

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

BELIMON[®], 5 mg, film tablete

INN: linagliptin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 5 mg linagliptina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Sivkasto crvene, okrugle, bikonveksne film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek BELIMON je indikovano kod odraslih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2, u kombinaciji sa dijetom i fizičkim aktivnostima radi bolje kontrole glikemije:

- kao monoterapija kod pacijenata kod kojih se metformin ne može upotrebljavati zbog ili netolerancije ili kontraindikacije, usled oštećenja funkcije bubrega.
- u kombinaciji sa drugim lekovima za terapiju dijabetesa, uključujući i insulin, a kada se datim lekovima ne postiže adekvatna kontrola glikemije (za dostupne podatke prilikom upotrebe različitih kombinacija lekova videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doza leka BELIMON je 5 mg jednom dnevno. Kada se linagliptin primenjuje u kombinaciji sa metforminom, doza metformina treba da ostane ista, uz istovremenu primenu linagliptina.

Kada se linagliptin primenjuje u kombinaciji sa derivatima sulfoniluree ili insulinom, treba razmotriti primenu manje doze derivata sulfoniluree ili insulina kako bi se smanjio rizik od nastanka hipoglikemije (videti odeljak 4.4).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, nije neophodno prilagođavanje doze linagliptina.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetičke studije ukazuju da nije neophodno prilagođavanje doze za pacijente sa oštećenom funkcijom jetre, ali nedostaje kliničko iskustvo sa ovim pacijentima.

Starije osobe

Nije neophodno prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Kliničkim ispitivanjem nije utvrđena efikasnost linagliptina kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 10 do 17 godina (videti odeljke 4.8, 5.1 i 5.2). Zbog toga se ne preporučuje lečenje dece i adolescenata linagliptinom. Linagliptin nije ispitivan kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 10 godina.

Način primene

Tablete se mogu uzimati nezavisno od obroka, u bilo koje doba dana. Ukoliko se propusti doza, pacijent treba da uzme lek čim se seti. Ne sme se uzimati dvostruka doza u istom danu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta upozorenja

Linagliptin se ne sme primenjivati kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 ili u terapiji dijabetesne ketoacidoze.

Hipoglikemija

Monoterapija linagliptinom pokazala je uporedivu incidencu hipoglikemije u odnosu na placebo. U kliničkim ispitivanjima linagliptina, primenjenog kao deo kombinovane terapije sa lekovima za koje nije poznato da izazivaju hipoglikemiju (metformin), stope hipoglikemije bile su slična kao kod pacijenata koji su uzimali placebo.

Kada je linagliptin primenjivan kao dodatna terapija derivatu sulfoniluree (pored osnovne terapije metforminom), incidenca hipoglikemije je bila povećana u odnosu na placebo (videti odeljak 4.8).

Poznato je da derivati sulfoniluree i insulin izazivaju hipoglikemiju. Stoga se savetuje oprez kada se linagliptin primenjuje u kombinaciji sa derivatom sulfoniluree i/ili insulinom. Treba razmotriti smanjenje doze derivata sulfoniluree ili insulina (videti odeljak 4.2).

Akutni pankreatitis

Primena DPP-4 inhibitora je bila povezana sa rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Akutni pankreatitis je zapažen kod pacijenata koji uzimaju linagliptin. Tokom ispitivanja kardiovaskularne i bubrežne bezbednosti primene leka (CARMELINA) sa medijanom perioda posmatranja od 2,2 godine, akutni pankreatitis je prijavljen kod 0,3% pacijenata na terapiji linagliptinom i kod 0,1% pacijenata koji su primali placebo. Pacijente treba informisati o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ukoliko se sumnja na pankreatitis, primenu leka BELIMON treba obustaviti; ukoliko se akutni pankreatitis potvrdi, lek BELIMON se ne sme ponovo primeniti. Opres je neophodan kod pacijenata koji imaju pankreatitis u anamnezi.

Bulozni pemfigoid

Bulozni pemfigoid je zapažen kod pacijenata koji uzimaju linagliptin. Tokom ispitivanja CARMELINA, bulozni pemfigoid je prijavljen kod 0,2% pacijenata na terapiji linagliptinom i nije uopšte prijavljen kod pacijenata koji su primali placebo. Ukoliko se sumnja na bulozni pemfigoid, primenu leka BELIMON treba obustaviti.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Procena interakcija leka *in vitro*

Linagliptin je slab kompetitivni i slab do umeren inhibitor CYP izoenzima CYP3A4 u pogledu mehanizma delovanja, ali ne inhibira druge CYP izoenzime. Nije induktor CYP izoenzima. Linagliptin je supstrat P-glikoproteina, i s niskom potencijom inhibira P-glikoproteinom posredovani transport digoksina. Na osnovu ovih rezultata, kao i *in vivo* studija interakcije, ne smatra se da linagliptin uzrokuje interakcije sa drugim P-gp substratima.

Procena interakcija leka *in vivo*

Uticaj drugih lekova na linagliptin

Klinički podaci opisani u nastavku ukazuju da je rizik od klinički značajnih interakcija kod istovremene primene lekova mali.

Rifampicin: višekratna istovremena primena 5 mg linagliptina sa rifampicinom, snažnim induktorom P-glikoproteina i CYP3A4, je dovela do smanjenja PIK i C_{max} linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže za 39,6%, odnosno 43,8%, i smanjenja inhibicije DPP-4 pri minimalnim koncentracijama leka za oko 30%. Zbog toga se možda neće postići potpuna efikasnost linagliptina u kombinaciji sa jakim P-gp induktorima, posebno ukoliko se dugotrajno primenjuju. Istovremena primena sa drugim snažnim induktorima P-glikoproteina i CYP3A4, kao što su karbamazepin, fenobarbital i fenitoin nije ispitivana.

