaných perorálnych dávok 5 mg linagliptínu a jednorazovej perorálnej dávky 1,75 mg glibenklamidu (glyburidu) viedlo ku klinicky nevýznamnej redukcii AUC aj  $C_{max}$  glibenklamidu o 14 %. Keďže je glibenklamid primárne metabolizovaný prostredníctvom CYP2C9, tieto údaje podporujú aj úsudok, že linagliptín nie je inhibítorom CYP2C9. Klinicky významné interakcie sa neočakávajú s inými derivátmi sulfonylmočoviny (napr. glipizid, tolbutamid a glimepirid), ktoré sú, ako glibenklamid, primárne eliminované prostredníctvom CYP2C9.

**Digoxín:**

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

**Warfarín:**

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

#### Simvastatín:

Opakované denné dávky linagliptínu mali minimálny účinok na farmakokinetiku simvastatínu v rovnovážnom stave, senzitívneho substrátu CYP3A4, u zdravých jedincov. 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 častejšie sa má sledovať 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, inhibítorov ACE, antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretík, obzvlášť kľúčkových diuretík. 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, isavuconazol) 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 nalačno, 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 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 na zvieratách s metformínom nepreukázali škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri tiež časť 5.3).

Predklinické 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 dôjde ku gravidite, 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

Účinok 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 Ovplyvnenie 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, ak 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 frekvencia výskytu 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 s derivátom sulfonylmočoviny ( $\geq 1$  prípad na 10 pacientov).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené vo všetkých klinických skúšaníach s kombináciou linagliptínu+metformínu alebo s použitím samostatných zložiek (linagliptín alebo metformín) v klinických skúšaníach 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 na kombináciu linagliptín/metformín, aj keď sa v klinických skúšaníach s týmto liekom 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 samostatne (ako samostatné zložky alebo v kombinácii) alebo vo forme prídavnej liečby k ďalším antidiabetickým liečbam v klinickom skúšaní a na základe skúseností po uvedení lieku na trh

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

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

# 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

<sup>1</sup> Nežiaduca reakcia pozorovaná v kombinácii linagliptín/metformín s derivátom sulfonfylmočoviny.

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

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Hypoglykémia*

V jednej štúdií bol linagliptín podávaný ako prídavná liečba k metformínu plus derivát sulfonfylmočoviny. Ak bol linagliptín a metformín podaný v kombinácii s derivátom sulfonfylmočoviny, najčastejšie hlásenou nežiaducou udalosťou bola hypoglykémia (linagliptín plus metformín plus derivát sulfonfylmočoviny 23,9 % a 16,0 % pri placebe plus metformín plus derivát

sulfonylmočoviny).

Ak bol linagliptín a metformín podávaný v kombinácii s inzulínom, najčastejšie hlásenou nežiaducou udalosťou bola hypoglykémia, vyskytovala sa však v porovnateľnej miere výskytu 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 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 preukázaným makrovaskulárnym alebo renálnym ochorením 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 HbA<sub>1c</sub> 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). U pacientov, 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 potvrdená 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 nebol hlásený u žiadneho z pacientov užívajúcich placebo.

#### 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 štúdií so zdravými jedincami 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 riziká môžu mať za následok laktátovú acidózu. Laktátová acidóza je medicínsky akútny 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, použiť klinické monitorovanie a ak je to potrebné začať s klinickými opatreniami.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

Kombinácia linagliptín/metformín kombinuje dve antihyperglykemické látky s komplementárnym mechanizmom účinku na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov s diabetom 2. typu: linagliptín, inhibítor dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4) a metformínium-chlorid, člen triedy biguanidov.

