

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Linagliptin STADA 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg linagliptiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

Harmahtavanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti (mitat 8 mm x 5 mm).

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Linagliptin Stada on tarkoitettu tyypin 2 diabetesta sairastaville aikuispotilaille ruokavalion ja liikunnan ohella parantamaan glukoositasapainoa:

- monoterapiana kun metformiini ei sietokyvyttömyyden takia ole sopiva vaihtoehto tai kun sen käyttö on munuaisten vajaatoiminnan takia vasta-aiheista
- yhdistelmähoitona yhdistettynä muihin diabeteksen hoitoon tarkoitettuihin lääkevalmisteisiin, insuliini mukaan lukien, kun näillä ei saavuteta riittävää glukoositasapainoa (saatavilla olevaa tietoa eri yhdistelmistä on kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Linagliptiinin annos on 5 mg kerran vuorokaudessa. Kun linagliptiini lisätään metformiinihoitoon, metformiiniannos pidetään samana ja linagliptiini otetaan yhtäaikaista.

Kun linagliptiinia käytetään sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, sulfonyyliurean tai insuliinin pienempää annosta voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

##### Erityisryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden linagliptiiniannosta ei tarvitse muuttaa.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Farmakokineettiset tutkimukset viittaavat siihen, että maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, mutta kliinistä kokemusta tällaisista potilaista ei ole.

##### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella.

##### *Pediatriset potilaat*

Linagliptiinin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Tabletit voidaan ottaa aterian kanssa tai ilman mihin aikaan vuorokaudesta tahansa. Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, hänen pitää ottaa se heti muistaessaan. Kaksinkertaista annosta ei saa ottaa saman vuorokauden aikana.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Yleistä

Linagliptiinia ei pidä käyttää tyyppin 1 diabetesta tai diabeettista ketoasidoosia sairastavien potilaiden hoitoon.

#### Hypoglykemia

Yksinään käytetyn linagliptiinin on todettu aiheuttavan lumelääkkeeseen verrattavissa olevan määrän hypoglykemia-tapauksia.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa linagliptiinia käytettiin yhdistelmä-lääkkeenä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden ei tiedetä aiheuttavan hypoglykemiaa (metformiini), linagliptiiniin liittyviä hypoglykemia-tapauksia raportoitiin esiintyneen saman verran kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Kun linagliptiini lisättiin sulfonyyliureaan (metformiinin kanssa), hypoglykemia-tapauksia ilmeni enemmän kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Sulfonyyliureoiden ja insuliinin tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa. Siksi on syytä olla varovainen, kun linagliptiinia käytetään yhdessä sulfonyyliurean ja/tai insuliinin kanssa. Sulfonyyliurea- tai insuliiniannoksen pienentämistä voidaan harkita (ks. kohta 4.2).

#### Akuutti haimatulehdus

DPP-4:n estäjien käyttöön on liittynyt akuutin haimatulehduksen kehittymisen riski. Linagliptiinia käyttävillä potilailla on havaittu akuuttia haimatulehdusta. Sydän- ja verisuoni- sekä munuaisturvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa (CARMELINA-tutkimus), jossa mediaani havainnointijakso oli 2,2 vuotta, todennettua akuuttia haimatulehdusta raportoitiin 0,3 %:lla linagliptiinia saaneista potilaista ja 0,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Potilaille pitää kertoa akuutin haimatulehduksen tyypillisistä oireista. Jos haimatulehdusta epäillään, Linagliptin Stada -valmisteen käyttö pitää lopettaa ja jos haimatulehdus diagnosoidaan, Linagliptin Stada -hoitoa ei saa aloittaa uudelleen. Varovaisuutta pitää noudattaa, jos potilaalla on aikaisemmin ollut haimatulehdus.

#### Rakkulainen pemfigoidi

Linagliptiinia käyttävillä potilailla on havaittu rakkulaista pemfigoidia. CARMELINA-tutkimuksessa rakkulaista pemfigoidia raportoitiin 0,2 %:lla linagliptiinihoitoa saaneista potilaista, mutta ei yhdelläkään lumelääkehoitoa saaneista potilaista. Jos epäillään rakkulaista pemfigoidia, Linagliptin Stada -hoito on lopetettava.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### In vitro -arvio yhteisvaikutuksista

Linagliptiini on CYP-isoentsyymi CYP3A4:n heikko kilpaileva ja heikko tai kohtalaisen voimakas estäjä, mutta se ei estä muita CYP-isoentsyymejä. Se ei ole CYP-isoentsyymien induktori.

Linagliptiini on P-glykoproteiinin substraatti, ja se estää heikosti digoksiinin

P-glykoproteiinvälitteistä kuljetusta. Näiden tulosten ja yhteisvaikutuksia arvioineiden

*in vivo* -tutkimusten perusteella on epätodennäköistä, että linagliptiini aiheuttaa yhteisvaikutuksia muiden P-glykoproteiinin substraattien kanssa.

### In vivo -arvio yhteisvaikutuksista

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset linagliptiiniin

Alla esitetyt kliiniset tutkimustiedot viittaavat siihen, että kliinisesti merkityksellisten yhteisvaikutusten riski samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden kanssa on pieni.

*Rifampisiini:* Linagliptiinin 5 mg:n annos yhdessä rifampisiinin (voimakas P-glykoproteiinin ja CYP3A4:n indusoiija) kanssa toistuvaisannoksina pienensi linagliptiinin vakaan tilan AUC-arvoa 39,6 % ja  $C_{max}$ -arvoa 43,8 %, ja pienensi noin 30 % DPP-4:n estoa linagliptiinin pitoisuuden ollessa alimmillaan. Siksi linagliptiinin täyttä tehoa ei ehkä saavuteta annettaessa sitä yhdessä voimakkaiden P-glykoproteiinin induktorien kanssa, erityisesti jos niitä annetaan pitkään. Samanaikaista antoa muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin ja CYP3A4:n induktorien, kuten karbamatsepiinin, fenobarbitaalin tai fenytoiinin, kanssa ei ole tutkittu.

*Ritonaviiri:* Kun 5 mg:n kerta-annos linagliptiinia annettiin yhdessä useiden 200 mg:n ritonaviiriannosten (voimakas P-glykoproteiinin ja CYP3A4:n estäjä) kanssa suun kautta, suureni linagliptiinin AUC-arvo noin kaksinkertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvo noin kolminkertaiseksi. Sitoutumattomat pitoisuudet, jotka ovat yleensä vähemmän kuin 1 % linagliptiinin terapeuttisesta annoksesta, suurenevät 4–5-kertaiseksi yhtäaikaisen ritonaviiriannoksen jälkeen. Plasman vakaan tilan linagliptiinipitoisuuksien simuloinnit ritonaviiriin kanssa ja ilman sitä osoittivat, että pitoisuuden kasvuun ei liity kumuloitumisen lisääntymistä. Näiden linagliptiinin farmakokinetiikassa tapahtuvien muutosten ei katsottu olevan kliinisesti merkittäviä. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei siten ole odotettavissa muiden P-glykoproteiinin/CYP3A4:n estäjien kanssa.

*Metformiini:* Metformiini ei muuttanut kliinisesti merkittävästi linagliptiinin farmakokinetiikkaa terveiden tutkimushenkilöiden elimistössä, kun sitä annettiin 850 mg kolmesti vuorokaudessa yhdessä kerran vuorokaudessa annetun 10 mg:n linagliptiiniannoksen kanssa.

*Sulfonyyliureat:* 5 mg:n linagliptiiniannoksen vakaan tilan farmakokinetiikka ei muuttunut, kun samanaikaisesti annettiin yksi 1,75 mg:n annos glibenklamidia (glyburidia).

#### Linagliptiiniin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Kuten alla esitetään, kliinisissä tutkimuksissa linagliptiinilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta metformiinin, glibenklamidin, simvastatiinin, varfariinin, digoksiinin eikä oraalisten ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan. Tämä osoittaa *in vivo*, että linagliptiinin yhteisvaikutukset CYP3A4:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, P-glykoproteiinin ja orgaanisten kationien kuljettajan (organic cationic transporter, OCT) substraattien kanssa ovat epätodennäköisiä.

