

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Linagliptin FMK 5 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg linagliptinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Červené, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 8,1 mm, s vyraženým „5“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Linagliptin FMK je indikován u dospělých s onemocněním diabetes mellitus II. typu jako přídavná léčba k dietě a tělesnému cvičení ke zlepšení kontroly glykemie, a to jako:

monoterapie

- je-li metformin nevhodný z důvodu nesnášenlivosti či je kontraindikován kvůli poruše funkce ledvin.

kombinovaná terapie

- v kombinaci s dalšími léčivými přípravky pro léčbu diabetu včetně inzulinu, jestliže tyto přípravky nedostačují k zajištění adekvátní kontroly glykemie (viz body 4.4, 4.5 a 5.1, kde jsou k dispozici údaje o různých kombinacích).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Dávka linagliptinu je 5 mg jednou denně. Pokud je linagliptin přidán k metforminu, dávku metforminu je třeba zachovat a linagliptin podávat současně.

Pokud je linagliptin podáván v kombinaci s derivátem sulfonylurey nebo inzulinem, lze zvážit nižší dávku derivátu sulfonylurey nebo inzulinu za účelem snížení rizika vzniku hypoglykemie (viz bod 4.4).

##### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky linagliptinu.

##### *Porucha funkce jater*

Studie farmakokinetiky naznačují, že není nutná úprava dávky u pacientů s poruchou funkce jater, ale klinické zkušenosti u takových pacientů chybí.

### *Starší pacienti*

Není nutná žádná úprava dávky s ohledem na věk.

### *Pediatrická populace*

Klinické hodnocení nezjistilo účinnost u pediatrických pacientů ve věku 10 až 17 let (viz bod 4.8, 5.1. a 5.2). Z toho důvodu se léčba dětí a dospívajících linagliptinem nedoporučuje. U pediatrických pacientů ve věku do 10 let nebyl linagliptin studován.

### Způsob podání

Tablety lze užívat kdykoliv v průběhu dne spolu s jídlem nebo bez jídla. Pokud je nějaká dávka opomenuta, je třeba ji užít ihned, jakmile si na ni pacient vzpomene. Nelze užívat dvojnásobnou dávku v též den.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Obecně

Linagliptin nemá být podáván u pacientů s onemocněním diabetes mellitus I. typu nebo při léčbě diabetické ketoacidózy.

### Hypoglykemie

Linagliptin samotný vykázal výskyt hypoglykemie srovnatelný s placebem.

V klinických hodnoceních, ve kterých byl linagliptin součástí kombinované terapie spolu s léčivými přípravky, o kterých není známo, že by způsobovaly hypoglykémii (metformin), byl výskyt hypoglykemie hlášený s linagliptinem podobný výskytu hypoglykemie u pacientů užívajících placebo.

Když byl linagliptin přidán k derivátu sulfonylurey (k základní léčbě metforminem), incidence hypoglykemie se oproti placebu zvýšila (viz bod 4.8).

O derivátech sulfonylurey a o inzulinu je známo, že způsobují hypoglykémii. Z tohoto důvodu je nutná opatrnost, pokud je linagliptin užíván v kombinaci s derivátem sulfonylurey a/nebo inzulinem. Lze zvážit snížení dávky derivátu sulfonylurey nebo inzulinu (viz bod 4.2).

### Akutní pankreatitida

Používání inhibitorů DPP-4 je spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. U pacientů užívajících linagliptin byla pozorována akutní pankreatitida. Ve studii kardiovaskulární a renální bezpečnosti (CARMELINA) s mediánem observačního období 2,2 roku byla pozitivně posouzená akutní pankreatitida hlášena u 0,3 % pacientů léčených linagliptinem a u 0,1 % pacientů užívajících placebo. Pacienti mají být informováni o typických příznacích akutní pankreatitidy. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, je třeba podávání přípravku Linagliptin FMK ukončit; pokud je akutní pankreatitida potvrzena, léčba přípravkem Linagliptin FMK se nemá znovu zahájit. U pacientů s anamnézou pankreatitidy je třeba opatrnosti.

### Bulózní pemfigoid

U pacientů užívajících linagliptin byl pozorován bulózní pemfigoid. Ve studii CARMELINA byl bulózní pemfigoid hlášen u 0,2 % pacientů léčených linagliptinem a nebyl hlášen u žádného pacienta užívajícího placebo. Při podezření na bulózní pemfigoid je třeba přípravek Linagliptin FMK vysadit.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Hodnocení interakcí *in vitro*

Linagliptin je slabým kompetitivním a slabým až středně silným ireverzibilním inhibitorem izoenzymu CYP3A4, jiné CYP izoenzymy ale neinhibuje. Není induktorem CYP izoenzymů.

Linagliptin je substrátem glykoproteinu P a slabě inhibuje glykoproteinem P zprostředkovaný transport digoxinu. Na základě těchto výsledků a studií interakcí *in vivo* je považováno za nepravděpodobné, že by linagliptin vedl k interakcím s jinými substráty P-gp.

#### Hodnocení interakcí *in vivo*

##### Účinky dalších léčivých přípravků na linagliptin

Klinické údaje popsané níže naznačují, že riziko klinicky významných interakcí se současně podávanými léčivými přípravky je nízké.

*Rifampicin:* opakované současné podávání 5 mg linagliptinu s rifampicinem, silným induktorem glykoproteinu P a CYP3A4, vedlo k 39,6% poklesu AUC, respektive 43,8% poklesu  $C_{max}$  linagliptinu v rovnovážném stavu, a k přibližně o 30 % snížené inhibici DPP-4 v době minimálních koncentrací. Plné účinnosti linagliptinu v kombinaci se silnými induktory P-gp by tedy nemuselo být dosaženo, zvláště pokud jsou podávány dlouhodobě. Nebylo zkoumáno současné podávání s jinými silnými induktory glykoproteinu P a CYP3A4, jako jsou karbamazepin, fenobarbital a fenytoin.