#### Linagliptín

##### *Mechanizmus účinku*

Linagliptín je inhibítor enzýmu DPP-4 (dipeptidylpeptidáza 4), enzýmu, ktorý je zahrnutý v inaktivácii inkretínových hormónov GLP-1 a GIP (glukagónu podobný peptid-1, glukózodependentný inzulínotropný polypeptid). Tieto hormóny sa rýchlo rozkladajú enzýmom DPP-4. Obidva inkretínové hormóny sú zapojené do fyziologickej regulácie homeostázy glukózy. Inkretíny sa vylučujú pri nízkej bazálnej hladine počas dňa a hladiny stúpajú bezprostredne po požití jedla. GLP-1 a GIP zvyšujú biosyntézu 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 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 zlepšenia hodnoty HbA<sub>1c</sub> (-0,64 % zmena v porovnaní s placebom) oproti priemernej východiskovej hodnote HbA<sub>1c</sub> 8 %. Linagliptín ukázal aj významné zlepšenia 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<sub>1c</sub> < 7,0 % (28,3 % s linagliptínom oproti 11,4 % s placebom). Pozorovaná frekvencia výskytu 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<sub>1c</sub> 8,65 %).

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

|                                                                       | Placebo  | Linagliptín<br>5 mg<br>jedenkrát<br>denne <sup>1</sup> | Metformínium-<br>Cl 500 mg<br>dvakrát denne | Linagliptín<br>2,5 mg dvakrát<br>denne <sup>1</sup> +<br>Metformínium-<br>Cl 500 mg<br>dvakrát denne | Metformínium-<br>Cl 1 000 mg<br>dvakrát denne | Linagliptín<br>2,5 mg<br>dvakrát<br>denne <sup>1</sup> +<br>Metformínium-<br>Cl 1 000 mg<br>dvakrát denne |
|-----------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                           |          |                                                        |                                             |                                                                                                      |                                               |                                                                                                           |
| Počet pacientov                                                       | n = 65   | n = 135                                                | n = 141                                     | n = 137                                                                                              | n = 138                                       | n = 140                                                                                                   |
| Východisková<br>hodnota (priemer)                                     | 8,7      | 8,7                                                    | 8,7                                         | 8,7                                                                                                  | 8,5                                           | 8,7                                                                                                       |
| Zmena oproti<br>východiskovej<br>hodnote (upravený<br>priemer)        | 0,1      | -0,5                                                   | -0,6                                        | -1,2                                                                                                 | -1,1                                          | -1,6                                                                                                      |
| Rozdiel oproti<br>placebu (upravený<br>priemer) (95 % IS)             | --       | -0,6<br>(-0,9; -0,3)                                   | -0,8<br>(-1,0; -0,5)                        | -1,3<br>(-1,6; -1,1)                                                                                 | -1,2<br>(-1,5; -0,9)                          | -1,7<br>(-2,0; -1,4)                                                                                      |
| Pacienti (n, %), ktorí<br>dosiahli hodnotu<br>HbA <sub>1c</sub> < 7 % | 7 (10,8) | 14 (10,4)                                              | 27 (19,1)                                   | 42 (30,7)                                                                                            | 43 (31,2)                                     | 76 (54,3)                                                                                                 |
| Pacienti (%), ktorí<br>dostávali záchrannú<br>liečbu                  | 29,2     | 11,1                                                   | 13,5                                        | 7,3                                                                                                  | 8,0                                           | 4,3                                                                                                       |
| <b>FPG (mg/dl)</b>                                                    |          |                                                        |                                             |                                                                                                      |                                               |                                                                                                           |
| Počet pacientov                                                       | n = 61   | n = 134                                                | n = 136                                     | n = 135                                                                                              | n = 132                                       | n = 136                                                                                                   |
| Východisková<br>hodnota (priemer)                                     | 203      | 195                                                    | 191                                         | 199                                                                                                  | 191                                           | 196                                                                                                       |
| Zmena oproti<br>východiskovej<br>hodnote (upravený<br>priemer)        | 10       | -9                                                     | -16                                         | -33                                                                                                  | -32                                           | -49                                                                                                       |
| Rozdiel oproti<br>placebu (upravený<br>priemer) (95 % IS)             | --       | -19<br>(-31, -6)                                       | -26<br>(-38, -14)                           | -43<br>(-56, -31)                                                                                    | -42<br>(-55, -30)                             | -60<br>(-72, -47)                                                                                         |