*Metformiini:* Linagliptiini ei muuttanut merkittävästi metformiinin (OCT:n substraatin) farmakokinetiikkaa terveiden tutkimushenkilöiden elimistössä, kun sitä annettiin 10 mg:n toistuvina päivittäisinä annoksina yhdessä 850 mg:n metformiiniannoksen kanssa. Linagliptiini ei siten estä OCT-välitteistä kuljetusta.

*Sulfonyyliureat:* Kun toistuvia 5 mg:n annoksia linagliptiinia ja 1,75 mg:n kerta-annos glibenklamidia (glyburidia) annettiin samanaikaisesti suun kautta, glibenklamidin AUC-arvo ja  $C_{max}$ -arvo pienenevät 14 %, mikä ei ole kliinisesti merkittävää. Glibenklamidin metaboloitumisesta vastaa ensisijaisesti CYP2C9, joten nämä tulokset tukevat johtopäätöstä, että linagliptiini ei ole CYP2C9:n estäjä. Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ei siksi ole odotettavissa muiden sulfonyyliureoiden (esim. glipitsidin, tolbutamidin ja glimepiridin) kanssa, jotka, kuten glibenklamidi, eliminoituvat ensisijaisesti CYP2C9:n välityksellä.

*Digoksiini:* Linagliptiinilla ei ollut vaikutusta digoksiinin farmakokinetiikkaan terveiden tutkimushenkilöiden elimistössä, kun sitä annettiin 5 mg päivittäin toistuvina annoksina yhdessä toistuvien 0,25 mg:n digoksiiniannosten kanssa. Linagliptiini ei siten estä P-glykoproteiinvälitteistä kuljetusta *in vivo*.

*Varfariini:* Toistuvat päivittäiset 5 mg:n linagliptiiniannokset eivät muuttaneet S(-) tai R(+) varfariinin, CYP2C9:n substraatin, kerta-annoksen farmakokinetiikkaa.

*Simvastatiini:* Toistuvat päivittäiset linagliptiiniannokset vaikuttivat vain hyvin vähän simvastatiinin, herkän CYP3A4-substraatin, vakaan tilan farmakokinetiikkaan terveissä tutkimushenkilöissä. Kun linagliptiinia annettiin 10 mg eli enemmän kuin hoitoannos yhdessä 40 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa päivittäin kuuden vuorokauden ajan, plasman simvastatiinipitoisuuden AUC-arvo suureni 34 % ja C<sub>max</sub>-arvo 10 %.

*Oraaliset ehkäisyvalmisteet:* Samanaikaisesti annettu 5 mg:n linagliptiiniannos ei muuttanut levonorgestrelin eikä etinyliestradiolin vakaan tilan farmakokinetiikkaa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Linagliptiinin käyttöä raskaana olevien naisten hoitoon ei ole tutkittu. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi linagliptiinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

##### Imetys

Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet linagliptiinin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko linagliptiinihoito sen perusteella, mitkä ovat rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Linagliptiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Linagliptiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on kuitenkin varoitettava hypoglykemian riskistä erityisesti, kun hoitoon on yhdistetty sulfonyyliurea ja/tai insuliini.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lumelääkekontrolloitujen tutkimusten yhdistetyssä analyysissä haittatapahtumia ilmeni lumelääkettä käyttäneillä potilailla saman verran kuin linagliptiinin 5 mg:n annosta käyttäneillä potilailla (63,4 % vs. 59,1 %).

Lumelääkettä käyttäneet potilaat keskeyttivät hoidon haittatapahtumien vuoksi useammin kuin linagliptiinin 5 mg:n annosta käyttäneet potilaat (4,3 % vs. 3,4 %).

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli hypoglykemia, jota havaittiin käytettäessä kolmen lääkkeen yhdistelmää linagliptiinia, metformiinia ja sulfonyyliureaa 14,8 % vs. 7,6 % lumelääkeryhmä.

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa 4,9 % linagliptiinia saaneista potilaista koki haittavaikutuksena hypoglykemiaa. Näistä tapauksista 4,0 % oli lieviä ja 0,9 % oli kohtalaisia ja 0,1 % oli luokiteltu voimakkuusasteeltaan vakaviksi. Haimatulehdusta raportoitiin esiintyneen useammin potilailla, jotka satunnaistettiin saamaan linagliptiinia (seitsemällä 6 580 linagliptiinia saaneesta potilaasta vs. kahdella 4 383 lumelääkettä saaneesta potilaasta).

##### Haittavaikutustaulukko

Taustahoidon aiheuttamien haittavaikutusten (esim. hypoglykemioiden) vuoksi haittavaikutukset analysoitiin hoitotavan mukaisesti (monoterapia, yhdistettynä metformiiniin, yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan, sekä yhdistettynä insuliiniin).

Lumelääkekontrolloituihin tutkimuksiin sisältyi tutkimuksia, joissa linagliptiinia annettiin

- lyhytkestoisena monoterapiana enintään neljän viikon ajan
- ≥ 12 viikon pituisena monoterapiana
- yhdistettynä metformiiniin
- yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan
- yhdistettynä metformiiniin ja empagliflotsiiniin
- yhdistettynä insuliiniin joko yhdessä metformiinin kanssa tai ilman.

Elinjärjestelmäluokituksen ja MedDRA-suositusten mukaisia termejä käyttäen luokitellut haittavaikutukset on raportoitu seuraavassa taulukossa (ks. taulukko 1) potilaista, jotka saivat 5 mg linagliptiinia kaksoissokkotutkimuksissa monoterapiana tai lisälääkkeenä.

Haittavaikutukset on lueteltu absoluuttisen esiintymistiheyden mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1 Linagliptiinia 5 mg vuorokaudessa monoterapiana tai lisälääkkeenä käyttäneillä potilailla ilmoitetut haittavaikutukset kliinisessä tutkimuksessa ja valmisteen tultua kliiniseen käyttöön

<b>Elinjärjestelmäluokitus</b>	<b>Haittavaikutuksen yleisyys</b>
Haittavaikutus	
<b>Infektiot</b>	
Nenänielun tulehdus	melko harvinainen
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Yliherkkyys (esim. keuhkoputkien hyperreaktiivisuus)	melko harvinainen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Hypoglykemia <sup>1</sup>	hyvin yleinen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yskä	melko harvinainen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Haimatulehdus	harvinainen #
Ummetus <sup>2</sup>	melko harvinainen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Angioedeema *	harvinainen
Urtikaria *	harvinainen
Ihottuma *	melko harvinainen
Rakkulainen pemfigoidi	harvinainen #
<b>Tutkimukset</b>	
Kohonnut amylaasipitoisuus	melko harvinainen
Kohonnut lipaasipitoisuus **	yleinen

\* Kliinisessä käytössä saadut kokemukset

\*\* Kliinisissä tutkimuksissa havaittu lipaasin kohoaminen > 3x normaalialueen yläraja

- # Linagliptiinin sydän- ja verisuoni- sekä munuaisturvallisuuden tutkimuksesta (CARMELINA) saadut tiedot, katso myös tiedot jäljempänä
- 1 Haittavaikutusta todettiin yhteiskäytössä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa
- 2 Haittavaikutusta todettiin yhteiskäytössä insuliinin kanssa

### Tutkimus linagliptiinin sydän- ja verisuoni- sekä munuaisturvallisuudesta (CARMELINA)

CARMELINA-tutkimuksessa arvioitiin linagliptiinin sydän- ja verisuoni- sekä munuaisturvallisuutta verrattuna lumelääkkeeseen potilailla, joilla oli tyyppin 2 diabetes sekä suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski, joka oli todettu jonkin varmistetun suurten verisuonten sairauden tai munuaissairauden perusteella (ks. kohta 5.1). Tutkimuksessa oli mukana 3 494 potilasta, jotka saivat linagliptiinia (5 mg) ja 3 485 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Molempia hoitoja käytettiin lisänä HbA<sub>1c</sub>- ja sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöiden standardihoidossa, joka oli alueellisten hoitovaatimusten mukainen. Haittatapahtumia ja vakavia haittatapahtumia ilmeni linagliptiinia saaneilla potilailla yhtä paljon kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Tästä tutkimuksesta saadut turvallisuustiedot vastasivat linagliptiinin aiempaa tunnettua turvallisuusprofiilia.