Ritonavir: istovremena primena pojedinačne oralne doze od 5 mg linagliptina i višekratnih oralnih doza ritonavira od 200 mg, snažnog inhibitora P-glikoproteina i CYP3A4, povećala je PIK i C_{max} linagliptina oko dva, odnosno tri puta. Koncentracije slobodnog (nevezanog) leka, koje su obično manje od 1% pri terapijskoj dozi linagliptina, povećale su se 4-5 puta posle istovremene primene sa ritonaviro. Simulacije koncentracije linagliptina u plazmi, u stanju dinamičke ravnoteže, uz primenu ili bez primene ritonavira, ukazale su na to da povećanje u izloženosti nije povezano sa povećanom akumulacijom. Ove promene u farmakokinetici linagliptina ne smatraju se klinički značajnim. Prema tome, ne očekuju se klinički značajne interakcije sa drugim inhibitorima P-glikoproteina/CYP3A4.

Metformin: istovremena primena višekratnih doza od 850 mg metformina tri puta dnevno, sa 10 mg linagliptina jednom dnevno, nije klinički značajno promenila farmakokinetiku linagliptina kod zdravih dobrovoljaca.

Derivati sulfoniluree: farmakokinetika 5 mg linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže se nije promenila istovremenom primenom pojedinačne doze od 1,75 mg glibenklamida (gliburid).

Uticaj linagliptina na druge lekove

Tokom kliničkih studija, kao što je opisano u nastavku, linagliptin nije imao klinički značajan uticaj na farmakokinetiku metformina, gliburida, simvastatina, varfarina, digoksina ili oralnih kontraceptiva, pružajući *in vivo* dokaz niskog potencijala za izazivanje interakcija sa lekovima koji su supstrati CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glikoproteina i organskih katjonskih transportera (engl. *organic cationic transporter*, OCT).

Metformin: istovremena primena višekratnih dnevnih doza od 10 mg linagliptina sa 850 mg metformina, OCT supstrata, nije imala značajan uticaj na farmakokinetiku metformina kod zdravih dobrovoljaca. Prema tome, linagliptin nije inhibitor OCT-posredovanog transporta.

Derivati sulfoniluree: istovremena primena višekratnih dnevnih doza od 5 mg linagliptina i pojedinačne oralne doze od 1,75 mg glibenklamida (gliburid) dovela je do klinički nerelevantnog smanjenja PIK i C_{max} glibenklamida od 14%. Obzirom da se glibenklamid primarno metaboliše preko CYP2C9, ovi podaci takođe podržavaju zaključak da linagliptin nije inhibitor CYP2C9. Ne očekuju se klinički značajne interakcije sa drugim lekovima iz grupe derivata sulfoniluree (npr. glipizid, tolbutamid, i glimepirid) koji se, poput glibenklamida, primarno eliminišu preko CYP2C9.

Digoksin: istovremena primena višekratnih dnevnih doza od 5 mg linagliptina sa višekratnim dozama od 0,25 mg digoksina nije imala uticaj na farmakokinetiku digoksina kod zdravih dobrovoljaca. Prema tome, linagliptin nije inhibitor P-glikoprotein-posredovanog transporta *in vivo*.

Varfarin: višekratne dnevne doze od 5 mg linagliptina nisu promenile farmakokinetiku S(-) ili R(+) varfarina, CYP2C9 supstrata, primenjenog u pojedinačnoj dozi.

Simvastatin: višekratne dnevne doze linagliptina su imale minimalni uticaj na farmakokinetiku simvastatina, osetljivog CYP3A4 supstrata, u stanju dinamičke ravnoteže, kod zdravih dobrovoljaca. Posle primene supraterepijske doze od 10 mg linagliptina istovremeno sa 40 mg simvastatina dnevno tokom 6 dana, PIK simvastatin u plazmi je bio povećan za 34%, a C_{max} u plazmi za 10%.

Oralni kontraceptivi: istovremena upotreba sa 5 mg linagliptina nije promenila farmakokinetiku levonorgestrela ili etinilestradiola u stanju dinamičke ravnoteže.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primena linagliptina nije ispitivana kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne uticaje na reprodukciju (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, preporučuje se izbegavanje primene linagliptina tokom trudnoće.

Dojenje

Dostupni farmakokinetički podaci na životinjama pokazuju da se linagliptin i njegovi metaboliti izlučuju u mleko. Ne može se isključiti rizik za odojče. Odluku o tome da li prekinuti dojenje ili terapiju linagliptinom treba doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete u i korist od terapije za majku.

Plodnost

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja linagliptina na plodnost kod ljudi. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju direktne ili indirektne štetne uticaje na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek BELIMON nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama. Međutim, pacijente treba upozoriti na mogući rizik od hipoglikemije, posebno kada se istovremeno primenjuju sa derivatima sulfoniluree i/ili insulinom.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Objedinjena analiza placebom kontrolisanih ispitivanja je pokazala da je ukupna incidenca neželjenih dejstava kod pacijenata koji su primali placebo, bila slična kao kod onih koji su primali linagliptin od 5 mg (63,4% prema 59,1%). Prekid terapije zbog neželjenih dejstava je bio u većem broju kod pacijenata koji su primali placebo u poređenju sa onima koji su primali linagliptin od 5 mg (4,3% prema 3,4%).

Najčešće prijavljena neželjena reakcija je bila „hipoglikemija“ u grupi na trostrunoj terapiji, linagliptin plus metformin plus derivat sulfoniluree, 14,8% prema 7,6% u placebo grupi.

U placebom kontrolisanim ispitivanjima 4,9% pacijenata je imalo „hipoglikemiju“ kao neželjenu reakciju u grupi koja je primala linagliptin. Od toga, 4,0% su bile blage, 0,9% su bile umerene i 0,1% su bile klasifikovane kao jake prema intenzitetu. Pankreatitis je bio prijavljen češće kod pacijenata randomizovanih na linagliptin (7 događaja kod 6580 pacijenata koji su primali linagliptin prema 2 događaja kod 4383 pacijenta koja su primala placebo).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Zbog uticaja prethodne terapije na profil neželjenih reakcija (npr. na hipoglikemiju), neželjene reakcije su analizirane na osnovu terapijskog režima respektivno (monoterapija, dodatak metforminu, dodatak metforminu plus derivat sulfoniluree, i dodatak insulinu).