*Ritonavir:* současné podání jednotlivé perorální dávky 5 mg linagliptinu a opakovaných perorálních dávek 200 mg ritonaviru, silného inhibitoru glykoproteinu P a CYP3A4, zvýšilo AUC linagliptinu přibližně dvojnásobně a  $C_{max}$  linagliptinu přibližně trojnásobně. Koncentrace nevázané látky, které jsou obvykle menší než 1 % terapeutické dávky linagliptinu, byly zvýšeny 4-5krát po současném podávání s ritonavirem. Simulace rovnovážných plazmatických koncentrací linagliptinu s ritonavirem a bez něj naznačily, že zvýšená expozice nebude spojena se zvýšenou akumulací. Tyto změny ve farmakokinetice linagliptinu nebyly považovány za klinicky významné. Proto se neočekávají klinicky významné interakce s jinými inhibitory glykoproteinu P/CYP3A4.

*Metformin:* opakované podávání metforminu v dávce 850 mg třikrát denně současně s linagliptinem v dávce 10 mg jednou denně nevedlo u zdravých dobrovolníků ke klinicky významné změně farmakokinetiky linagliptinu.

*Deriváty sulfonylurey:* farmakokinetika linagliptinu v dávce 5 mg v rovnovážném stavu se nezměnila současným podáním jednotlivé dávky 1,75 mg glibenklamidu (glyburidu).

##### Účinek linagliptinu na jiné léčivé přípravky

Jak je uvedeno níže, v klinických studiích neměl linagliptin klinicky významný účinek na farmakokinetiku metforminu, glyburidu, simvastatinu, warfarinu, digoxinu nebo perorálních antikoncepčních přípravků, což poskytuje *in vivo* důkaz o nízké tendenci k vyvolání lékových interakcí se substráty CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glykoproteinu P a transportérem organických kationtů (OCT).

*Metformin:* opakované podávání linagliptinu v dávce 10 mg denně současně s 850 mg metforminu, který je substrátem OCT, nemělo žádný významný účinek na farmakokinetiku metforminu u zdravých dobrovolníků.

Proto není linagliptin inhibitorem transportu zprostředkovaného OCT.

*Deriváty sulfonylurey:* opakované podávání linagliptinu v perorální dávce 5 mg současně s jednotlivou perorální dávkou 1,75 mg glibenklamidu (glyburidu) vedlo ke klinicky nevýznamnému 14% snížení AUC i  $C_{max}$  glibenklamidu. Protože glibenklamid je metabolizován primárně CYP2C9, tyto údaje také podporují závěr, že linagliptin není inhibitorem CYP2C9. Klinicky významné interakce se neočekávají s jinými deriváty sulfonylurey (např. glipizidem, tolbutamidem a glimepiridem), které jsou podobně jako glibenklamid primárně eliminovány prostřednictvím CYP2C9.

*Digoxin:* podávání opakovaných denních dávek linagliptinu 5 mg spolu s opakovanými dávkami 0,25 mg digoxinu nemělo žádný účinek na farmakokinetiku digoxinu u zdravých dobrovolníků. Linagliptin tedy *in vivo* není inhibitorem transportu zprostředkovaného glykoproteinem P.

*Warfarin:* opakované denní dávky linagliptinu 5 mg nezměnily farmakokinetiku S(-) nebo R(+) warfarinu, který je substrátem CYP2C9, a to po podání warfarinu v jednotlivé dávce.

*Simvastatin:* opakované denní dávky linagliptinu měly u zdravých dobrovolníků minimální účinek na farmakokinetiku simvastatinu, citlivého substrátu CYP3A4, v rovnovážném stavu. Po podávání supratherapeutické dávky 10 mg linagliptinu současně se 40 mg simvastatinu denně po dobu 6 dní se plazmatická AUC simvastatinu zvýšila o 34 % a plazmatická  $C_{max}$  o 10 %.

*Perorální antikoncepční přípravky:* současné podávání s 5 mg linagliptinu nezměnilo farmakokinetiku levonorgestrelu nebo ethinylestradiolu v rovnovážném stavu.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Podávání linagliptinu u těhotných žen nebylo studováno. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání linagliptinu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

##### Kojení

Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování linagliptinu/metabolitů do mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání linagliptinu.

##### Fertilita

S linagliptinem nebyly provedeny žádné studie účinků na fertilitu u člověka. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky, pokud jde o fertilitu (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Linagliptin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykemie, zejména při kombinaci s derivátem sulfonylurey a/nebo inzulinem.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

V souhrnné analýze placebem kontrolovaných hodnocení byla celková incidence nežádoucích příhod u pacientů léčených placebem podobná linagliptinu v dávce 5 mg (63,4 % oproti 59,1 %). Přerušení terapie z důvodu nežádoucích příhod bylo vyšší u pacientů užívajících placebo v porovnání s linagliptinem v dávce 5 mg (4,3 % oproti 3,4 %).

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hypoglykemie pozorovaná u trojkombinace linagliptin s metforminem a derivátem sulfonylurey, a to ve 14,8 % oproti 7,6 % u placeba.

V placebem kontrolovaných studiích 4,9 % pacientů hlásilo hypoglykemii jako nežádoucí účinek linagliptinu. U 4,0 % pacientů byla hypoglykemie mírná, u 0,9 % středně závažná a u 0,1 % byla klasifikována jako závažné intenzity. Pankreatitida byla hlášena častěji u pacientů randomizovaných k linagliptinu (7 případů na 6 580 pacientů užívajících linagliptin oproti 2 případům na 4 383 pacientů užívajících placebo).

##### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Vzhledem k dopadu základní terapie na nežádoucí účinky (např. na výskyt hypoglykemií) bylo analyzování nežádoucích účinků založeno na příslušných léčebných režimech (monoterapie, přidání k metforminu, přidání k metforminu s derivátem sulfonylurey a přidání k inzulinu).