Hoidettujen potilaiden ryhmässä raportoitiin vaikeita hypoglykemia- tapauksia (jotka vaativat hoitoa) 3,0 %:lla linagliptiinia saaneista potilaista ja 3,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Sulfonyyliureaa lähtötilanteessa käyttäneiden potilaiden ryhmässä vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus oli 2,0 % linagliptiinia saaneilla potilailla ja 1,7 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Insuliinia lähtötilanteessa käyttäneiden potilaiden ryhmässä vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus oli 4,4 % linagliptiinia saaneilla potilailla ja 4,9 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

Tutkimuksen koko havainnointijaksolla raportoitiin todennettu akuutti haimatulehdus 0,3 %:lla linagliptiinia saaneista potilaista ja 0,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

CARMELINA-tutkimuksessa raportoitiin rakkulaista pemfigoidia 0,2 %:lla linagliptiinia saaneista potilaista, mutta ei yhdelläkään lumelääkettä saaneista potilaista.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui terveitä tutkimushenkilöitä, linagliptiini siedettiin yleensä hyvin jopa 600 mg:n kerta-annoksina (120-kertainen annos suositeltuun annokseen verrattuna). Yli 600 mg:n annoksista ihmisille ei ole kokemusta.

### Hoito

Yliannostustapauksissa on perusteltua aloittaa tavanomaiset tukitoimenpiteet, esimerkiksi poistaa imeytymätön lääkeaine ruoansulatuskanavasta, tarkkailla potilaan tilaa ja käynnistää hoitotoimenpiteet tarpeen vaatiessa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) estäjät, ATC-koodi: A10BH05

### Vaikutusmekanismi

Linagliptiini on DPP-4-entsyymiin (dipeptidyylipeptidaasi 4, EC 3.4.14.5) estäjä. DPP-4 osallistuu inkretiinihormonien GLP-1 (glukagonin kaltainen peptidi-1) ja GIP (glukoosista riippuvainen insulinoerooppinen polypeptidi) aktiivisuuden estoon. DPP-4-entsyymi hajottaa nämä hormonit nopeasti. Molemmat inkretiinihormonit osallistuvat glukoositasapainon fysiologiseen säätelyyn. Inkretiinihormoneja vapautuu matalan perustason verran koko vuorokauden ajan, ja pitoisuudet suurenevät heti aterioiden jälkeen. GLP-1 ja GIP lisäävät insuliinin tuotantoa ja vapautumista haiman beetasoluista, kun veren glukoosipitoisuus on normaali tai suurentunut. Lisäksi GLP-1 vähentää glukagonin vapautumista haiman alfasoluista, mikä pienentää maksan glukoosintuotantoa. Linagliptiini sitoutuu erittäin tehokkaasti ja palautuvasti DPP-4:ään, ja siksi se suurentaa ja pidentää aktiivisen inkretiinin pitoisuutta. Linagliptiini lisää insuliinin vapautumista ja pienentää glukagonipitoisuutta glukoosista riippuvaisesti ja parantaa siten glukoositasapainoa. Linagliptiini sitoutuu selektiivisesti DPP-4:ään, ja selektiivisyys on > 10 000-kertainen verrattuna DPP-8:n tai DPP-9:n aktiivisuuteen *in vitro*.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdeksassa faasin III satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui 5 239 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta. Heistä 3 319 käytti linagliptiinia. Tutkimuksiin osallistui 929 linagliptiinia käyttävää potilasta, jotka olivat iältään 65-vuotiaita tai sitä vanhempia. Tutkimuksissa oli mukana myös 1 238 potilasta, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, ja 143 potilasta, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Linagliptiini kerran vuorokaudessa sai aikaan kliinisesti merkityksellisiä parannuksia glukoositasapainossa ilman kliinisesti merkittävää painon muutosta. Glykosyloituneen hemoglobiinin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) aleneminen oli samanlaista eri alaryhmissä, mukaan lukien sukupuoli, ikä, munuaisten vajaatoiminta ja painoindeksi (BMI). Suurempaan HbA<sub>1c</sub>-arvoon tutkimuksen alussa liittyi suurempi HbA<sub>1c</sub>-arvon pieneneminen. Yhdistetyissä tutkimuksissa HbA<sub>1c</sub>-arvon pienenemisessä oli merkitsevä ero aasialaisten (0,8 %) ja valkoihoisten potilaiden (0,5 %) välillä.

#### *Linagliptiini monoterapiana potilaille, joille metformiini ei sovi*

Linagliptiini-monoterapian tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Kerran vuorokaudessa otettu 5 mg:n linagliptiiniannos paransi merkitsevästi HbA<sub>1c</sub>-arvoja (-0,69 %:n muutos lumelääkkeeseen verrattuna) potilailla, joiden lähtötason HbA<sub>1c</sub>-arvo oli noin 8 %. Linagliptiini paransi merkitsevästi myös plasman paastoglukoosiarvoja (FPG) ja kahden tunnin kuluttua mitattua aterian jälkeistä glukoosiarvoa (PPG) lumelääkkeeseen verrattuna. Hypoglykemiaa esiintyi linagliptiinia saaneilla potilailla samassa määrin kuin lumelääkettä saaneilla.

Linagliptiini-monoterapian tehoa ja turvallisuutta arvioitiin myös 18 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa sellaisille potilaille, jotka eivät siedä metformiinia tai metformiini on vasta-aiheinen munuaisten vajaatoiminnan vuoksi. Linagliptiini paransi merkitsevästi HbA<sub>1c</sub>-arvoa (-0,57 %:n muutos lumelääkkeeseen verrattuna) 8,09 %:n lähtötason HbA<sub>1c</sub>-keskiarvosta. Linagliptiini paransi merkitsevästi myös plasman paastoglukoosiarvoja (FPG) lumelääkkeeseen verrattuna. Hypoglykemiaa esiintyi linagliptiinia saaneilla potilailla samassa määrin kuin lumelääkettä saaneilla.

#### *Linagliptiini yhdistettynä metformiiniin*

Linagliptiinin tehoa ja turvallisuutta metformiiniin yhdistettynä arvioitiin 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Linagliptiini paransi merkitsevästi HbA<sub>1c</sub>-arvoa (-0,64 %:n muutos lumelääkkeeseen verrattuna) 8 %:n lähtötason HbA<sub>1c</sub>-keskiarvosta. Linagliptiini paransi merkitsevästi myös plasman paastoglukoosiarvoja (FPG) ja kahden tunnin kuluttua mitattuja aterian jälkeisiä glukoosiarvoja (PPG) lumelääkkeeseen verrattuna. Hypoglykemiaa esiintyi linagliptiinia saaneilla potilailla samassa määrin kuin lumelääkettä saaneilla.

#### *Linagliptiini yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan*

Linagliptiiniin 5 mg:n annoksen tehoa ja turvallisuutta lumelääkkeeseen verrattuna arvioitiin 24 viikkoa kestäneessä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, joiden glukoositasapainoa ei saatu riittävän hyväksi metformiinin ja sulfonyyliurean yhdistelmähoidolla. Linagliptiini paransi merkitsevästi HbA<sub>1c</sub>-arvoa (-0,62 %:n muutos lumelääkkeeseen verrattuna) 8,14 %:n lähtötason HbA<sub>1c</sub>-keskiarvosta. Linagliptiini paransi myös merkitsevästi potilaiden plasman paastoglukoosiarvoja (FPG) ja kahden tunnin kuluttua mitattuja aterian jälkeisiä glukoosiarvoja (PPG) lumelääkkeeseen verrattuna.

#### *Linagliptiini yhdistettynä metformiinin ja empagliflotsiinin yhdistelmähoitoon*

Potilailla, joilla hoitotasapaino oli riittämätön metformiinilla ja empagliflotsiinilla ((10 mg (n = 247) tai 25 mg (n = 217)), linagliptiini 5 mg hoidon lisänä 24 viikon ajan laski lähtötilan HbA<sub>1c</sub>-arvon korjattuja keskiarvoja -0,53 % (merkitsevä ero lumelääkkeeseen hoidon lisänä -0,32 % (95 %:n luottamusväli -0,52, -0,13) ja -0,58 % (merkitsevä ero lumelääkkeeseen hoidon lisänä -0,47 % (95 %:n luottamusväli -0,66; -0,28)). Lumehoitoon nähden tilastollisesti merkitsevästi suurempi osa potilaista, joilla HbA<sub>1c</sub>-arvo lähtötilanteessa oli  $\geq 7,0$  % ja jotka saivat 5 mg linagliptiinia, saavutti HbA<sub>1c</sub>-tavoitearvon < 7 %.