Placebom kontrolisane studije su uključivale studije u kojima je linagliptin primenjivan kao:

- kratkotrajna monoterapija do 4 nedelje
- monoterapija u trajanju od ≥ 12 nedelja
- dodatak metforminu
- dodatak terapiji metformin + derivat sulfoniluree
- dodatak terapiji metformin + empagliflozin
- dodatak terapiji insulinom, sa ili bez metformina

Neželjene reakcije, klasifikovane prema sistemima organa i MedDRA preporučenim terminima, prijavljene kod pacijenata koji su dobijali 5 mg linagliptina u dvostruko slepim ispitivanjima, kao monoterapiju ili kao dodatnu terapiju su prikazane u tabeli u nastavku (videti Tabelu 1).

Neželjene reakcije su navedene prema apsolutnoj učestalosti javljanja, na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Tabela 1. Neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata koji su dobijali linagliptin 5 mg dnevno kao monoterapiju ili kao dodatnu terapiju u sklopu kliničkih ispitivanja i iz postmarketinškog praćenja

Klasifikacija organskih sistema Neželjena reakcija	Učestalost neželjenih reakcija
Infekcije i infestacije	
Nazofaringitis	povremeno
Poremećaji imunskog sistema	
Reakcije preosetljivosti (npr. bronhijalna hipersenzitivnost)	povremeno
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Hipoglikemija ¹	veoma često
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Kašalj	povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	
Pankreatitis	retko [#]
Konstipacija ²	povremeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Angioedem*	retko
Urtikarija*	retko
Osip*	povremeno
Bulozni pemfigoid	retko [#]
Ispitivanja	
Povećanje vrednosti amilaze	povremeno
Povećanje vrednosti lipaze**	često

* Na osnovu postmarketinškog iskustva

** Na osnovu povećanja vrednosti lipaze >3 x gornjih granica normale zabeleženih tokom kliničkih ispitivanja

[#] Na osnovu Ispitivanja bezbednosti primene linagliptina za kardiovaskularni sistem i bubrege (engl. *Linagliptin cardiovascular and renal safety study (CARMELINA)*, videti u nastavku

¹ Neželjena reakcija zabeležena tokom istovremene primene sa metforminom plus derivat sulfoniluree

² Neželjena reakcija zabeležena tokom istovremene primene sa insulinom

Ispitivanje bezbednosti primene linagliptina za kardiovaskularni sistem i bubrege (CARMELINA)

U ispitivanju CARMELINA procenjivana je bezbednost primene linagliptina za kardiovaskularni sistem i bubrege u odnosu na placebo kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i sa povećanim kardiovaskularnim rizikom dokazanim na osnovu utvrđenog makrovaskularnog ili oboljenja bubrega u anamnezi (videti odeljak 5.1). Ispitivanje je uključilo 3494 pacijenta na terapiji linagliptinom (5 mg) i 3485 pacijenata koji su primali placebo. Obe terapije su dodate standardnoj terapiji usmerenoj na postizanje lokalno važećih standarda za HbA_{1c} i kardiovaskularne faktore rizika. Ukupna incidenca neželjenih dejstava i ozbiljnih neželjenih dejstava kod pacijenata koji su primali linagliptin bila je slična onoj kod pacijenata koji su primali placebo. Podaci o sigurnosti primene iz ovog ispitivanja su bili u skladu sa ranije poznatim bezbednosnim profilom linagliptina.

U populaciji na terapiji, događaji teške hipoglikemije (koji su zahtevali intervenciju) su bili prijavljeni kod 3,0% pacijenata na linagliptinu i kod 3,1% koji su primali placebo. Među pacijentima koji su od početka ispitivanja uzimali derivat sulfoniluree, incidenca teške hipoglikemije je iznosila 2,0% kod pacijenata na linagliptinu i 1,7% kod pacijenata koji su primali placebo. Među pacijentima koji su od početka ispitivanja dobijali insulin, incidenca teške hipoglikemije je bila 4,4% kod pacijenata na linagliptinu i 4,9% kod pacijenata koji su primali placebo.

Tokom ukupnog perioda posmatranja u ispitivanju ustanovljeni akutni pankreatitis je bio prijavljen kod 0,3% pacijenata na terapiji linagliptinom i kod 0,1% pacijenata koji su primali placebo.

U ispitivanju CARMELINA, bulozni pemfigoid je bio prijavljen kod 0,2% pacijenata na terapiji linagliptinom i ni kod jednog pacijenta koji su primali placebo.

Pedijatrijska populacija

Uopšteno, u kliničkim ispitivanjima kod pedijatrijskih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2, uzrasta od 10 do 17 godina, bezbednosni profil linagliptina bio je sličan onom kod odrasle populacije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Tokom kontrolisanih kliničkih ispitivanja kod zdravih osoba, pojedinačne doze do 600 mg linagliptina (što odgovara 120 puta većim dozama od preporučenih) su se generalno dobro podnosile. Nema iskustva sa dozama većim od 600 mg u humanoj populaciji.

Terapija

U slučaju predoziranja, racionalno je primeniti uobičajene suportivne mere, npr. ukloniti nereserbovan lek iz gastrointestinalnog trakta, uz kliničko praćenje i primenu kliničkih mera po potrebi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu; inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4)

ATC šifra: A10BH05

Mehanizam dejstva

Linagliptin je inhibitor enzima DPP-4 (dipeptidil peptidaza 4, EC 3.4.14.5) enzima koji je uključen u proces inaktivacije inkretinskih hormona GLP-1 (engl. *glucagon-like peptid-1*) i GIP (engl. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). Ovi hormoni se brzo razgrađuju pomoću enzima DPP-4. Oba hormona inkretina su uključena u fiziološku regulaciju homeostaze glukoze. Inkretini se izlučuju na niskom bazalnom nivou preko dana, a nivoi se podižu neposredno posle obroka. GLP-1 i GIP dovode do povećanja biosinteze insulina i njegove sekrecije iz pankreasnih beta-ćelija u prisustvu normalnih i povišenih koncentracija glukoze u krvi. GLP-1 takođe smanjuje sekreciju glukagona iz alfa-ćelija pankreasa, što kao posledicu ima smanjenje oslobađanja glukoze iz jetre. Linagliptin se vezuje veoma efikasno i reverzibilno za DPP-4 i tako dovodi do postepenog povećanja i produženja aktivnosti inkretina. Linagliptin povećava sekreciju insulina zavisnu od glukoze i smanjuje sekreciju glukagona što dovodi do ukupnog poboljšanja homeostaze glukoze. Linagliptin se selektivno vezuje za DPP-4 i pokazuje > 10000 puta veću selektivnost prema aktivnosti DPP-8 ili DPP-9 *in vitro*.