<sup>1</sup> Celková denná dávka linagliptínu je rovná 5 mg

Priemerné zníženia východiskových hodnôt HbA<sub>1c</sub> boli celkovo vyššie u pacientov s vyššími východiskovými hodnotami HbA<sub>1c</sub>. 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. Frekvencia výskytu hypoglykémie bola naprieč liečebných skupín 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. 5 mg linagliptínu jedenkrát denne a 2,5 mg dvakrát denne poskytlo porovnateľne (IS: -0,07; 0,19) významné zníženia hodnôt HbA<sub>1c</sub> o -0,80 % (oproti východiskovému stavu 7,98 %) a o -0,74 % (oproti východiskovému stavu 7,96 %) v porovnaní s placebom. Pozorovaná frekvencia výskytu 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 derivátom sulfonylmočoviny

Na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti linagliptínu 5 mg oproti placebu sa vykonala placebom kontrolovaná štúdia s trvaním 24 týždňov u pacientov nedostatočne liečených kombináciou metformínu a derivátu sulfonylmočoviny. Linagliptín priniesol významné zlepšenie hodnoty HbA<sub>1c</sub> (-0,62 % zmena v porovnaní s placebom) oproti priemerným východiskovým hodnotám HbA<sub>1c</sub> 8,14 %. Linagliptín ukázal aj významné zlepšenia u pacientov, ktorí dosiahli cieľovú hodnotu HbA<sub>1c</sub> < 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 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 priniesol v tejto podskupine významné zlepšenia hodnoty HbA<sub>1c</sub> s upravenou priemernou zmenou oproti východiskovej hodnote (priemerná východisková hodnota HbA<sub>1c</sub> 8,28 %) o -0,68 % (IS: -0,78; -0,57) 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 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 HbA<sub>1c</sub> -0,16 % s linagliptínom (priemerná východisková hodnota HbA<sub>1c</sub> 7,69 %) a -0,36 % s glimepiridom (priemerná východisková hodnota HbA<sub>1c</sub> 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 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 štúdii s trvaním 24 týždňov. Pacienti dostávali metformín a/alebo derivát sulfonylmočoviny a/alebo inzulín ako základnú liečbu. Dávky základnej antidiabetickej liečby boli v priebehu prvých 12 týždňov udržiavané stabilné, potom bola povolená ich úprava. Linagliptín priniesol významné zlepšenia hodnôt HbA<sub>1c</sub> (-0,64 % zmena v porovnaní s placebom po 24 týždňoch) oproti priemernej východiskovej hodnote HbA<sub>1c</sub> 7,8 %. Linagliptín ukázal aj významné zlepšenia plazmatickej glukózy nalačno (FPG) v porovnaní s placebom. Telesná hmotnosť sa medzi skupinami významne nelíšila.

V súhrnnej analýze starších pacientov (vo veku  $\geq 70$  rokov) s diabetom 2. typu ( $n = 183$ ), ktorí užívali metformín aj bazálny inzulín ako základnú liečbu, linagliptín v kombinácii s metformínom plus inzulín priniesli významné zlepšenia parametrov HbA<sub>1c</sub> s upravenou priemernou zmenou oproti východiskovej hodnote (priemerná východisková hodnota HbA<sub>1c</sub> 8,13 %) -0,81 % (IS: -1,01; -0,61) 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 potvrdeným preukázaným 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<sub>1c</sub>, KV rizikové faktory a renálne ochorenie. Populácia štúdie zahŕňala 1 211 (17,4 %) pacientov vo veku  $\geq 75$  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 m<sup>2</sup>, 28 % populácie malo hodnotu eGFR  $\geq 30$  až  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a 15 % malo hodnotu eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Priemerná východisková hodnota HbA<sub>1c</sub> bola 8,0 %.