#### *Linagliptiini yhdistettynä insuliiniin*

Linagliptiiniin 5 mg:n annoksen tehoa ja turvallisuutta insuliinihoidon lisänä yksinään tai yhdessä metformiinin ja/tai pioglitatsonin kanssa on tutkittu 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Linagliptiini paransi merkitsevästi HbA<sub>1c</sub>-arvoa (-0,65 %:n muutos lumelääkkeeseen verrattuna) 8,3 %:n lähtötason HbA<sub>1c</sub>-keskiarvosta. Linagliptiini paransi merkitsevästi myös plasman paastoglukoosiarvoja (FPG) ja suurempi osa potilaista saavutti tavoitteen HbA<sub>1c</sub> < 7,0 % lumelääkkeeseen verrattuna. Tämä saavutettiin insuliinin vakioannoksella 40,1 yksikköä. Tutkittavien painossa ryhmien välillä ei ollut merkitseviä eroja. Vaikutus plasman rasva-arvoihin oli merkityksetön. Hypoglykemiaa havaittiin linagliptiinia saaneilla potilailla samassa määrin kuin lumelääkettä saaneilla (22,2 % linagliptiini, 21,2 % lumelääke).

#### *Tiedot 24 kuukauden ajalta linagliptiinin käytöstä yhdessä metformiinin kanssa verrattuna glimepiridin käyttöön*

Tutkimuksessa, jossa verrattiin 5 mg:n linagliptiiniannoksen tai glimepiridihoidon (keskimääräinen annos 3 mg) lisäämisen tehoa ja turvallisuutta potilaille, joiden glukoositasapaino pelkällä metformiinilla ei ollut riittävän hyvä, keskimääräiset HbA<sub>1c</sub>-arvojen alenemiset olivat linagliptiinilla -0,16 % (keskimääräinen HbA<sub>1c</sub>-arvon lähtötaso 7,69 %) ja glimepiridillä -0,36 % (keskimääräinen HbA<sub>1c</sub>-arvon lähtötaso 7,69 %). Keskimääräinen hoitoero oli 0,20 % (97,5 %:n luottamusväli 0,09; 0,299).

Hypoglykemiaa ilmeni linagliptiiniryhmässä (7,5 %) merkitsevästi vähemmän kuin glimepiridiryhmässä (36,1 %). Linagliptiinia saaneiden potilaiden paino laski merkitsevästi (keskimäärin -1,39 kg), kun taas glimepiridiä saaneiden potilaiden paino nousi merkitsevästi (keskimäärin +1,29 kg) lähtötasosta.

#### *Linagliptiini lisälääkkeenä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, 12 viikon lumelääkekontrolloitu tutkimus (muuttumaton taustahoito) ja 40 viikon lumelääkekontrolloitu jatkotutkimus (muuttuva taustahoito)*

Linagliptiiniin tehoa ja turvallisuutta verrattuna lumelääkkeeseen arvioitiin myös vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville tyyppin 2 diabetespotilaille tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, jonka aikana glukoositasapainon taustahoitoja ei muutettu. Useimmat potilaat (80,5 %) saivat taustahoitona insuliinia joko yksinään tai yhdessä muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden, kuten sulfonyyliurean, glinidin ja pioglitatsonin kanssa. Tutkimukseen sisältyi lisäksi 40 viikon hoitoseurantajakso, jonka aikana taustahoitona käytettyjen diabeteslääkkeiden annosten muuttaminen oli sallittua.

Linagliptiini paransi merkitsevästi HbA<sub>1c</sub>-arvoa (-0,59 %:n muutos lumelääkkeeseen verrattuna 12 viikon kuluttua) 8,2 %:n lähtötason HbA<sub>1c</sub> keskiarvosta. Havaittu ero HbA<sub>1c</sub>-arvossa lumelääkkeeseen verrattuna oli 52 viikon kuluttua -0,72 %.



Tutkittavien painoissa ryhmien välillä ei ollut merkitseviä eroja. Hypoglykemia-apausten ilmaantuvuus linagliptiiniä saaneilla potilailla oli suurempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla oireettomien hypoglykemia-apausten lisääntymisen vuoksi. Ryhmien välillä ei ollut eroja vaikeiden hypoglykemia-apausten ilmaantuvuudessa.

*Linagliptiini lisälääkkeenä iäkkäillä potilailla (ikä ≥ 70 vuotta), joilla oli tyypin 2 diabetes*

Linagliptiinin tehoa ja turvallisuutta iäkkäillä potilailla (ikä ≥ 70 vuotta), joilla oli tyypin 2 diabetes, tutkittiin 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa. Potilaat saivat metformiinia ja/tai sulfonyyliureaa ja/tai insuliinia taustahoitona. Taustahoidon diabeteslääkkeiden annokset pidettiin ennallaan ensimmäisen 12 viikon aikana, sen jälkeen muutokset olivat sallittuja. Linagliptiini paransi merkitsevästi HbA<sub>1c</sub>-arvoa (-0,64 %:n muutos lumelääkkeeseen verrattuna 24 viikon jälkeen) 7,8 %:n lähtötason HbA<sub>1c</sub>-keskiarvosta. Linagliptiini paransi merkitsevästi myös plasman paastoglukoosiarvoja (FPG) lumelääkkeeseen verrattuna. Painossa ei ollut merkittäviä eroja ryhmien välillä.

*Tutkimus linagliptiinin sydän- ja verisuoni- sekä munuaisturvallisuudesta (CARMELINA)*

CARMELINA oli satunnaistettu tutkimus, johon otettiin 6 979 potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes sekä suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski, joka oli todettu jonkin varmistetun suurten verisuonten sairauden tai munuaissairauden perusteella. Nämä potilaat saivat 5 mg linagliptiiniä (3 494) tai lumelääkettä (3 485), joka annettiin lisänä HbA<sub>1c</sub>-arvon, sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöiden ja munuaissairauden standardihoitoon, joka oli alueellisten hoitovaatimusten mukainen. Tutkimuspopulaatioon kuului 1 211 (17,4 %) iältään ≥ 75-vuotiaasta potilasta ja 4 348 (62,3 %) potilasta, joilla oli munuaisten vajaatoiminta. Noin 19 %:lla tutkimuspopulaatiosta eGFR oli ≥ 45 - < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 28 %:lla tutkimuspopulaatiosta eGFR oli ≥ 30 - < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ja 15 %:lla eGFR oli < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Keskimääräinen HbA<sub>1c</sub> oli lähtötasossa 8,0 %.

Tutkimus oli suunniteltu osoittamaan sydämeen ja verisuoniin liittyvän ensisijaisen päätapahtuman (sydän- tai verisuonikuoleman tai ei-fataalin sydäninfarktin tai ei-fataalin aivohalvauksen (3P-MACE) ensimmäinen esiintyminen) vertailukelpoisuutta (non-inferiority). Munuaisperäinen yhdistelmäpätapahtuma määriteltiin munuaisperäiseksi kuolemaksi tai pysyväksi loppuvaiheen munuaissairaudeksi (ESRD) tai eGRF-arvon pysyväksi vähintään 40 %:n laskuksi.

Standardihoidon lisänä käytetty linagliptiini ei 2,2 vuotta kestäneen mediaaniseurannan jälkeen suurentanut suurten sydän- tai verisuonitapahtumien tai munuaisiin liittyvien tapahtumien riskiä. Riski joutua sairaalaan sydämen vajaatoiminnan vuoksi ei ollut suurentunut; sydämen vajaatoiminta oli tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla havaittu, todennettu lisäpätapahtuma verrattuna standardihoitoon, jossa linagliptiiniä ei käytetty (ks. taulukko 2).