Klinička efikasnost i bezbednost

Osam randomizovanih kontrolisanih ispitivanja faze III, koje su uključile 5239 pacijenata sa dijabetesom tipa 2, od kojih je 3319 bilo na terapiji linagliptinom, sprovedeno je u cilju procene efikasnosti i bezbednosti primene leka. Ova ispitivanja su obuhvatila 929 pacijenata starosti preko 65 godina koji su bili na terapiji linagliptinom. Takođe je na terapiji linagliptinom bilo 1238 pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega i 143 pacijenta sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Linagliptin primenjen jednom dnevno je doveo do klinički značajnog poboljšanja kontrole glikemije, bez klinički značajnih promena telesne mase. Smanjenja vrednost glikoliziranog hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) su bila slična u različitim podgrupama uključujući pol, uzrast, oštećenje funkcije bubrega i indeks telesne mase (engl. *body mass index*, BMI). Veće početne vrednosti HbA_{1c} su bile udružene sa većim smanjenjem vrednosti HbA_{1c}. Postojala je značajna razlika u smanjenju vrednosti HbA_{1c} između pacijenata azijskog porekla (0,8%) i pacijenata bele rase (0,5%) u objedinjenim ispitivanjima.

Linagliptin kao monoterapija kod pacijenata za koje terapije metforminom nije odgovarajuća

Efikasnost i bezbednost primene linagliptina kao monoterapije je bila procenjena u dvostruko slepom, placebom kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 24 nedelje. Terapija linagliptinom jednom dnevno od 5 mg je dovela do značajnog poboljšanja vrednosti HbA_{1c} kod pacijenata (-0,69% promene u odnosu na placebo) u odnosu na početne vrednosti od oko 8%. Linagliptin je takođe doveo do značajnih poboljšanja u pogledu vrednosti glukoze u plazmi natašte (engl. *Fasting plasma glucose*, FPG), i postprandijalne glukoze 2 sata nakon obroka (engl. *Post Prandial Glucose*, PPG) u odnosu na placebo. Zabeležena incidenca hipoglikemije kod pacijenata na terapiji linagliptinom je bila slična kao kod onih na placebo.

Efikasnost i bezbednost primene linagliptina kao monoterapije je takođe bila procenjena kod pacijenata za koje terapija metforminom nije bila odgovarajuća, usled nepodnošljivosti ili postojanja kontraindikacija zbog oštećenja funkcije bubrega, u dvostruko slepom, placebom kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 18 nedelja. Linagliptin je doveo do značajnih poboljšanja u pogledu vrednosti HbA_{1c}, (-0,57% promene u odnosu na placebo), u odnosu na početne vrednosti HbA_{1c} od 8,09%.

Linagliptin je takođe doveo do značajnih poboljšanja u pogledu vrednosti glukoze u plazmi natašte u odnosu na placebo. Zabeležena incidenca hipoglikemije kod pacijenata na terapiji linagliptinom je bila slična kao kod pacijenata koji su primali placebo.

Linagliptin kao dodatak terapiji metforminom

Efikasnost i bezbednost primene linagliptina u kombinaciji sa metforminom je bila procenjena u dvostruko slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 24 nedelje. Linagliptin je doveo do značajnih poboljšanja u pogledu vrednosti HbA_{1c}, (-0,64% u odnosu na placebo), u odnosu na srednju početnu vrednost HbA_{1c} od 8%. Linagliptin je takođe doveo do značajnog poboljšanja u pogledu koncentracija glukoze u plazmi natašte, i postprandijalne glukoze 2 sata nakon obroka u odnosu na placebo. Zabeležena incidenca hipoglikemije kod pacijenata na terapiji linagliptinom je bila slična kao kod onih koji su primali placebo.

Linagliptin kao dodatak kombinovanoj terapiji metforminom i derivatom sulfoniluree

Placebom kontrolisano ispitivanje u trajanju od 24 nedelje je bilo sprovedeno kako bi se procenila efikasnost i bezbednost linagliptina u dozi od 5 mg u odnosu na placebo, kod pacijenata koji nisu bili na zadovoljavajući način lečeni kombinacijom metformina i derivata sulfoniluree. Linagliptin je doveo do značajnih poboljšanja u pogledu vrednosti HbA_{1c} (-0,62% promena u odnosu na placebo), u odnosu na srednju početnu vrednost HbA_{1c} od 8,14%. Linagliptin je takođe doveo do značajnog poboljšanja kod pacijenata u pogledu koncentracije glukoze u plazmi natašte, i postprandijalne glukoze 2 sata nakon obroka u odnosu na placebo.

Linagliptin kao dodatak kombinovanoj terapiji metforminom i empagliflozinom

Kod pacijenata kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola pomoću metformina i empagliflozina (10 mg (n=247) ili 25 mg (n=217)), 24-nedeljna terapija dodatkom linagliptina od 5 mg je dovela do smanjenja prilagođene srednje vrednosti HbA_{1c} u odnosu na početnu vrednost za -0,53% (značajna razlika u odnosu na dodatak placeba -0,32% (95% CI -0,52, -0,13), odnosno -0,58% (značajna razlika u odnosu na dodatak placeba -0,47% (95% CI -0,66; -0,28)). Statistički značajno veći udeo pacijenata sa početnom vrednošću HbA_{1c} ≥ 7,0% i na terapiji linagliptinom od 5 mg je dostigla ciljanu vrednost HbA_{1c} od < 7% u odnosu na placebo.