Placebem kontrolované studie zahrnovaly klinická hodnocení, ve kterých byl linagliptin podáván jako

- monoterapie s krátkodobým trváním v délce až 4 týdnů,
- monoterapie s trváním  $\geq 12$  týdnů,
- přídatná léčba k metforminu,
- přídatná léčba k metforminu a derivátu sulfonylurey,
- přídatná léčba k metforminu a empagliflozinu,
- přídatná léčba k inzulinu s metforminem nebo bez metforminu.

Nežádoucí účinky v níže uvedené tabulce (viz tabulka 1), které byly hlášeny u pacientů užívajících 5 mg linagliptinu ve dvojité zaslepených studiích ve formě monoterapie nebo přídatné terapie, jsou prezentovány a klasifikovány podle tříd orgánových systémů a MedDRA preferovaných termínů.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle absolutní frekvence výskytu. Frekvence výskytu jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) nebo není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených linagliptinem v dávce 5 mg denně v monoterapii nebo ve formě přídatné terapie v klinickém hodnocení a ze zkušenosti po uvedení přípravku na trh

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Frekvence nežádoucího účinku</b>
<b>Nežádoucí účinek</b>	
<b>Infekce a infestace</b>	
Nazofaryngitida	méně časté
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Hypersenzitivita (např. bronchiální hyperreaktivita)	méně časté
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Hypoglykemie <sup>1</sup>	velmi časté
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Kašel	méně časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Pankreatitida	vzácné <sup>#</sup>
Zácpa <sup>2</sup>	méně časté
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Angioedém *	vzácné
Kopřivka *	vzácné
Vyrážka *	méně časté
Bulózní pemfigoid	vzácné <sup>#</sup>
<b>Vyšetření</b>	
Zvýšení amylázy	méně časté
Zvýšení lipázy **	časté

\* Na základě zkušenosti po uvedení přípravku na trh.

\*\* Na základě zvýšení lipázy  $> 3$ násobek ULN pozorovaného v klinických hodnoceních.

# Na základě studie kardiovaskulární a renální bezpečnosti linagliptinu (CARMELINA), viz také níže.

<sup>1</sup> Nežádoucí účinek pozorovaný u kombinace s metforminem a derivátem sulfonylurey.

<sup>2</sup> Nežádoucí účinek pozorovaný u kombinace s inzulinem.

#### Studie kardiovaskulární a renální bezpečnosti linagliptinu (CARMELINA)

Ve studii CARMELINA byla hodnocena kardiovaskulární a renální bezpečnost linagliptinu v porovnání s placebem u pacientů s onemocněním diabetes mellitus II. typu a se zvýšeným KV rizikem prokázaným makrovaskulárním nebo renálním onemocněním v anamnéze (viz bod 5.1). Do studie bylo zařazeno 3 494 pacientů léčených linagliptinem (5 mg) a 3 485 pacientů užívajících placebo. Oba typy léčby byly přidány ke standardní léčbě cílené na místní standardy HbA<sub>1c</sub> a na KV rizikové faktory. Celková incidence nežádoucích příhod a závažných nežádoucích příhod byla u pacientů užívajících linagliptin podobná jako u pacientů užívajících placebo. Bezpečnostní údaje z

této studie byly ve shodě s dříve známým bezpečnostním profilem linagliptinu.

U léčené populace byly závažné hypoglykemické příhody (vyžadující pomoc) hlášeny u 3,0 % pacientů užívajících linagliptin a u 3,1 % pacientů užívajících placebo. U pacientů, kteří při vstupu do studie užívali derivát sulfonylurey, byla incidence závažné hypoglykemie 2,0 % u pacientů léčených linagliptinem a 1,7 % u pacientů užívajících placebo. U pacientů léčených při vstupu do studie inzulinem byla incidence závažné hypoglykemie 4,4 % u pacientů léčených linagliptinem a 4,9 % u pacientů užívajících placebo.

V celém observačním období studie byla pozitivně posouzená akutní pankreatitida hlášena u 0,3 % pacientů léčených linagliptinem a u 0,1 % pacientů užívajících placebo.

Bulózní pemfigoid byl ve studii CARMELINA hlášen u 0,2 % pacientů léčených linagliptinem a nebyl hlášen u žádného pacienta užívajícího placebo.

#### Pediatrická populace

V klinických hodnoceních u pediatrických pacientů s onemocněním diabetes mellitus II. typu ve věku 10 až 17 let byl bezpečnostní profil linagliptinu celkově podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělé populace.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

#### Příznaky

Během kontrolovaných klinických hodnocení u zdravých jedinců byly obecně dobře tolerovány jednotlivé dávky až do 600 mg linagliptinu (což odpovídá 120násobku doporučené dávky). U člověka nejsou žádné zkušenosti s dávkami nad 600 mg.

#### Terapie

V případě předávkování je vhodné provést obvyklá podpůrná opatření, např. odstranit nevstřebané léčivo z gastrointestinálního traktu, zajistit klinické monitorování a zahájit klinická opatření, pokud jsou nutná.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu, inhibitory dipeptidyl-peptidasy 4 (DPP-4), ATC kód: A10BH05

#### Mechanismus účinku

Linagliptin je inhibitorem enzymu DPP-4 (dipeptidyl-peptidáza 4, EC 3.4.14.5), enzymu, který je zapojen do inaktivace hormonů inkretinů GLP-1 (glucagon-like peptid-1) a GIP (glukózo-dependentní inzulinotropní peptid). Tyto hormony jsou enzymem DPP-4 rychle degradovány. Oba inkretiny jsou zapojeny do fyziologické regulace homeostázy glukózy.