Taulukko 2 Sydämeen ja verisuonistoon sekä munuaisiin liittyvät tulokset hoitoryhmittäin CARMELINA-tutkimuksessa

	Linagliptiini 5 mg		Lumelääke		Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
	Tutkittavien lkm (%)	Ilmaantuvuus / 1 000 PY*	Tutkittavien lkm (%)	Ilmaantuvuus / 1 000 PY*	
Potilaiden lkm	3 494		3 485		
Ensisijainen sydän- tai verisuonitapahtuma (sydän- tai verisuonikuolema tai ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Toissijainen munuaistapahtuma (munuaiskuolema,	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)

ESRD ja/tai eGRF-arvon pysyvä 40 %:n lasku)					
Kokonaiskuolleisuus	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Sydän- ja verisuonikuolema	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalaan otto	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

\* PY = potilasvuotta (*patient years*)

\*\* Non-inferiority-testi sen osoittamiseksi, että riskisuhteen (HR) 95 %:n luottamusvälin yläraja on alle 1,3.

Albuminurian etenemistä koskevissa analyyseissa (muutos normoalbuminuriasta mikro- tai makroalbuminuriaan tai mikroalbuminuriasta makroalbuminuriaan) linagliptiinin arvioitu riskisuhde verrattuna lumelääkkeeseen oli 0,86 (95 %:n luottamusväli: 0,78; 0,95).

#### *Tutkimus linagliptiinin sydän- ja verisuoniturvallisuudesta (CAROLINA)*

CAROLINA oli satunnaistettu tutkimus, johon otettiin 6 033 potilasta, joilla oli varhaisvaiheen tyyppi 2 diabetes sekä suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski tai vahvistettuja komplikaatioita. Nämä potilaat saivat 5 mg linagliptiinia (3 023) tai 1–4 mg glimepiridiä (3 010), joka annettiin tavanmukaisen hoidon lisänä (mukaan lukien taustahoitona annettu metformiini, jota sai 83 % potilaista). Hoidolla pyrittiin HbA<sub>1c</sub>-arvon ja sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöiden alueellisiin hoitotavoitteisiin. Tutkimuspopulaation keskimääräinen ikä oli 64 vuotta, ja siihen kuului 2 030 (34 %) iältään  $\geq$  70-vuotiaasta potilasta. Tutkimuspopulaatioon kuului 2 089 (35 %) potilasta, joilla oli sydän- ja verisuonitauti ja 1 130 (19 %) potilasta, joilla oli munuaisten vajaatoiminta ja joiden eGFR oli lähtötasossa  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Keskimääräinen HbA<sub>1c</sub> oli lähtötasossa 7,15 %.

Tutkimus oli suunniteltu osoittamaan sydämeen ja verisuoniin liittyvän ensisijaisen päätapahtuman (sydän- tai verisuonikuoleman tai ei-fataalin sydäninfarktin tai ei-fataalin aivohalvauksen (3P-MACE) ensimmäinen esiintyminen) vertailukelpoisuutta (non-inferiority).

Linagliptiini ei 6,25 vuotta kestäneen mediaaniseurannan jälkeen suurentanut suurten sydän- tai verisuonitapahtumien (ks. taulukko 3) riskiä glimepiridiin verrattuna. Tulokset olivat samankaltaisia riippumatta siitä, saivatko potilaat metformiinia vai eivät.

Taulukko 3 Suuret sydän- ja verisuonihaittatapahtumat (MACE) ja kuolleisuus hoitoryhmittäin CAROLINA-tutkimuksessa

	Linagliptiini 5 mg		Glimepiridi (1–4 mg)		Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
	Tutkittavien lkm (%)	Ilmaantuvuus / 1000 PY*	Tutkittavien lkm (%)	Ilmaantuvuus / 1000 PY*	
Potilaiden lkm	3 023		3 010		
Ensisijainen sydän- tai verisuonitapahtuma (sydän- tai verisuonikuolema tai ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Kokonaiskuolleisuus	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Sydän- ja verisuonikuolema	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)

Sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalaan otto	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)
--	-----------	-----	----------	-----	-------------------

\* PY =potilasvuotta (*patient years*)

\*\* Non-inferiority-testi sen osoittamiseksi, että riskisuhteen (HR) 95 %:n luottamusvälin yläraja on alle 1,3

Koko hoitovaiheen aikana (hoidon mediaanikesto 5,9 vuotta) keskivaikeaa tai vaikeaa hypoglykemiaa esiintyi 6,5 %:lla linagliptiinia saaneista potilaista ja 30,9 %:lla glimepiridiä saaneista potilaista. Vaikeaa hypoglykemiaa esiintyi 0,3 %:lla linagliptiinia saaneista potilaista ja 2,2 %:lla glimepiridiä saaneista potilaista.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset linagliptiinin käytöstä tyyppin 2 diabeteksen hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Linagliptiinin farmakokinetiikkaa terveiden henkilöiden ja tyyppin 2 diabeetikoiden elimistössä on tutkittu perusteellisesti. Kun linagliptiinia annettiin terveille vapaaehtoisille henkilöille tai potilaille 5 mg:n annoksena suun kautta, linagliptiini imeytyi nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa ( $T_{max}$ -arvojen mediaani) saavutettiin 1,5 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta.

Linagliptiinin pitoisuudet plasmassa pienenevät kolmivaiheisesti ja terminaalinen puoliintumisaika on pitkä (linagliptiinin terminaalinen puoliintumisaika on yli 100 tuntia). Tämä johtuu pääasiassa linagliptiinin satureituvasta, voimakkaasta sitoutumisesta DPP-4:ään eikä vaikuta lääkevalmisteen kumuloitumiseen. Linagliptiinin tehokas puoliintumisaika kumuloitumiselle suun kautta annettujen toistuvien 5 mg:n linagliptiiniannosten jälkeen on noin 12 tuntia. Kerran vuorokaudessa annetun 5 mg:n linagliptiiniannoksen jälkeen vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan kolmannella annoksella. Linagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni noin 33 % 5 mg:n annosten jälkeen vakaassa tilassa verrattuna ensimmäiseen annokseen. Yksilölliset ja koehenkilöiden väliset vaihtelukertoimet linagliptiinin AUC-arvoille olivat pienet (yksilölliset 12,6 % ja koehenkilöiden väliset 28,5 %). Linagliptiinin sitoutuminen DPP-4:ään määräytyy pitoisuuden mukaan, joten linagliptiinin kokonaisaltistukseen perustuva farmakokinetiikka ei ole lineaarista, vaan linagliptiinin AUC:n kokonaisarvo plasmassa suureni vähemmän kuin annosvasteisesti, mutta sitoutumaton AUC suurenee suunnilleen annosvasteisesti. Linagliptiinin farmakokinetiikka oli yleisesti samanlainen terveissä henkilöissä ja tyyppin 2 diabeetikoiden elimistössä.

### Imeytyminen

Linagliptiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 30 %. Linagliptiinin ottaminen erittäin rasvaisen aterian yhteydessä pidensi  $C_{max}$ -arvon saavuttamiseen kulunutta aikaa kahdella tunnilla ja pienensi  $C_{max}$ -arvoa 15 %, mutta vaikutuksia  $AUC_{0-72h}$  -arvoon ei havaittu. Kliinisesti merkittäviä  $C_{max}$ - ja  $T_{max}$ -arvojen muutoksia ei ole odotettavissa, joten linagliptiini voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

### Jakautuminen

Terveille tutkittaville laskimoon annetun 5 mg:n kerta-annoksen jälkeen linagliptiinin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus kudoksiin sitoutumisen seurauksena on noin 1 110 litraa. Tämä merkitsee sitä, että linagliptiini jakautuu laajalti kudoksiin. Linagliptiinin sitoutuminen plasman proteiineihin määräytyy pitoisuuden mukaan: se vähenee noin 99 prosentista pitoisuudella 1 nmol/l 75–89 prosenttiin pitoisuudella  $\geq 30$  nmol/l. Tämä kuvastaa DPP-4:ään sitoutumisen saturaatiota linagliptiinin pitoisuuden lisääntyessä. Pitoisuuksien ollessa suuria ja DPP-4:n ollessa täysin satureitunut, 70–80 % linagliptiinista sitoutui muihin plasman proteiineihin kuin DPP-4:ään, ja 20–30 % oli sitoutumattomana plasmassa.