Linagliptin kao dodatak terapiji insulinom

Efikasnost i bezbednost dodatne terapije linagliptinom od 5 mg monoterapiji insulinom ili kombinovanoj primeni metformina i/ili pioglitazona bila je procenjena tokom dvostruko slepog, placebo kontrolisanog ispitivanja u trajanju od 24 nedelje. Linagliptin je doveo do značajnih poboljšanja u pogledu vrednosti HbA_{1c} (-0,65% u odnosu na placebo) u odnosu na srednju početnu vrednost HbA_{1c} od 8,3%. Linagliptin je takođe doveo do značajnog poboljšanja kod pacijenata u pogledu koncentracija glukoze u plazmi natašte, i veći broj pacijenata je dostigao ciljanu vrednost HbA_{1c} od < 7,0%, u odnosu na placebo. Ovo je postignuto stabilnom dozom insulina (40,1 i.j.). Telesna masa se nije razlikovala značajno među terapijskim grupama. Uticaji na lipide u plazmi su bili zanemarljivi. Zabeležena incidenca hipoglikemije kod pacijenata na terapiji linagliptinom je bila slična onoj na placebo (22,2% linagliptin; 21,2% placebo).

Podaci iz 24-mesečne terapije linagliptinom, kao dodatkom terapiji metforminom, u poređenju sa glimepiridom

U ispitivanju koje je poredilo efikasnost i bezbednost dodavanja linagliptina od 5 mg ili glimepirida (srednja vrednost doze 3 mg) kod pacijenata sa neadekvatnom kontrolom glikemije na monoterapiji metforminom, srednja vrednost smanjenja vrednosti HbA_{1c} je bila -0,16% sa linagliptinom (srednja početna vrednost HbA_{1c} 7,69%) i -0,36% sa glimepiridom (srednja početna vrednost HbA_{1c} 7,69%), a srednja vrednost terapijske razlike iznosila je 0,20% (97,5% CI: 0,09, 0,299). Incidenca hipoglikemije u grupi na linagliptinu (7,5%) je bila značajno manja nego u grupi na glimepiridu (36,1%). Kod pacijenata na terapiji linagliptinom zabeležena je značajna srednja vrednost smanjenja telesne mase u odnosu na početnu, u poređenju sa značajnim povećanjem telesne mase kod pacijenata na glimepiridu (-1,39, u odnosu na +1,29 kg).

Linagliptin kao dodatak terapiji kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, podaci za 12-nedeljnu kontrolnu primenu placeba (stabilna osnovna terapija) i 40-nedeljno produženje kontrolne primene placeba (prilagođena osnovna terapijom)

Efikasnost i bezbednost linagliptina u odnosu na placebo je takođe procenjena kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i teškim oštećenjem funkcije bubrega, tokom dvostruko slepog ispitivanja u trajanju od 12 nedelja, tokom kojih je osnovna antidijabetesna terapija bila stabilna. Većina pacijenata (80,5%) primala je insulin kao osnovnu terapiju, kao monoterapiju ili u kombinaciji sa drugim oralnim antidijabeticima kao što su lekovi iz grupe derivata sulfoniluree, glinid i pioglitazon. Potom je sledio period praćenja terapije u trajanju od 40 nedelja, tokom koga su bila dozvoljena prilagođavanja doze antidijabetika u osnovnoj terapiji.

Linagliptin je doveo do značajnog poboljšanja vrednosti HbA_{1c} (-0,59% promene u odnosu na placebo posle 12 nedelja), u odnosu na srednju početnu vrednost HbA_{1c} od 8,2%. Zabeležena razlika HbA_{1c} u odnosu na placebo je bila -0,72% posle 52 nedelje.

Telesna masa se nije značajno razlikovala između grupa. Zabeležena incidenca hipoglikemije kod pacijenata na terapiji linagliptinom je bila veća u odnosu na placebo, usled povećanja asimptomatskih hipoglikemijskih događaja. Nije bilo razlike između grupa u pogledu teških hipoglikemijskih događaja.

Linagliptin kao dodatak terapiji kod starijih osoba (≥ 70 godina) sa dijabetesom tipa 2

Efikasnost i bezbednost linagliptina kod starijih osoba (≥ 70 godina) sa dijabetesom tipa 2 je bila procenjivana u dvostruko slepom ispitivanju u trajanju od 24 nedelje. Pacijenti su primali metformin i/ili derivat sulfoniluree i/ili insulin kao osnovnu terapiju. Doze osnovnih antidijabetika bile su stabilne tokom prvih 12 nedelja, posle čega su podešavanja terapije bila dozvoljena. Linagliptin je doveo do značajnih poboljšanja vrednosti HbA_{1c} (-0,64% promene u odnosu na placebo posle 24 nedelje), u odnosu na srednju početnu vrednost HbA_{1c} od 7,8%. Linagliptin je takođe doveo do značajnih poboljšanja koncentracije glukoze natašte u odnosu na placebo. Telesna masa se nije značajno razlikovala među terapijskim grupama.

Ispitivanje bezbednosti primene linagliptina po kardiovaskularni sistem i bubrege (CARMELINA)

CARMELINA je bilo randomizovano ispitivanje na 6979 pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i povećanim kardiovaskularnim (KV) rizikom dokazanim na osnovu utvrđenog makrovaskularnog ili oboljenja bubrega u anamnezi koji su bili na terapiji linagliptinom od 5 mg (3494) ili placebo (3485) dodatim standardnoj terapiji koja je imala za cilj lokalno važeće standarde za vrednost HbA_{1c}, KV faktore rizika i oboljenje bubrega. Ispitivana populacija je uključivala 1211 (17,4%) pacijenata ≥ 75 godina i 4348 (62,3%) pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Oko 19% ispitanika je imalo vrednosti eGFR ≥ 45 do < 60 mL/min/1,73 m², 28% ispitanika je imalo eGFR ≥ 30 do < 45 mL/min/1,73 m² i 15% je imalo eGFR < 30 mL/min/1,73 m². Prosečna početna vrednost HbA_{1c} je iznosila 8,0%.

Ispitivanje je bilo dizajnirano tako da pokaže neinferiornost u pogledu primarnog kardiovaskularnog parametra praćenja koji je bio kompozitni i sastojao se od prve pojave ili smrtnog ishoda kardiovaskularnog uzroka ili infarkta miokarda (MI) bez smrtnog ishoda ili moždanog udara (3P-MACE) bez smrtnog ishoda. Bubrežni kompozitni parametar praćenja je bio definisan kao smrt usled bubrežnih uzroka ili produženo oboljenje bubrega završne faze ili produženo smanjenje eGFR od 40% ili više.