Inkretiny se v průběhu dne vylučují na nízké bazální úrovni a jejich hladiny se zvyšují okamžitě po příjmu jídla. GLP-1 a GIP zvyšují biosyntézu inzulinu a jeho sekreci z beta buněk pankreatu za

přítomnosti normální či zvýšené hladiny glukózy v krvi. Vedle toho GLP-1 také snižuje sekreci glukagonu z pankreatických alfa buněk, což má za následek pokles výdeje glukózy z jater. Linagliptin se velmi efektivně a reverzibilně váže na DPP-4, a tím vede k setrvalému zvýšení a prodloužení hladin aktivních inkretinů. Linagliptin v závislosti na glukóze zvyšuje sekreci inzulínu a snižuje sekreci glukagonu, čímž vede k celkovému zlepšení glukózové homeostázy. Linagliptin se váže na DPP-4 selektivně a *in vitro* vykazuje > 10 000násobnou selektivitu oproti aktivitě DPP-8 nebo DPP-9.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

K hodnocení účinnosti a bezpečnosti bylo provedeno 8 randomizovaných kontrolovaných hodnocení fáze III zahrnujících 5 239 pacientů s onemocněním diabetes mellitus II. typu, z kterých bylo 3 319 léčeno linagliptinem.

Tyto studie zahrnovaly 929 pacientů ve věku 65 let a starších, kteří užívali linagliptin. Také zde bylo 1 238 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin a 143 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, kteří byli léčeni linagliptinem. Linagliptin jednou denně vedl ke klinicky významnému zlepšení kontroly glykemie, aniž by došlo ke klinicky významné změně tělesné hmotnosti. Snížení glykosylovaného hemoglobinu A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) bylo podobné napříč různými podskupinami včetně podskupin podle pohlaví, věku, poruchy funkce ledvin a indexu tělesné hmotnosti (BMI). Vyšší výchozí HbA<sub>1c</sub> byl spojen s výraznějším poklesem HbA<sub>1c</sub>. V souhrnných studiích byl významný rozdíl ve snížení HbA<sub>1c</sub> mezi pacienty asijské rasy (0,8 %) a pacienty bílé rasy (0,5 %).

#### *Linagliptin v monoterapii u pacientů, kteří nejsou vhodní k léčbě metforminem*

Účinnost a bezpečnost linagliptinu v monoterapii byla hodnocena v dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii o délce 24 týdnů. Léčba linagliptinem v dávce 5 mg jednou denně vedla k významnému zlepšení HbA<sub>1c</sub> (změna -0,69 % ve srovnání s placebem) u pacientů s výchozí hodnotou HbA<sub>1c</sub> přibližně 8 %. Linagliptin také vykázal ve srovnání s placebem významné zlepšení hodnot glukózy v plasmě nalačno (FPG) a za 2 hodiny postprandiálně (PPG). Pozorovaný výskyt hypoglykemie u pacientů léčených linagliptinem byl podobný jako u placeba.

Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii v délce 18 týdnů byla účinnost a bezpečnost linagliptinu v monoterapii hodnocena také u pacientů, u kterých je terapie metforminem nevhodná z důvodu nesnášenlivosti nebo kontraindikována kvůli poruše funkce ledvin. Linagliptin vedl k významnému zlepšení hodnot HbA<sub>1c</sub> (změna -0,57 % ve srovnání s placebem) z průměrné výchozí hodnoty HbA<sub>1c</sub> 8,09 %. Linagliptin také vykázal ve srovnání s placebem významné zlepšení hodnot glukózy v plasmě nalačno (FPG). Pozorovaný výskyt hypoglykemie u pacientů léčených linagliptinem byl podobný jako u placeba.

#### *Linagliptin jako přídavná léčba k terapii metforminem*

Účinnost a bezpečnost linagliptinu v kombinaci s metforminem byla hodnocena ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii v délce 24 týdnů. Linagliptin vedl k významnému zlepšení hodnot HbA<sub>1c</sub> (změna -0,64 % ve srovnání s placebem) z průměrné výchozí hodnoty HbA<sub>1c</sub> 8 %. Linagliptin také vykázal ve srovnání s placebem významné zlepšení hodnot glukózy v plasmě nalačno (FPG) a za 2 hodiny postprandiálně (PPG). Pozorovaný výskyt hypoglykemie u pacientů léčených linagliptinem byl podobný jako u placeba.

#### *Linagliptin jako přídavná léčba ke kombinované terapii metforminem a derivátem sulfonylurey*

Byla provedena placebem kontrolovaná studie v délce 24 týdnů ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti linagliptinu v dávce 5 mg oproti placebu u pacientů nedostatečně léčených kombinací metforminu a derivátu sulfonylurey. Linagliptin vedl k významnému zlepšení hodnot HbA<sub>1c</sub> (změna -0,62 % ve srovnání s placebem) z průměrné výchozí hodnoty HbA<sub>1c</sub> 8,14 %. Linagliptin také u pacientů ve srovnání s placebem vykázal významné zlepšení hodnot glukózy v plasmě nalačno (FPG) a za 2 hodiny postprandiálně (PPG).

#### *Linagliptin jako přídavná léčba ke kombinované terapii metforminem a empagliflozinem*

U pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem a empagliflozinem (10 mg (n = 247) nebo 25 mg (n = 217)) vedla 24týdenní léčba přídavnou terapií 5 mg linagliptinu k upraveným průměrným snížením HbA<sub>1c</sub> vůči výchozímu stavu o -0,53 % (významný rozdíl oproti přidanému placebu -0,32 % (95% CI: -0,52;-0,13), respektive -0,58 % (významný rozdíl oproti přidanému placebu -0,47 %

(95% CI: -0,66;-0,28)). V porovnání s placebem dosáhl statisticky významně větší podíl pacientů s výchozí HbA1c  $\geq 7,0$  % léčených linagliptinem v dávce 5 mg cílového HbA1c  $< 7$  %.