Štúdia bola navrhnutá tak, aby preukázala non-inferioritu primárneho kardiovaskulárneho koncového ukazovateľa, ktorý bol kombináciou prvého výskytu kardiovaskulárneho úmrtia alebo 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 štandardnej starostlivosti nezvyšoval riziko závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí ani renálnych udalostí. Nebolo pozorované zvýšené riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, ktoré bolo dodatočným posudzovaným koncovým ukazovateľom 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 štúdii CARMELINA

|                                                                                                       | Linagliptín 5 mg      |                                                | Placebo               |                                                | Pomer rizík<br>(95 % IS) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                                                                       | Počet jedincov<br>(%) | Miera<br>frekvencie<br>výskytu na<br>1 000 PR* | Počet jedincov<br>(%) | Miera<br>frekvencie<br>výskytu na<br>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<br>(0,89; 1,17)**   |
| Sekundárny kombinovaný renálny ukazovateľ (renálne úmrtie, ESRD, 40 % trvalé zníženie hodnoty eGFR)   | 327 (9,4)             | 48,9                                           | 306 (8,8)             | 46,6                                           | 1,04<br>(0,89; 1,22)     |
| Úmrtnosť zo všetkých príčin                                                                           | 367 (10,5)            | 46,9                                           | 373 (10,7)            | 48,0                                           | 0,98<br>(0,84; 1,13)     |
| KV úmrtie                                                                                             | 255 (7,3)             | 32,6                                           | 264 (7,6)             | 34                                             | 0,96<br>(0,81; 1,14)     |
| Hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie                                                                 | 209 (6,0)             | 27,7                                           | 226 (6,5)             | 30,4                                           | 0,90<br>(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 na mikro- alebo makroalbuminúriu, alebo z mikroalbuminúrie na makroalbuminúriu) 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 glimepiridom 1-4 mg (3 010) pridaným k štandardnej starostlivosti (vrátane základnej liečby metformínom u 83 % pacientov) zameranej na regionálne štandardy pre hodnoty HbA<sub>1c</sub> 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 m<sup>2</sup>. Priemerná východisková hodnota HbA<sub>1c</sub> bola 7,15 %.

Štúdia bola navrhnutá tak, aby preukázala non-inferioritu primárneho kardiovaskulárneho koncového ukazovateľa, ktorý bol kombináciou prvého výskytu kardiovaskulárneho úmrtia 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 udalostí (tabuľka 5) v porovnaní s glimepiridom. Výsledky boli konzistentné u pacientov liečených metformínom alebo bez metformínu.

Tabuľka 5: Závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (MACE) a úmrtnosť podľa liečebnej skupiny v štúdii CAROLINA