Posle medijane perioda praćenja od 2,2 godine, kada je linagliptin dodat uobičajenoj terapiji, nije došlo do povećanja rizika od velikih KV neželjenih događaja ili događaja bubrežnog ishoda. Nije bilo povećanog rizika od hospitalizacije zbog srčane insuficijencije koja je bila dodatni potvrđeni zabeleženi klinički parametar praćenja u odnosu na uobičajenu terapiju bez linagliptina kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 (videti Tabelu 2).

Tabela 2. Kardiovaskularni i bubrežni parametri praćenja prema terapijskoj grupi u ispitivanju CARMELINA

	Linagliptin 5mg		Placebo		Hazard ratio
	Broj ispitanika (%)	Incidenca za 1000 PG*	Broj ispitanika (%)	Incidenca za 1000 PG *	(95% CI)
Broj pacijenata	3494		3485		
Primarni KV kompozitni parametar praćenja (KV smrtni ishod, MI bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundarni bubrežni kompozitni parametar praćenja (smrt zbog bubrežnog uzroka, ESRD, 40% produženo smanjenje eGFR)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Mortalitet zbog svih uzroka	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Smrt KV porekla	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalizacija zbog srčane insuficijencije	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* PG=pacijent godina

** Test neinferiornosti u cilju prikaza da je gornja granica 95% intervala poverenja (CI) za *hazard ratio* manja od 1,3

U analizama za progresiju albuminurije (promena od normoalbuminurije do mikro- ili makroalbuminurije, ili od mikroalbuminurije do makroalbuminurije) procenjeni *hazard ratio* je iznosio 0,86 (95% CI 0,78; 0,95) za linagliptin u odnosu na placebo.

Ispitivanje kardiovaskularne bezbednosti primene linagliptina (engl. Linagliptin cardiovascular safety study, CAROLINA)

CAROLINA je bilo randomizovano ispitivanje na 6033 pacijenta sa dijabetesom tipa 2 u ranoj fazi i povećanim KV rizikom ili postojećim komplikacijama koji su bili na terapiji linagliptinom od 5 mg (3023) ili glimepiridom 1-4 mg (3010) kao dodatak standardnoj terapiji (uključujući osnovnu terapiju metforminom kod 83% pacijenata) koja je imala za cilj postizanje lokalno važećih standarda za vrednosti HbA_{1c} i KV faktore rizika. Srednja starost učesnika ispitivanja je bila 64 godine i uključila je 2030 (34%) pacijenata ≥ 70 godina. Ispitivana populacija je uključila 2089 (35%) pacijenata sa kardiovaskularnom bolešću i 1130 (19%) pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i vrednostima eGFR < 60 mL/min/1,73m² na početku ispitivanja. Srednja vrednost HbA_{1c} na početku studije je iznosila 7,15%.

Ispitivanje je bilo dizajnirano tako da pokaže neinferiornost za primarni kompozitni kardiovaskularni parametar praćenja u odnosu na prvu pojavu ili smrt KV porekla ili infarkta miokarda (IM) bez smrtnog ishoda ili moždanog udara (3P-MACE) bez smrtnog ishoda.

Posle praćenja sa medijanom trajanja od 6,25 godina, linagliptin nije povećao rizik od velikih (glavnih) neželjenih KV događaja (videti tabelu 3) u odnosu na glimepirid. Rezultati su bili konzistentni za pacijente na terapiji metforminom ili bez njega.

Tabela 3. Glavni kardiovaskularni neželjeni događaji (engl. *Major Adverse Cardiovascular Events - MACE*) i mortalitet po terapijskim grupama u ispitivanju CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Hazard ratio (95% CI)
	Broj ispitanika (%)	Incidenca za 1000 PG*	Broj ispitanika (%)	Incidenca za 1000 PG*	
Broj pacijenata	3023		3010		
Primarni KV kompozitni parametar praćenja (KV smrtni ishod, MI bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Mortalitet zbog svih uzroka	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Smrt KV porekla	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitalizacija zbog srčane insuficijencije	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PG=pacijent godina

** Test neinferiornosti u cilju prikaza da je gornja granica 95% intervala poverenja (CI) za odnos rizika manja od 1,3

Tokom ukupnog terapijskog perioda (medijana trajanja terapije je bila 5,9 godina) učestalost pacijenata sa umerenom ili teškom hipoglikemijom je bila 6,5% na terapiji linagliptinom u odnosu na 30,9% na terapiji glimepiridom, teška hipoglikemija se javila kod 0,3% pacijenata na linagliptinu u odnosu na 2,2% na glimepiridu.

Pedijatrijska populacija

Klinička efikasnost i bezbednost empagliflozina u dozi od 10 mg s potencijalnim povećanjem doze do 25 mg ili linagliptina u dozi od 5 mg, uz primenu jedanput dnevno, ispitane su kod dece i adolescenata uzrasta od 10 do 17 godina sa dijabetesom tipa 2 u dvostruko slepom, randomizovanom, placebom kontrolisanom ispitivanju sa paralelnim grupama (DINAMO) u trajanju od 26 nedelja, uz produžetak razdoblja dvostruko slepog aktivnog lečenja radi ispitivanja bezbednosti u trajanju do 52 nedelje.

Na početku ispitivanja, srednja vrednost HbA_{1c} iznosila je 8,03%. Terapija linagliptinom u dozi od 5 mg nije dovela do značajnog poboljšanja vrednosti HbA_{1c}. Razlika u terapiji između linagliptina i placeba s obzirom na prilagođenu srednju vrednost promene vrednosti HbA_{1c} nakon 26 nedelja bila je -0,34 % (95 % CI -0,99, 0,30; p = 0,2935). Prilagođena srednja vrednost promene vrednosti HbA_{1c} od početne bila je 0,33 % kod pacijenata na terapiji linagliptinom i 0,68% kod pacijenata koji su primali placebo (videti odeljak 4.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika linagliptina je ekstenzivno ispitana kod zdravih ispitanika i pacijenata sa dijabetesom tipa 2. Posle oralne primene doze od 5 mg na zdravim dobrovoljcima ili pacijentima, linagliptin se brzo resorbuje, sa najvišim koncentracijama u plazmi (srednja T_{max}) koje se javljaju 1,5 sat nakon doziranja leka.