#### *Linagliptin jako přídavná léčba k terapii inzulinem*

Účinnost a bezpečnost přidání linagliptinu v dávce 5 mg k samotnému inzulinu nebo v kombinaci s metforminem a/nebo pioglitazonem byla hodnocena ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii v délce 24 týdnů. Linagliptin vedl k významnému zlepšení hodnot HbA1c (změna -0,65 % ve srovnání s placebem) z průměrné výchozí hodnoty HbA1c 8,3 %. Linagliptin také vykázal ve srovnání s placebem významné zlepšení hodnot glukózy v plazmě nalačno (FPG) a větší podíl pacientů dosáhl cílového HbA1c  $< 7,0$  %. Toho bylo dosaženo při stabilní dávce inzulinu (40,1 IU). Tělesná hmotnost se mezi skupinami významně nelišila. Vliv na plazmatické lipidy byl zanedbatelný. Pozorovaný výskyt hypoglykemie u pacientů léčených linagliptinem byl podobný jako u placeba (22,2 % linagliptin; 21,2 % placebo).

#### *Data o linagliptinu jako přídavné léčbě k metforminu ve srovnání s glimepiridem po 24 měsících*

Ve studii srovnávající účinnost a bezpečnost přidání linagliptinu v dávce 5 mg nebo glimepiridu (průměrná dávka 3 mg) u pacientů s nedostatečnou kontrolou glykemie při monoterapii metforminem byla průměrná snížení HbA1c u linagliptinu -0,16 % (průměrná výchozí hodnota HbA1c 7,69 %) a -0,36 % u glimepiridu (průměrná výchozí hodnota HbA1c 7,69 %), přičemž průměrný léčebný rozdíl byl 0,20 % (97,5% CI: 0,09; 0,299). Výskyt hypoglykemie ve skupině linagliptinu (7,5 %) byl významně nižší než ve skupině glimepiridu (36,1 %). U pacientů léčených linagliptinem došlo k významnému průměrnému snížení tělesné hmotnosti od výchozích hodnot ve srovnání s významným nárůstem tělesné hmotnosti u pacientů léčených glimepiridem (-1,39 oproti +1,29 kg).

#### *Linagliptin jako přídavná léčba u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, 12týdenní placebem kontrolovaná data (neměnná základní terapie) a 40týdenní placebem kontrolované pokračování studie (upravovaná základní terapie)*

Účinnost a bezpečnost linagliptinu oproti placebu byla také hodnocena u pacientů s onemocněním diabetes mellitus II. typu s těžkou poruchou funkce ledvin ve dvojité zaslepené studii. Studie trvala 12 týdnů a během ní byla základní terapie glykemie udržována neměnná. Většina pacientů (80,5 %) dostávala jako základní terapii inzulin samotný nebo v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky, jako je derivát sulfonylurey, glinid a pioglitazon. Dále následovalo 40týdenní období následné léčby, v jehož průběhu bylo povoleno upravit dávku antidiabetik základní terapie.

Linagliptin vedl k významnému zlepšení hodnot HbA1c (změna -0,59 % ve srovnání s placebem po 12 týdnech) z průměrné výchozí hodnoty HbA1c 8,2 %. Pozorovaný rozdíl hodnot HbA1c oproti placebu byl po 52 týdnech -0,72 %.

Tělesná hmotnost se mezi skupinami významně nelišila. Pozorovaný výskyt hypoglykemie byl u pacientů léčených linagliptinem vyšší než u placeba z důvodu nárůstu asymptomatických hypoglykemických příhod. V závažných hypoglykemických případech nebyl mezi skupinami rozdíl.

#### *Linagliptin jako přídavná léčba u starších pacientů ( $\geq 70$ let) s onemocněním diabetes mellitus II. typu*

Účinnost a bezpečnost linagliptinu u starších pacientů (věk  $\geq 70$  let) s onemocněním diabetes mellitus II. typu byla hodnocena v dvojité zaslepené studii s trváním 24 týdnů. Pacienti užívali metformin a/nebo derivát sulfonylurey a/nebo inzulin jako základní léčbu. Dávky základních antidiabetických léčivých přípravků byly udržovány stabilní během prvních 12 týdnů, poté byly povoleny úpravy této léčby. Linagliptin vedl k významnému zlepšení HbA1c (-0,64% změna ve srovnání s placebem po 24 týdnech) z průměrného výchozího stavu HbA1c 7,8 %. Ve srovnání s placebem linagliptin také vykázal významné zlepšení hodnot plazmatické glykemie nalačno (FPG). Tělesná hmotnost se mezi skupinami významně nelišila.

#### *Studie kardiovaskulární a renální bezpečnosti linagliptinu (CARMELINA)*

CARMELINA byla randomizovaná studie u 6 979 pacientů s onemocněním diabetes mellitus II. typu a se zvýšeným KV rizikem prokázaným makrovaskulárním nebo renálním onemocněním v anamnéze u pacientů léčených linagliptinem v dávce 5 mg (3 494) nebo užívajících placebo (3 485), které byly přidány ke standardní léčbě cílené na místní standardy HbA1c, na KV rizikové faktory a na renální onemocnění. Hodnocená populace zahrnovala 1 211 (17,4 %) pacientů ve věku  $\geq 75$  let a 4 348 (62,3



%) pacientů s poruchou funkce ledvin. Přibližně 19 % populace mělo eGFR  $\geq 45$  až  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 28 % populace mělo eGFR  $\geq 30$  až  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a 15 % mělo eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Průměrná hodnota HbA<sub>1c</sub> 9 při vstupu do studie byla 8,0 %. Studie byla navržena k průkazu non-inferiority primárního kardiovaskulárního cílového parametru, složeného z času do prvního výskytu kardiovaskulárního úmrtí nebo nefatálního infarktu myokardu (IM) nebo nefatální cévní mozkové příhody (3P-MACE). Renální složený cílový parametr byl definován jako úmrtí z renálních příčin nebo dlouhotrvající konečné stadium onemocnění ledvin (ESRD) nebo dlouhotrvající snížení eGFR o 40 % nebo více.