### Biotransformaatio

Suun kautta annetun 10 mg:n [<sup>14</sup>C]-linagliptiiniannoksen jälkeen noin 5 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan. Metabolian osuus linagliptiinin eliminaatiossa on vähäinen. Tutkimuksissa havaittiin yksi linagliptiinin päämetaboliitti, jonka suhteellinen altistus oli 13,3 % vakaassa tilassa. Sen todettiin olevan farmakologisesti inaktiivinen eikä sillä siten ole vaikutusta linagliptiinin tuottamaan plasman DPP-4-aktiivisuuden estoon.

### Eliminaatio

Terveille tutkittaville suun kautta annetun [<sup>14</sup>C]-linagliptiiniannoksen jälkeen noin 85 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi ulosteeseen (80 %) tai virtsaan (5 %) neljän vuorokauden kuluessa annoksesta. Munuaispuhdistuma vakaassa tilassa oli noin 70 ml/min.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Linagliptiinin (5 mg:n annos) farmakokinetiikkaa arvioitiin avoimessa moniannostutkimuksessa, jossa eriasteista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita verrattiin terveiden tutkittavien vertailuryhmään. Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joiden munuaisten vajaatoiminta luokiteltiin kreatiniinipuhdistuman perusteella lieväksi (50 – < 80 ml/min), kohtalaiseksi (30 – < 50 ml/min) tai vaikeaksi (< 30 ml/min), sekä potilaita, joilla oli hemodialyysiä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Lisäksi verrattiin tyypin 2 diabetesta ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (< 30 ml/min) sairastavia potilaita tyypin 2 diabetesta sairastaviin potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia.

Kreatiniinipuhdistuma mitattiin 24 tunnin virtsan kreatiniinipuhdistumamittauksilla tai arvioitiin seerumin kreatiinista käyttämällä Cockcroft-Gault-kaavaa:  $CrCl = (140 - ikä) \times paino / 72 \times$  seerumin kreatiini [ $\times 0,85$  naispuoliset potilaat], jossa ikä ilmoitetaan vuosina, paino kilogrammoina ja seerumin kreatiini arvona mg/dl.

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa linagliptiini-altistus vakaassa tilassa oli verrattavissa terveisiin tutkittaviin. Kohtalaisen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistuksen todettiin olevan kohtalaisesti eli 1,7-kertaisesti suurempaa vertailuryhmään verrattuna. Tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, altistus oli noin 1,4-kertainen verrattuna tyypin 2 diabetesta sairastaviin potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Linagliptiinin vakaan tilan ennustetut AUC-arvot ESRD-potilaissa osoittivat altistuksia, jotka olivat verrattavissa kohtalaiseksi tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistuksiin. Linagliptiinin ei odoteta poistuvan terapeuttisesti merkitsevässä määrin hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin avulla. Siksi linagliptiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen minkäänasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää, kohtalaiseksi ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokituksen mukaan) sairastavien potilaiden, joilla ei ollut diabetesta, plasman linagliptiinin keskimääräiset AUC- ja  $C_{max}$ -arvot olivat samanlaiset kuin terveillä verrokeilla toistuvien 5 mg:n linagliptiiniannosten jälkeen.

Linagliptiiniannoksen muuttamista ei ehdoteta diabetespotilaille, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta.

#### *Painoindeksi (BMI)*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen painoindeksin perusteella. Faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella painoindeksillä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta linagliptiinin farmakokinetiikkaan. Ennen myyntiluvan myöntämistä kliinisiä tutkimuksia on tehty painoindeksiin 40 kg/m<sup>2</sup> saakka.

#### *Sukupuoli*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen perusteella. Faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella sukupuolella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta linagliptiinin farmakokinetiikkaan.

### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella 80 vuoden ikään saakka, koska faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta linagliptiinin farmakokineetiikkaan. Linagliptiinin pitoisuus plasmassa oli vanhemmilla (65–80-vuotiailla; vanhin oli 78-vuotias) tutkittavilla sama kuin nuoremmilla tutkittavilla.

### *Pediatriiset potilaat*

Pediatriassa faasin 2 tutkimuksessa tutkittiin linagliptiinin (1 mg ja 5 mg) farmakokineetiikkaa ja farmakodynamiikkaa  $\geq 10$  - < 18 vuoden ikäisillä tyypin 2 diabetesta sairastavilla lapsilla ja nuorilla. Havaitut farmakokineettiset ja farmakodynaamiset vasteet vastasivat aikuispotilaiden vasteita. Linagliptiini 5 mg osoittautui 1 mg:n vahvuutta paremmaksi alemman DPP-4:n estämisen suhteen (72 % vs. 32 %,  $p = 0,0050$ ) ja lisäksi 5 mg:n annoksella havaittiin HbA<sub>1c</sub>:n korjatun keskiarvon suhteen numeerisesti suurempi pienentyminen lähtötilanteeseen nähden (-0,63 % vs. -0,48 %, ei merkitsevää eroa). Tietojen rajallisuuden vuoksi tuloksia on tulkittava harkiten.

### *Etninen tausta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen etnisen taustan perusteella. Saatavissa olevien farmakokineettisten tietojen yhdistelmäanalyysin perusteella etnisellä taustalla, mukaan lukien kaukasialaiset (valkoihoiset) potilaat sekä latinalaisamerikkalaista, afrikkalaista ja aasialaista alkuperää olevat potilaat, ei ollut selvää vaikutusta linagliptiinin pitoisuuteen plasmassa. Lisäksi erillisessä faasin I tutkimuksessa linagliptiinin farmakokineettisten ominaisuuksien todettiin olevan samanlaisia japanilaisten, kiinalaisten ja kaukasialaisten terveiden tutkimushenkilöiden elimistöissä.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Hiirissä ja rotissa toksisuuden keskeiset kohde-elimet ovat maksa, munuaiset ja maha-suolikanava annettaessa linagliptiinia toistuvasti altistustasolla, joka on yli 300-kertainen ihmisten altistustasoon verrattuna.

Rotissa vaikutukset lisääntymiselimiin, kilpirauhaseen ja imukudokseen todettiin altistustasolla, joka oli yli 1 500-kertainen ihmisten altistustasoon verrattuna. Keskisuuria annoksia saaneissa koirissa havaittiin voimakkaita pseudoallergisia reaktioita, ja sekundaarisia vaikutuksia olivat sydän- ja verisuonimuutokset, joita pidettiin koirille ominaisina. Cynomolgus-apinoissa toksisuuden kohde-elimet olivat maksa, munuaiset, maha, lisääntymiselimet, kateenkorva, perna ja imusolmukkeet altistustasolla, joka oli yli 450-kertainen ihmisten altistustasoon verrattuna. Kun altistustaso oli yli satakertainen ihmisen altistustasoon verrattuna, keskeinen löydös apinoissa oli mahan ärsytys.

Linagliptiinilla ja sen päämetaboliiteilla ei todettu genotoksisia vaikutuksia.

Rotille ja hiirille tehdyissä kaksi vuotta kestäneissä oraalisen antotavan karsinogeenisuustutkimuksissa rotissa tai uroshiirissä ei ilmennyt karsinogeenisia vaikutuksia. Vain naarashiirissä esiintyi merkitsevästi enemmän pahanlaatuisia lymfoomia suurimmalla annoksella (>200-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon), mutta tätä ei pidetä merkityksellisenä ihmisille (selitys: liittyivät hoitamattomuuteen mutta olivat seurausta suurista vaihteluista perusilmaantuvuudessa). Näiden tutkimusten perusteella karsinogeenisuuden vaaraa ihmisille ei ole.