Koncentracije linagliptina u plazmi opadaju u trofaznom obliku sa dugim terminalnim poluvremenom eliminacije (terminalno poluvreme eliminacije za linagliptin je više od 100 sati), što je u najvećoj meri povezano sa saturabilnim, čvrstim vezivanjem linagliptina za DPP-4 i ovo ne utiče na akumulaciju leka. Efektivno poluvreme eliminacije potrebno za akumulaciju linagliptina, determinisano oralnom primenom višestrukih doza od 5 mg linagliptina, je oko 12 sati. Posle doziranja od 5 mg linagliptina jednom dnevno, koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže se postižu posle treće doze. PIK

linagliptina se povećava za oko 33% posle primene doza od 5 mg u stanju dinamičke ravnoteže, u poređenju sa prvom dozom. Intra- i inter-individualni koeficijenti varijacije za PIK linagliptina su mali (12,6%, odnosno 28,5%). Zbog vezivanja linagliptina za DPP-4, zavisnog od koncentracije, farmakokinetika linagliptina zasnovana na ukupnoj izloženosti nije linearna; ukupni PIK u plazmi linagliptina se povećava na manje dozno-proporcionalan način, dok se PIK nevezanog leka povećava na grubo dozno-proporcionalan način. Farmakokinetika linagliptina je bila generalno slična kod zdravih ispitanika i kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2.

Resorpcija

Apsolutna bioraspoloživost linagliptina je oko 30%. Istovremena primena obroka sa puno masti i linagliptina je dovela do produženja vremena do postizanja C_{max} za 2 sata i smanjila C_{max} za 15%, ali nije primećen uticaj na PIK_{0-72h} . Ne očekuje se klinički relevantan uticaj promena C_{max} i T_{max} ; prema tome linagliptin može biti primenjen nezavisno od obroka.

Distribucija

Kao rezultat vezivanja za tkiva, prosečan prividni volumen distribucije pri stanju ravnoteže nakon primene pojedinačne intravenske doze od 5 mg linagliptina kod zdravih ispitanika je oko 1110 litara, što ukazuje da se linagliptin ekstenzivno distribuira u tkivima. Vezivanje linagliptina za proteine plazme je zavisno od koncentracije, i smanjuje se od oko 99% za 1 nanomol/L do 75-89% za ≥ 30 nanomol/L, što oslikava zasićenost vezivanja za DPP-4, sa povećanjem koncentracije linagliptina. Pri visokim koncentracijama, kada je DPP-4 potpuno zasićen, 70-80% linagliptina je vezano za druge proteine plazme osim DPP-4, dok je 30-20% u nevezanom obliku u plazmi.

Biotransformacija

Nakon primene oralne doze od 10 mg [^{14}C] linagliptina, oko 5% radioaktivnog leka je bilo izlučeno putem urina. Metabolizam ima podređenu ulogu u procesu eliminacije linagliptina. Jedan glavni metabolit sa relativnom izloženosti od 13,3% linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže, koji je bio detektovan nije bio farmakološki aktivan i tako nije učestvovao u inhibitornoj aktivnosti na DPP-4 u plazmi.

Eliminacija

Po primeni oralne doze [^{14}C] linagliptina kod zdravih ispitanika, oko 85% primenjenog radio-obeležanog leka, je bilo izlučeno putem fecesa (80%) ili urina (5%) tokom 4 dana od doziranja. Bubrežni klirens pri stanju dinamičke ravnoteže je bio oko 70 mL/min.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Otvoreno ispitivanje, sa višekratnim dozama, je bila sprovedeno u cilju procene farmakokinetike linagliptina (doza od 5 mg) kod pacijenata sa različitim stepenima hronične bubrežne insuficijencije u odnosu na normalne zdrave kontrolne ispitanike. U ispitivanje su bili uključeni pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom klasifikovanom na osnovu klirensa kreatinina kao: blaga (50 do < 80 mL/min), umerena (30 do < 50 mL/min), i teška (< 30 mL/min), kao i pacijenti u završnoj fazi oboljenja bubrega (engl. *end stage renal disease*, ESRD) na hemodijalizi. Dodatno, pacijenti sa dijabetes melitusom tipa 2 (T2DM) i teškim oštećenjem funkcije bubrega (< 30 mL/min) su bili upoređivani sa T2DM pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega. Klirens kreatinina je bio meren preko 24-časovnog urinarnog klirensa kreatinina ili procenjivan prema serumskom kreatininu na osnovu *Cockcroft-Gault* formule: $CrCl = (140 - \text{uzrast}) \times \text{telesna masa} / 72 \times \text{serumski kreatinin}$ [$\times 0,85$ za ženski pol], gde je uzrast naveden u godinama, telesna masa u kg, i serumski kreatinin u mg/dL. U stanju dinamičke ravnoteže, izloženost linagliptinu kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega je bila uporediva sa onom kod zdravih ispitanika. Kod umerenog oštećenja funkcije bubrega, umereno povećanje izloženosti od oko 1,7 puta je zabeleženo u poređenju sa kontrolnom grupom. Izloženost kod T2DM pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega je bila povećana za oko 1,4 puta u poređenju sa T2DM pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega. Predviđeni PIK za linagliptin kod pacijenata sa ESRD ukazuje na izloženost koja se može uporediti sa onom kod

pacijenata sa umerenom ili teškom bubrežnom insuficijencijom. Dodatno, ne očekuje se eliminacija linagliptina u terapijski značajnom stepenu putem hemodijalize ili peritonealne dijalize. Prema tome, nije neophodno podešavanje doze linagliptina kod pacijenata sa bilo kojim stepenom insuficijencije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata koji nemaju dijabetes, sa blagom do umerenom i teškom insuficijencijom jetre (prema *Child-Pugh* klasifikaciji), srednja vrednost PIK i C_{max} linagliptina bila je slična u odnosu na zdrave ispitanike koji su bili uporedna kontrola po primeni višestrukih doza od 5 mg linagliptina. Nije potrebno podešavanje doze linagliptina kod pacijenata sa dijabetesom i blagom, umerenom ili teškom insuficijencijom funkcije jetre.