Po dobu sledování s mediánem 2,2 roku nezvyšoval linagliptin po přidání k běžné léčbě riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod či renálních příhod. Nebylo zvýšené riziko hospitalizace z důvodu srdečního selhání, což byl další posuzovaný cílový parametr porovnáváný s běžnou léčbou bez linagliptinu u pacientů s onemocněním diabetes mellitus II. typu (viz tabulka 2).

Tabulka 2 Kardiovaskulární a renální výsledky podle léčebných skupin ve studii CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Poměr rizik (95% CI)
	Počet subjektů (%)	Incidence na 1 000 PY*	Počet subjektů (%)	Incidence na 1 000 PY*	
Počet pacientů	3 494		3 485		
Primární KV složený cílový parametr (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM, nefatální CMP)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundární renální složený cílový parametr (úmrtí z renálních příčin, ESRD, dlouhotrvající pokles eGFR o 40 %)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Celková mortalita	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Úmrtí z KV příčin	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalizace z důvodu srdečního selhání	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

\* PY = pacient-roky.

\*\* Test non-inferiority k průkazu, že horní hranice 95% CI pro poměr rizik je menší než 1,3.

V analýzách progresu albuminurie (změna z normoalbuminurie na mikro- nebo makroalbuminurii nebo z mikroalbuminurie na makroalbuminurii) byl odhadovaný poměr rizik u linagliptinu v porovnání s placebem 0,86 (95% CI: 0,78; 0,95).

#### *Studie kardiovaskulární bezpečnosti linagliptinu (CAROLINA)*

CAROLINA byla randomizovaná studie u 6 033 pacientů s onemocněním diabetes mellitus II. typu s časným nástupem a se zvýšeným KV rizikem nebo zjištěnými komplikacemi, kteří byli léčeni linagliptinem v dávce 5 mg (3 023) nebo glimepiridem v dávce 1-4 mg (3 010) přidáním ke standardní léčbě (včetně základní léčby metforminem u 83 % pacientů) cílené na místní standardy HbA<sub>1c</sub> a na KV rizikové faktory.

Průměrný věk byl u hodnocené populace 64 let, přičemž bylo zahrnuto 2 030 (34 %) pacientů ve věku  $\geq 70$  let. Hodnocená populace zahrnovala 2 089 (35 %) pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a 1 130 (19 %) pacientů s poruchou funkce ledvin a s eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ve výchozím stavu. Průměrný HbA<sub>1c</sub> byl ve výchozím stavu 7,15 %.

Studie byla navržena k prokázání non-inferiority primárního kardiovaskulárního cílového parametru, složeného z času do prvního výskytu kardiovaskulárního úmrtí nebo nefatálního infarktu myokardu

(IM) nebo nefatální cévní mozkové příhody (3P-MACE).

Po dobu sledování s mediánem 6,25 roku nezvyšoval linagliptin v porovnání s glimepiridem riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (viz tabulka 3). Výsledky byly konzistentní u pacientů léčených s použitím i bez použití metforminu.

Tabulka 3 Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE) a mortalita podle léčebných skupin ve studii CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Poměr rizik (95% CI)
	Počet subjektů (%)	Incidence na 1 000 PY*	Počet subjektů (%)	Incidence na 1 000 PY*	
Počet pacientů	3 023		3 010		
Primární KV složený cílový parametr (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM, nefatální CMP)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Celková mortalita	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78;1,06)
Úmrtí z KV příčin	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitalizace z důvodu srdečního selhání	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

\* PY = pacient-roky.

\*\* Test non-inferiority k průkazu, že horní hranice 95% CI pro poměr rizik je menší než 1,3.

Po celou dobu léčby (medián trvání léčby byl 5,9 roku) byl podíl pacientů se středně závažnou nebo závažnou hypoglykemií 6,5 % u linagliptinu oproti 30,9 % u glimepiridu, závažná hypoglykemie se vyskytla u 0,3 % pacientů léčených linagliptinem oproti 2,2 % pacientů léčených glimepiridem.

#### *Pediatrická populace*

Klinická účinnost a bezpečnost empagliflozinu v dávce 10 mg s případným zvýšením dávky na 25 mg nebo linagliptinu v dávce 5 mg jednou denně byla po dobu 26 týdnů studována u dětí a dospívajících ve věku 10 až 17 let s onemocněním diabetes mellitus II. typu ve dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami (DINAMO), následované dvojité zaslepeným obdobím prodlouženého sledování bezpečnosti s aktivní léčbou trvajícím až 52 týdnů. Průměrná výchozí hodnota HbA1c byla 8,03 %. Léčba linagliptinem v dávce 5 mg nepřinesla významné zlepšení hodnoty HbA1c. Léčebný rozdíl upravené průměrné změny hodnoty HbA1c po 26 týdnech mezi linagliptinem a placebem činil -0,34 % (95% CI: -0,99; 0,30; p = 0,2935). Upravená průměrná změna hodnoty HbA1c od výchozího stavu byla 0,33 % u pacientů léčených linagliptinem a 0,68 % u pacientů léčených placebem (viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika linagliptinu byla rozsáhle prozkoumána u zdravých jedinců a u pacientů s onemocněním diabetes mellitus II. typu. Po perorálním podání dávky 5 mg zdravým dobrovolníkům nebo pacientům se linagliptin rychle vstřebal, vrcholová plazmatická koncentrace (medián  $T_{max}$ ) se objevila za 1,5 hodiny po podání dávky.