|                                                                                                                         | Linagliptín 5 mg         |                                             | Glimepirid (1-4 mg)   |                                                | Pomer rizík<br>(95 % IS) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                                                                                         | Počet<br>jedincov<br>(%) | Miera frekvencie<br>výskytu na 1 000<br>PR* | Počet<br>jedincov (%) | Miera<br>frekvencie<br>výskytu na<br>1 000 PR* |                          |
| Počet pacientov                                                                                                         | 3 023                    |                                             | 3 010                 |                                                |                          |
| Primárny<br>kombinovaný KV<br>ukazovateľ<br>(kardiovaskulárne<br>úmrtie, nefatálny IM,<br>nefatálna mozgová<br>príhoda) | 356<br>(11,8)            | 20,7                                        | 362 (12,0)            | 21,2                                           | 0,98 (0,84;<br>1,14)**   |
| Úmrtnosť zo všetkých<br>príčin                                                                                          | 308<br>(10,2)            | 16,8                                        | 336 (11,2)            | 18,4                                           | 0,91 (0,78; 1,06)        |
| KV úmrtie                                                                                                               | 169<br>(5,6)             | 9,2                                         | 168 (5,6)             | 9,2                                            | 1,00 (0,81; 1,24)        |
| Hospitalizácia pre<br>srdcové zlyhávanie                                                                                | 112<br>(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 oproti 30,9 % pri liečbe glimepiridom, závažná hypoglykémia sa vyskytovala u 0,3 % pacientov liečených linagliptínom oproti s 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 akejkolvek komplikácie súvisiacej s diabetom v skupine s metformínom (29,8 prípadov/1 000 pacientorokov) oproti skupine so samotnou diétou (43,3 udalostí/1 000 pacientorokov),  $p = 0,0023$  a oproti kombinovaným skupinám s monoterapiou derivátom sulfonylmočoviny a inzulínom (40,1 udalostí/1 000 pacientorokov),  $p = 0,0034$ ,
- významné zníženie absolútneho rizika akejkolvek mortality súvisiacej s diabetom: metformín 7,5 udalostí/1 000 pacientorokov, samotná diéta 12,7 udalostí/1 000 pacientorokov,  $p = 0,017$ ,
- významné zníženie absolútneho rizika celkovej úmrtnosti: metformín 13,5 udalostí/1 000 pacientorokov oproti samotnej diéte 20,6 udalostí/1 000 pacientorokov, ( $p = 0,011$ ) a oproti kombinovaným skupinám s monoterapiou derivátom sulfonylmočoviny a inzulínom 18,9 udalostí/1 000 pacientorokov ( $p = 0,021$ ),
- významné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 udalostí/1 000 pacientorokov, samotná diéta 18 udalostí/1 000 pacientorokov, ( $p = 0,01$ ).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Podávanie kombinácie linagliptín/metformín 2,5/1 000 mg s jedlom neviedlo k žiadnym zmenám v celkovej expozícii linagliptínu. Pri metformíne nedošlo k žiadnej zmene v AUC, ak sa však podával s jedlom, priemerná maximálna sérová koncentrácia metformínu sa znížila o 18 %. V nasýtenom stave 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 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 je dlhší ako 100 hodín), čo sa prevažne spája so saturovateľnou, pevnou väzbou linagliptínu na DPP-4 a neprispieva k akumulácii liečiva. Účinný 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 plazmatické bielkoviny je závislá od koncentrácie, klesá približne z 99 % pri 1 nmol/l na 75-89 % pri  $\geq 30$  nmol/l, čo odráža saturáciu väzby na DPP-4 so zvyšovaním koncentrácie linagliptínu. Pri vysokých koncentráciách, kde je DPP-4 úplne saturovaná, sa 70-80 % linagliptínu viazalo na iné plazmatické bielkoviny než DPP-4, a preto bolo 20-30 % v plazme neviazaného.

### *Biotransformácia*

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

### *Eliminácia*

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

### *Porucha funkcie obličiek*

V podmienkach rovnovážneho stavu bola expozícia linagliptínu u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek porovnateľná so zdravými jedincomi. Pri stredne ťažkej poruche funkcie obličiek sa pozoroval mierny vzostup expozície asi o 1,7-násobok v porovnaní s kontrolou. Expozícia 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. Predpoklady rovnovážneho stavu pre AUC linagliptínu u pacientov s ESRD ukázali porovnateľnú expozíciu ako bola 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 poruchou 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 so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (podľa klasifikácie Childa-Pugha) boli priemerné AUC a  $C_{\max}$  linagliptínu podobné ako u zdravých príslušných kontrol po podaní opakovaných 5 mg dávok linagliptínu.

### *Index telesnej hmotnosti (BMI)*

Index telesnej hmotnosti 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/m<sup>2</sup>.