Indeks telesne mase (engl. Body Mass Index, BMI)

Nije potrebno prilagođavanje doze u odnosu na vrednosti BMI. Indeks telesne mase nema klinički značajan uticaj na farmakokinetiku linagliptina na osnovu populacione farmakokinetičke analize podataka faze I i faze II kliničkih ispitivanja. Klinička ispitivanja pre registracije leka su sprovedena na pacijentima sa BMI vrednostima do 40 kg/m².

Pol

Nije potrebno prilagođavanje doze u odnosu na pol. Pol nema klinički relevantan uticaj na farmakokinetiku linagliptina na osnovu populacione farmakokinetičke analize podataka faze I i faze II kliničkih ispitivanja.

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze u odnosu na pacijente starosti do 80 godina, jer starosna dob nije imala klinički značajan uticaj na farmakokinetiku linagliptina na osnovu populacione farmakokinetičke analize podataka faze I i faze II kliničkih ispitivanja. Stariji ispitanici (65 do 80 godina, najstariji pacijent je imao 78 godina) su imali uporedive koncentracije linagliptina u plazmi u odnosu na mlađe ispitanike.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskom ispitivanju faze II se ispitivala farmakokinetika i farmakodinamika u dozi od 1 mg i 5 mg linagliptina kod dece i adolescenata uzrasta ≥ 10 do <18 godina sa dijabetes melitusom tipa 2. Zabeleženi farmakokinetički i farmakodinamički odgovori su bili u skladu sa onim kod odraslih ispitanika. Linagliptin u dozi od 5 mg je pokazao superiornost u odnosu na 1 mg prema inhibiciji DPP-4 neposredno pred uzimanje doze leka (72% prema 32%, $p=0,0050$) i numerički veće smanjenje u pogledu na prilagođenu srednju vrednost promene u odnosu na početne vrednosti HbA_{1c} (-0,63% prema -0,48%, bez značajne razlike). Zbog ograničenih podataka, rezultate treba tumačiti sa oprezom.

U pedijatrijskom ispitivanju faze III se ispitivala farmakokinetika i farmakodinamika (promena vrednosti HbA_{1c} od početne vrednosti) 5 mg linagliptina kod dece i adolescenata uzrasta od 10 do 17 godina sa dijabetes melitusom tipa 2. Zabeleženi odnos izloženosti i odgovora kod pedijatrijskih pacijenata uglavnom je bio uporediv s onim kod odraslih, ali uz manji procenjeni uticaj leka kod dece. Oralna primena linagliptina rezultirala je izloženošću koja je bila unutar raspona zabeleženog kod odraslih pacijenata. Zabeležene srednje geometrijske vrednosti najniže koncentracije i geometrijske srednje vrednosti koncentracija 1,5 sati nakon primene (što predstavlja koncentraciju oko t_{max}) u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 4,30 nanomol/L odnosno 12,6 nanomol/L. Za iste parametre odgovarajuće koncentracije u plazmi odraslih pacijenata iznosile su 6,04 nanomol/L i 15,1 nanomol/L.

Rasa

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu rase. Rasa nema primetan uticaj na koncentracije linagliptina u plazmi na osnovu kompozitne analize dostupnih farmakokinetičkih podataka, uključujući pacijente bele, latino-američke, afričke i azijske rase. Dodatno, u posebnim ispitivanjima faze I

pokazalo se da linagliptin kod zdravih ispitanika japanskog, kineskog i belog porekla ima slične farmakokinetičke karakteristike.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Jetra, bubrezi i gastrointestinalni trakt su primarni ciljni organi ispitivanja toksičnosti na miševima i pacovima pri primeni ponovljenih doza linagliptina koje su dovele do izloženosti više od 300 puta veće nego kod ljudi. Kod pacova, uticaji na reproduktivne organe, štitastu žlezdu i limfne organe su zabeleženi pri izloženosti više od 1500 puta većoj nego kod ljudi. Jake pseudo-alergijske reakcije su zabeležene kod pasa pri primeni srednjih doza, sa sekundarnim uticajima izazivanja KV promena koje su se smatrale specifičnim za pse. Jetra, bubrezi, želudac, reproduktivni organi, timus, slezina i limfni čvorovi su bili ciljni organi ispitivanja toksičnosti kod *Cynomolgus* (makaki) majmuna pri izloženosti više od 450 puta većoj nego kod ljudi. Pri izloženosti većoj od 100 puta nego kod ljudi, glavni nalaz kod ovih majmuna je bio iritacija želuca.

Linagliptin i njegov glavni metabolit nisu pokazali genotoksični potencijal.

Dvogodišnja ispitivanja karcinogenosti oralne doze na pacovima i miševima muškog pola nisu pružila dokaze o karcinogenom potencijalu. Značajno veća incidenca malignih limfoma kod ženki miševa pri primeni najvećih doza (> 200 puta većih od humanih) se ne smatra značajnom za ljude (objašnjenje: ne odnosi se na terapijsku primenu zbog visoko varijabilne osnovne incidence). Na osnovu ovih ispitivanja ne postoji zabrinutost za postojanje kancerogenog efekta kod ljudi.

NOAEL za ispitivanje uticaja na plodnost, rani embrionalni razvoj i teratogenost kod pacova je bio > 900 puta veći od izloženosti kod ljudi. NOAEL za maternalnu, embrio-fetalnu i toksičnost na potomstvo kod pacova je bio 49 puta veći od onog kod ljudi. Nisu zabeleženi teratogeni uticaji kod kunića pri izloženosti > 1000 puta većim od one kod ljudi. NOAEL koji je bio 78 puta veći od onog kod ljudi je izveden za embrio-fetalnu toksičnost kod kunića, a 2,1 puta veći za maternalnu toksičnost od one kod ljudi. Prema tome, ne smatra se verovatnim da linagliptin utiče na proces reprodukcije u humanoj populaciji pri terapijskim dozama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Celuloza, mikrokristalna

Hipromeloza

Krospovidon tip A

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete:

Opadry® pink 03F240063 (hipromeloza 2910, talk, titan-dioksid (E171), makrogol 3350, gvožđe-oksidi, crveni (E172))

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je oPA-Alu-PVC/Alu blister koji sadrži 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000461188 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 16.12.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2024.