Koncentrace linagliptinu v plazmě klesá trifázicky s dlouhým terminálním poločasem (terminální poločas linagliptinu delší než 100 hodin), což je dáno zejména saturabilní těsnou vazbou linagliptinu na DPP-4, a nepřispívá k akumulaci léčivého přípravku. Jak bylo zjištěno při perorálním podávání opakovaných dávek 5 mg linagliptinu, efektivní poločas pro akumulaci linagliptinu je přibližně 12 hodin. Při podávání 5 mg linagliptinu jednou denně je plazmatických koncentrací rovnovážného stavu dosaženo třetí dávkou. Plazmatická AUC linagliptinu se zvýšila přibližně o 33 % po 5mg dávkách v rovnovážném stavu ve srovnání s první dávkou. Intraindividuální, respektive interindividuální koeficienty variace AUC linagliptinu byly malé (12,6 %, respektive 28,5 %). Vzhledem k vazbě linagliptinu na DPP-4, která je závislá na koncentraci, není farmakokinetika linagliptinu na základě celkové expozice lineární. Ve skutečnosti se celková plazmatická AUC linagliptinu zvýšila méně než úměrně dávce, zatímco nevázaná AUC se zvýšila zhruba úměrně dávce. Farmakokinetika linagliptinu se obecně podobala u zdravých jedinců a u pacientů s onemocněním diabetes mellitus II. typu.

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost linagliptinu je přibližně 30 %. Současný příjem potravy s vysokým obsahem tuku vedl k prodloužení času do dosažení  $C_{max}$  o 2 hodiny a ke snížení  $C_{max}$  o 15 %, ale nebyl pozorován žádný vliv na  $AUC_{0-72h}$ . Není očekáván žádný klinicky významný účinek změn  $C_{max}$  a  $t_{max}$ ; z tohoto důvodu je možné linagliptin užívat spolu s jídlem nebo bez jídla.

### Distribuce

Následkem vazby v tkáních je průměrný zdánlivý distribuční objem v rovnovážném stavu po jednotlivé intravenózní dávce 5 mg linagliptinu zdravým jedincům přibližně 1 110 litrů, což svědčí o tom, že je linagliptin ve značné míře distribuován do tkání. Vazba linagliptinu na proteiny plazmy je závislá na koncentraci, klesá z asi 99 % při 1 nmol/l k 75-89 % při  $\geq 30$  nmol/l, což odráží saturaci vazby na DPP-4 se stoupající koncentrací linagliptinu. Ve vysokých koncentracích, kdy je DPP-4 plně saturována, se 70-80 % linagliptinu vázalo na jiné plazmatické proteiny než DPP-4, z čehož plyne, že 20-30 % bylo v plazmě nevázáno.

### Biotransformace

Po perorální dávce 10 mg [ $^{14}C$ ] linagliptinu bylo přibližně 5 % radioaktivity vyloučeno močí. Metabolismus hraje v eliminaci linagliptinu podřadnou roli. Byl detekován jeden hlavní metabolit s relativní expozicí 13,3 % linagliptinu v rovnovážném stavu a bylo zjištěno, že je farmakologicky neúčinný, a tak nepřispívá k plazmatické inhibiční aktivitě linagliptinu vůči DPP-4.

### Eliminace

Po perorální dávce [ $^{14}C$ ] linagliptinu zdravým jedincům bylo přibližně 85 % podané radioaktivity vyloučeno stolicí (80 %) nebo močí (5 %) během 4 dnů dávkování. Renální clearance v rovnovážném stavu byla přibližně 70 ml/min.

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

Byla provedena otevřená studie s podáváním opakovaných dávek ke zhodnocení farmakokinetiky linagliptinu (dávka 5 mg) u pacientů s různým stupněm chronické renální insuficience ve srovnání s normálními zdravými kontrolními jedinci. Studie zahrnovala pacienty s renální insuficiencí, která byla klasifikována na základě clearance kreatininu jako lehká (50 až < 80 ml/min), středně těžká (30 až < 50 ml/min) a těžká (< 30 ml/min), stejně jako zahrnovala pacienty v konečném stádiu onemocnění ledvin léčené hemodialýzou. Vedle toho byli pacienti s onemocněním diabetes mellitus II. typu s těžkou poruchou funkce ledvin (< 30 ml/min) srovnáváni s pacienty s onemocněním diabetes mellitus II. typu s normální funkcí ledvin. Clearance kreatininu byla

stanovena jako 24hodinová clearance kreatininu v moči nebo odhadnuta ze sérového kreatininu pomocí vzorce podle Cockcrofta-Gaulta:  $CrCl = (140 - \text{věk}) \times \text{tělesná hmotnost} / 72 \times \text{kreatinin v séru} [\times 0,85 \text{ u žen}]$ , kde věk je v letech, tělesná hmotnost v kg a kreatinin v séru v mg/dl. Za podmínek rovnovážného stavu byla expozice linagliptinu u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin srovnatelná se zdravými jedinci. Při středně těžké poruše funkce ledvin bylo pozorováno nevýrazné, asi 1,7násobné zvýšení expozice ve srovnání s kontrolou. Expozice u pacientů s onemocněním diabetes mellitus II. typu s těžkou poruchou funkce ledvin byla zvýšena asi 1,4násobně ve srovnání s pacienty s onemocněním diabetes mellitus II. typu s normální funkcí ledvin. Předpovědi AUC linagliptinu za rovnovážného stavu u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin svědčily o expozici srovnatelné s hodnotami u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin. Vedle toho se neočekává, že by byl linagliptin odstraňován v terapeuticky významném stupni hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. Proto není nutná žádná úprava dávkování linagliptinu u pacientů s jakýmkoliv stupněm renální insuficience.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů nediabetiků s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (podle klasifikace Childa-Pugha) byly průměry AUC a  $C_{\max}$  linagliptinu podobné jako u zdravých párových kontrol po podání opakovaných dávek 5 mg linagliptinu. Není navrhována žádná úprava dávkování linagliptinu u pacientů diabetiků s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater.