Hedelmällisyyden, alkion varhaiskehityksen ja teratogeenisuuden kannalta haittavaikutukseton taso (NOAEL) rotilla oli > 900-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Emon, alkion/sikiön ja jälkeläisten toksisuuden NOAEL-taso rotissa oli 49-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Kaneissa ei havaittu teratogeenisia vaikutuksia altistustasolla, joka oli > 1 000-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Kaneissa alkioon/sikiöön kohdistuvan toksisuuden NOAEL-arvo oli 78-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon, ja emoon kohdistuvan toksisuuden NOAEL-arvo oli 2,1-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Siksi pidetään epätodennäköisenä, että linagliptiini terapeuttisina annoksina vaikuttaisi ihmisten lisääntymiseen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

## **6.1 Apuaineet**

### Tabletitydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Hypromelloosi  
Krospovidoni  
Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

### Kalvopäällys

Hypromelloosi  
Talkki  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli tyyppi 3350  
Punainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

30 kuukautta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Tabletit toimitetaan oPA-Alu-PVC-läpipainopakkauksissa, joiden toisella puolella on alumiinikalvo.

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaukset: 10, 28, 30, 56, 90, 100 tablettia.

Yksittäispaketut läpipainopakkaukset: 10x1, 28x1, 30x1, 56x1, 90x1, 100x1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

37832

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.4.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Linagliptin STADA 5 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg linagliptin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Gråaktigt röd, rund, bikonvex filmdragerad tablett (med dimensionerna 8 mm x 5 mm).

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Linagliptin Stada är indicerat för vuxna med diabetes mellitus typ 2 som ett komplement till kost och motion för att förbättra glykemisk kontroll som:

- monoterapi – när metformin inte är lämpligt på grund av intolerans eller kontraindicerat på grund av nedsatt njurfunktion
- kombinationsbehandling – i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes, inklusive insulin, när dessa inte ger tillräcklig glykemisk kontroll (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1 för tillgängliga data om olika kombinationer).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Doseringen av linagliptin är 5 mg en gång dagligen. När linagliptin ges som tillägg till metformin bör dosen av metformin bibehållas och administreras tillsammans med linagliptin.

När linagliptin används i kombination med en sulfonureid eller med insulin kan en lägre dos av sulfonureid eller insulin övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

##### Särskilda populationer

###### *Nedsatt njurfunktion*

För patienter med njurfunktionsnedsättning behövs ingen dosjustering av linagliptin.

###### *Nedsatt leverfunktion*

Farmakokinetiska studier tyder på att ingen dosjustering behövs för patienter med leverfunktionsnedsättning, men klinisk erfarenhet från sådana patienter saknas.

###### *Äldre*

Det behövs ingen dosjustering baserat på ålder.

###### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för linagliptin hos barn och ungdomar har inte ännu fastställts. Inga data finns tillgängliga.



#### Administreringsätt

Tabletterna kan tas med eller utan mat vid valfri tidpunkt under dagen. Om en dos missas, bör den tas så snart patienten kommer ihåg det. Dubbel dos ska inte tas samma dag.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Allmänt

Linagliptin ska inte användas till patienter med diabetes typ 1 eller för behandling av diabetisk ketoacidosis.

#### Hypoglykemi

Linagliptin enbart visade en incidens av hypoglykemi jämförbar med placebo.

I kliniska prövningar med linagliptin som del av kombinationsbehandling med läkemedel som inte är kända för att orsaka hypoglykemi (metformin) var förekomsten av rapporterad hypoglykemi med linagliptin likvärdig med den hos patienter som fick placebo.

När linagliptin användes som tillägg till en sulfonureid (med metformin som basbehandling), ökade incidensen av hypoglykemi över placebonivån (se avsnitt 4.8).

Det är känt att sulfonureider och insulin orsakar hypoglykemi. Därför bör man iaktta försiktighet när linagliptin används i kombination med en sulfonureid och/eller insulin. Reduktion av sulfonureid- eller insulindosen kan övervägas (se avsnitt 4.2).

#### Akut pankreatit

Användning av DPP-4-hämmare har förknippats med en risk för utveckling av akut pankreatit. Akut pankreatit har observerats hos patienter som tar linagliptin. I en studie av kardiiovaskulär och renal säkerhet (CARMELINA) med en medianobservationstid på 2,2 år rapporterades bekräftad akut pankreatit hos 0,3 % av patienterna behandlade med linagliptin och hos 0,1 % av patienterna behandlade med placebo.

Patienter bör informeras om karaktäristiska symtom på akut pankreatit. Vid misstanke om pankreatit bör behandlingen med Linagliptin Stada avbrytas; om akut pankreatit bekräftas, får Linagliptin Stada inte sättas in på nytt. Försiktighet måste iaktas för patienter med anamnes på pankreatit.

#### Bullös pemfigoid

Bullös pemfigoid har observerats hos patienter som tar linagliptin. I studien CARMELINA rapporterades bullös pemfigoid hos 0,2 % av patienterna behandlade med linagliptin men inte hos någon patient behandlad med placebo. Vid misstanke om bullös pemfigoid bör behandlingen med Linagliptin Stada avbrytas.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### In vitro utvärdering av interaktioner

Linagliptin är en svag, kompetitiv hämmare och baserat på mekanismen en svag till måttlig hämmare av CYP isoenzym CYP3A4, men hämmar inte andra CYP isoenzymer. Linagliptin är inte en inducerare av CYP isoenzymer.

Linagliptin är ett P-glykoproteinsubstrat och hämmar P-glykoprotein medierad transport av digoxin med låg potens. Baserat på detta och interaktionsstudier *in vivo*, anses det osannolikt att linagliptin skulle interagera med andra P-gp substrat.

#### In vivo utvärdering av läkemedelsinteraktioner

##### Effekt av andra läkemedel på linagliptin

Kliniska data som beskrivs nedan tyder på att risken för kliniskt betydelsefulla interaktioner vid samtidig administrering av andra läkemedel är låg.

*Rifampicin:* Upprepad samtidig tillförsel av linagliptin 5 mg och rifampicin, en potent inducerare av P-glykoprotein och CYP3A4, ledde till 39,6 % respektive 43,8 % minskad AUC och  $C_{\max}$  för linagliptin vid steady state och ca 30 % minskad hämning av DPP-4 vid dalkoncentrationen. Detta innebär att full effekt av linagliptin i kombination med starka P-gp-inducerare kanske inte uppnås, framförallt vid långtidsanvändning. Samtidig administrering med andra potenta inducerare av P-glykoprotein och CYP3A4, såsom karbamazepin, fenobarbital och fenytoin har inte studerats.

*Ritonavir:* Samtidig tillförsel av en engångsdos linagliptin 5 mg och upprepade orala doser av 200 mg ritonavir, en potent hämmare av P-glykoprotein och CYP3A4, ledde till att AUC och  $C_{\max}$  av linagliptin ungefär fördubblades respektive tredubblades. Koncentrationen av obundet linagliptin, vilken vanligtvis är mindre än 1 % vid den terapeutiska dosen för linagliptin, ökade 4–5 gånger efter samtidig administrering av ritonavir. Simulering av linagliptins plasmakoncentration vid steady state, med och utan ritonavir, indikerade att den ökade exponeringen inte har samband med en ökad ackumulering. Dessa förändringar i farmakokinetiken av linagliptin ansågs inte vara kliniskt relevanta. Därför förväntas inga kliniskt relevanta interaktioner med andra P-glykoproteiner/CYP3A4 hämmare.

*Metformin:* Samtidig tillförsel av upprepade doser metformin 850 mg tre gånger dagligen tillsammans med linagliptin 10 mg en gång dagligen hade ingen relevant effekt på linagliptins farmakokinetik hos friska frivilliga försökspersoner.

*Sulfonureider:* Farmakokinetiken vid steady state av linagliptin 5 mg ändrades inte vid samtidig tillförsel av en engångsdos 1,75 mg glibenklamid (glyburid).

#### Effekt av linagliptin på andra läkemedel

I kliniska studier, som beskrivs nedan, hade linagliptin ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken av metformin, glyburid, simvastatin, warfarin, digoxin eller orala antikonceptionsmedel, vilket visar på låg benägenhet för interaktioner med substrat för CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-glykoprotein och organisk katjontransportör (OTC) *in vivo*.

*Metformin:* Samtidig tillförsel av upprepade doser med linagliptin 10 mg en gång dagligen tillsammans med metformin 850 mg, ett OTC-substrat, hade ingen relevant effekt på farmakokinetiken av metformin hos friska frivilliga försökspersoner. Linagliptin hämmar således inte OTC-medierad transport.