### *Pohlavie*

Pohlavie nemalo žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku linagliptínu za 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 jedincomi. Minimálne koncentrácie linagliptínu sa merali aj u starších osôb (vo veku  $\geq 70$  rokov) s diabetom 2. typu vo fáze III štúdie s trvaním 24 týždňov. V tejto štúdii boli koncentrácie linagliptínu v rozsahu hodnôt skoršie pozorovaných u mladších pacientov s diabetom mellitus 2. typu.

### *Pediatrická populácia*

V pediatrickej štúdii fázy 2 sa skúmali farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti 1 mg a 5 mg linagliptínu u detí a dospievajúcich vo veku od  $\geq 10$  do  $< 18$  rokov s diabetom mellitus 2. typu. Pozorované farmakokinetické a farmakodynamické odpovede boli v súlade s odpoveďami pozorovanými u dospelých jedincov. Linagliptín 5 mg vykazoval priaznivejšie vlastnosti než 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 štúdii 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 kombinovanej analýzy dostupných farmakokinetických údajov zahŕňajúcej pacientov belochov, Hispáncov, Afričanov a Ázijčanov. Okrem toho sa zistilo, že farmakokinetické vlastnosti linagliptínu boli v špecializovaných štúdiách fázy I u zdravých Japoncov, Číňanov, belochov a 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 jedincov približne 50-60 %. Po perorálnej dávke bolo v stolici vylúčených 20-30 % neabsorbovanej frakcie.

Po perorálnom podaní je absorpcia metformínium-chloridu saturovateľná 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 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 poškodenej funkcii obličiek je renálny klírens znížený úmerne ku klírensu kreatinínu a preto je polčas 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 jedincov.

Štúdia s opakovaným podávaním: údaje sú obmedzené na jednu štúdiu. Po opakovaných dávkach 500 mg dvakrát denne počas 7 dní sa u pediatrických pacientov 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 bola 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. Jediná pozorovaná interakcia medzi linagliptínom a metformínom bolo zníženie prírastku telesnej hmotnosti. Pri expozičných hladinách AUC 2 až 23-násobku expozície u ľudí sa nepozorovali žiadne iné ďalšie toxicity spôsobené kombináciou linagliptínu s metformínom.

Štúdia embryofetálneho vývoja na potkanoch nepreukázala teratogénny účinok pripisovaný súbežnému podávaniu linagliptínu a metformínu pri expozičných hladinách AUC 4 až 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-násobnok 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 myši. Významne vyššia frekvencia výskytu malígnych lymfómov len u samic myši pri najvyššej dávke (> 200-násobok expozície u ľudí) sa nepovažuje za významnú pre ľudí (vysvetlenie: nesúvisí s liečbou, ale 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. NOAEL pre toxicitu u matky, embryofetálnu toxicitu a toxicitu u 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 embryofetálnu 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 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 (E500)  
krospovidón typ A (E1202)  
stearát horečnatý (E470b)  
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E551)

#### Filmový obal

hypromelóza 2910, 5mPas (E464)  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec (E553b)  
propylénglykol (E1520)  
červený oxid železitý (E172)  
*pre Linagliptin/Metformin Sandoz 2,5 mg/850 mg:*  
žltý oxid železitý (E172)

### **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**

Balenia obsahujúce 10, 30, 56, 60 a 90 filmom obalených tabliet a multibalenia obsahujúce 180 (2 balenia po 90) a 180 (3 balenia po 60) filmom obalených tabliet v hliníkovo-OPA/Al/PVC blistroch.

Balenia obsahujúce 10 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 a 90 x 1 filmom obalenú tabletu a multibalenia obsahujúce 180 x 1 (2 balenia po 90 x 1) a 180 x 1 (3 balenia po 60 x 1) filmom obalenú tabletu v hliníkovo-OPA/Al/PVC perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

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**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57  
1000 Ľubľana  
Slovinsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

2,5 mg/850 mg: 18/0384/25-S  
2,5 mg/1 000 mg: 18/0385/25-S

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

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2025