#### *Index tělesné hmotnosti (BMI)*

Není nutná žádná úprava dávkování na základě BMI. BMI neměl žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku linagliptinu podle analýzy populační farmakokinetiky z dat fáze I a fáze II. Klinická hodnocení před udělením rozhodnutí o registraci byla provedena až do BMI rovnajícímu se 40 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Pohlaví*

Není nutná žádná úprava dávkování na základě příslušnosti k pohlaví. Příslušnost k pohlaví neměla žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku linagliptinu podle analýzy populační farmakokinetiky z dat fáze I a fáze II.

#### *Starší pacienti*

Není nutná žádná úprava dávkování na základě věku až do 80 let, protože věk neměl klinicky významný dopad na farmakokinetiku linagliptinu podle analýzy populační farmakokinetiky z dat fáze I a fáze II. Starší jedinci (65 až 80 let; nejstarším pacientům bylo 78 let) měli srovnatelné plazmatické koncentrace linagliptinu s mladšími jedinci.

#### *Pediatrická populace*

Pediatrická studie fáze II hodnotila farmakokinetiku a farmakodynamiku linagliptinu v dávce 1 mg a 5 mg u dětí a dospívajících ve věku  $\geq 10$  až  $< 18$  let s onemocněním diabetes mellitus II. typu. Pozorované farmakokinetické a farmakodynamické parametry byly konzistentní s parametry zjištěnými u dospělých jedinců. Byla prokázána superiorita linagliptinu v dávce 5 mg oproti dávce 1 mg s ohledem na minimální inhibici DPP-4 (72 % oproti 32 %,  $p = 0,0050$ ) a numericky vyšší redukce s ohledem na upravenou průměrnou změnu  $HbA_{1c}$  (-0,63 % oproti -0,48 %, nevýznamné) od výchozího stavu. V důsledku omezeného souboru dat mají být výsledky interpretovány s opatrností.

Pediatrická studie fáze III hodnotila farmakokinetiku a farmakodynamiku (změna hodnoty  $HbA_{1c}$  od výchozího stavu) linagliptinu v dávce 5 mg u dětí a dospívajících ve věku 10 až 17 let s onemocněním diabetes mellitus II. typu. Pozorovaný vztah expozice-odpovědi byl u pediatrických a dospělých pacientů celkově srovnatelný, s odhadovaným nižším účinkem léku u dětí. Perorální podávání linagliptinu vedlo k expozici pohybující se v rozmezí pozorovaném u dospělých pacientů. Zjištěný geometrický průměr minimálních koncentrací činil 4,30 nmol/l, geometrický průměr koncentrací 1,5 hodiny po podání v ustáleném stavu byl 12,6 nmol/l (což představuje koncentraci v hodnotě přibližně  $t_{\max}$ ). Odpovídající plazmatické koncentrace u dospělých pacientů činily 6,04 nmol/l a 15,1 nmol/l.

#### *Rasa.*

Není nutná žádná úprava dávkování na základě rasy. Příslušnost k rase neměla žádný zjevný vliv na

plazmatické koncentrace linagliptinu podle souhrnné analýzy dostupných farmakokinetických údajů zahrnujících pacienty bělošského, hispánského, afrického a asijského původu. Vedle toho byly zjištěny podobné farmakokinetické charakteristiky linagliptinu v příslušných studiích fáze I u zdravých japonských, čínských a bělošských dobrovolníků.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Játra, ledviny a gastrointestinální trakt jsou hlavními cílovými orgány toxicity u myši a potkanů při opakovaném podávání dávek linagliptinu 300násobně vyšších, než je expozice u člověka. U potkanů byly pozorovány účinky na reprodukční orgány, štítnou žlázu a lymfoidní orgány při více než 1 500násobku expozice u člověka. Při středních dávkách byly pozorovány u psů silné pseudoalergické reakce druhotně způsobující kardiovaskulární změny, které byly považovány za specifické pro psy. Játra, ledviny, žaludek, reprodukční orgány, brzlík, slezina a lymfatické uzliny byly cílovými orgány toxicity u makaka jávského při více než 450násobku expozice u člověka. Při více než 100násobku expozice u člověka byla hlavním nálezem u těchto opic iritace žaludku.

Linagliptin a jeho hlavní metabolit nevykázaly genotoxický potenciál.

Dvouleté studie kancerogenity s perorálním podáním u potkanů a myši neodhalily žádný důkaz kancerogenity u potkanů a samců myši. Významně vyšší výskyt maligního lymfomu pouze u samic myši při nejvyšší dávce (> 200násobek expozice u člověka) není považován za významný pro člověka (vysvětlení: ne ve vztahu k léčbě, ale díky vysoce variabilní výchozí incidenci). Na základě těchto studií nejsou žádné obavy z kancerogenity u člověka.

Dávka, při které ještě nebylo možno pozorovat nežádoucí účinky (NOAEL) na fertilitu, časný embryonální vývoj a teratogenitu u potkanů, byla určena na > 900násobek expozice u člověka. NOAEL pro toxicitu mateřskou, toxicitu embryofetální a toxicitu u potomstva potkanů byla 49násobkem expozice u člověka. Nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky u králíků při > 1000násobku expozice u člověka. NOAEL pro embryofetální toxicitu u králíků byla odvozením stanovena na 78násobek expozice u člověka a pro mateřskou toxicitu byla NOAEL 2,1násobkem expozice u člověka. Proto se považuje za nepravděpodobné, že by linagliptin ovlivňoval reprodukci při terapeutických expozicích u člověka.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Jádro tablety

Mannitol  
Předbobtnalý škrob  
Kukuřičný škrob  
Povidon K 30  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva

Hypromelóza 2910 (E 464)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 400 (E 1521)  
Červený oxid železitý (E 172)

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/OPA/PVC/Al blistry: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 a 120 potahovaných tablet.

Všechny velikosti balení mohou být také dodávány jako jednodávkové blistry: 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 a 120 x 1 potahovaná tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Farmak International Sp. z o.o.  
ul. Koszykowa 65  
00-667 Warszawa  
Polsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

18/095/24-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 10. 4. 2025

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

26. 4. 2025