*Sulfonureider:* Samtidig administrering av upprepade orala doser linagliptin 5 mg och en oral engångsdos av 1,75 mg glibenklamid (glyburid) ledde till en kliniskt icke-relevant reduktion med 14 % av både AUC och  $C_{\max}$  för glibenklamid. Eftersom glibenklamid i första hand metaboliseras av CYP2C9, stöder även dessa data slutsatsen att linagliptin inte är en hämmare av CYP2C9. Kliniskt meningsfulla interaktioner förväntas inte heller med övriga sulfonureider (t.ex. glipizid, tolbutamid och glimepirid) vilka, liksom glibenklamid, i första hand elimineras av CYP2C9.

*Digoxin:* Samtidig tillförsel av upprepade dagliga doser linagliptin 5 mg och upprepade doser digoxin 0,25 mg hade ingen effekt på farmakokinetiken av digoxin hos friska frivilliga försökspersoner. Därför är linagliptin inte en hämmare av P-glykoproteinmedierad transport *in vivo*.

*Warfarin:* Upprepade dagliga doser linagliptin 5 mg påverkade inte farmakokinetiken för S(-) eller R(+) warfarin, ett CYP2C9 substrat, administrerat i engångsdos.

*Simvastatin:* Upprepade dagliga doser av linagliptin till friska frivilliga försökspersoner hade obetydlig effekt på farmakokinetiken vid steady state av simvastatin, ett känsligt CYP3A4 substrat. Efter administrering av en supratherapeutisk dos, linagliptin 10 mg, tillsammans med simvastatin 40 mg dagligen under 6 dagar ökade plasma AUC för simvastatin med 34 % och plasma  $C_{\max}$  ökade med 10 %.

*Orala antikonceptionsmedel:* Samtidig administrering av linagliptin 5 mg påverkade inte farmakokinetiken vid steady state för levonorgestrel eller etinylestradiol.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Användning av linagliptin har inte studerats i gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av linagliptin under graviditet.

### Amning

Tillgängliga farmakokinetiska djurdata har visat att metaboliter från linagliptin utsöndras i mjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandlingen med linagliptin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

Inga studier beträffande fertilitet hos människa har genomförts för linagliptin. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta negativa effekter beträffande fertilitet (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Linagliptin har ingen eller försumbar effekt på förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör dock informeras om risken för hypoglykemi, framförallt vid kombination med sulfonureider och/eller insulin.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I den poolade analysen av de placebokontrollerade studierna, var den totala incidensen biverkningar hos placebobehandlade patienter likartad med de som fick linagliptin 5 mg (63,4 % resp. 59,1 %). Utsättning av behandlingen på grund av biverkningar var högre hos patienter som fick placebo än hos de som fick linagliptin 5 mg (4,3 % resp. 3,4 %).

Den mest frekvent rapporterade biverkningen var hypoglykemi som observerades vid behandling med trippelkombinationen, linagliptin plus metformin plus sulfonureid med frekvensen 14,8 % jämfört med 7,6 % i placebogruppen.

I de placebokontrollerade studierna upplevde 4,9 % av patienterna hypoglykemi som en biverkan av linagliptin. Av dessa klassades 4,0 % som av mild, 0,9 % som av måttlig och 0,1 % som av allvarlig svårighetsgrad. Pankreatit rapporterades oftare hos patienter som randomiserats till linagliptin (7 fall bland 6 580 patienter som fick linagliptin jämfört med 2 fall bland 4 383 patienter som fick placebo).

### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

På grund av inverkan av bakgrundsbehandlingen på biverkningsreaktionerna (t.ex. hypoglykemier), analyserades biverkningarna baserat på de olika behandlingsregimerna (monoterapi, tillägg till metformin, tillägg till metformin + sulfonureid samt tillägg till insulin).

De placebokontrollerade studierna omfattar studier i vilka linagliptin gavs som

- monoterapi med korttidsbehandling under upp till 4 veckor
- monoterapi under  $\geq$  12 veckors behandling
- tillägg till metformin
- tillägg till metformin + sulfonureid
- tillägg till metformin och empagliflozin
- tillägg till insulin med eller utan metformin.

I tabellen nedan (tabell 1) presenteras biverkningar klassificerade enligt organklasssystemet med MedDRA terminologi som rapporterats av patienter som fick 5 mg linagliptin i dubbelblinda studier med monoterapi eller tilläggsterapi.

Biverkningarna listas enligt absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar rapporterade av patienter som fick linagliptin 5 mg dagligen som monoterapi eller tilläggsbehandling i kliniska prövningar och från erfarenheter efter marknadsintroduktion.

Organsystemklass Biverkning	Biverkningsfrekvens
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Nasofaryngit	mindre vanliga
<b>Immunsystemet</b>	
Överkänslighet (t.ex. bronkiell hyperreaktivitet)	mindre vanliga
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Hypoglykemi <sup>1</sup>	mycket vanliga
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Hosta	mindre vanliga
<b>Magtarmkanalen</b>	
Pankreatit	sällsynta #
Förstoppning <sup>2</sup>	mindre vanliga
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Angioödem *	sällsynta
Urtikaria *	sällsynta
Hudutslag *	mindre vanliga
Bullös pemfigoid	sällsynta #
<b>Undersökningar</b>	
Förhöjt amylas	mindre vanliga
Förhöjt lipas **	vanliga

\* Baserat på erfarenheter efter marknadsintroduktion

\*\* Baserat på ökning av lipas  $> 3 \times \text{ULN}$  som observerats i kliniska prövningar

# Baserat på en kardiovaskulär och renal säkerhetsstudie av linagliptin (CARMELINA), se även nedan

<sup>1</sup> Biverkning observerad i kombination med metformin plus sulfonureid

<sup>2</sup> Biverkning observerad i kombination med insulin

### Studie av linagliptins kardiovaskulära och renala säkerhet (CARMELINA)

Studien CARMELINA utvärderade linagliptins kardiovaskulära och renala säkerhet jämfört med placebo hos patienter med typ 2-diabetes och en förhöjd kardiovaskulär risk definierad som etablerad makrovaskulär sjukdom eller njursjukdom (se avsnitt 5.1). Studien omfattade 3 494 patienter behandlade med linagliptin (5 mg) och 3 485 patienter behandlade med placebo. Båda behandlingarna gavs som tillägg till standardbehandling, inriktad mot regionala behandlingsmål för HbA<sub>1c</sub> och kardiovaskulära riskfaktorer. Den samlade förekomsten av biverkningar och allvarliga biverkningar hos patienter som fick linagliptin liknade den hos patienter som fick placebo. Säkerhetsdata från denna studie överensstämde med den tidigare kända säkerhetsprofilen för linagliptin.

Hos den behandlade populationen rapporterades allvarliga hypoglykemiska händelser (vårdkrävande) hos 3,0 % av patienterna behandlade med linagliptin och hos 3,1 % av patienterna behandlade med placebo. Bland patienter som använde sulfonureid vid baslinjen var incidensen av allvarlig hypoglykemi 2,0 % hos linagliptinbehandlade patienter och 1,7 % hos placebobehandlade patienter. Bland patienterna som använde insulin vid baslinjen var incidensen av allvarlig hypoglykemi 4,4 % hos linagliptinbehandlade patienter och 4,9 % hos placebobehandlade patienter.

Under den samlade observationsperioden i studien rapporterades fastställd akut pankreatit hos 0,3 % av patienterna behandlade med linagliptin och hos 0,1 % av patienterna behandlade med placebo.

I studien CARMELINA rapporterades bullös pemfigoid hos 0,2 % av patienterna behandlade med linagliptin men inte hos någon patient behandlad med placebo.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom

I kontrollerade kliniska studier med friska försökspersoner, tolererades engångsdoser upp till 600 mg linagliptin generellt väl (motsvarande 120 gånger den rekommenderade dosen). Det finns inte någon erfarenhet av högre doser än 600 mg till människa.

### Behandling

I händelse av överdosering, är det rimligt att använda vanliga understödjande åtgärder, t.ex. att avlägsna ej absorberat material från magtarmkanalen, genomföra klinisk monitorering och sätta in klinisk behandling vid behov.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4)-hämmare, ATC-kod: A10BH05.

### Verkningsmekanism

Linagliptin hämmar enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidas-4, EC 3,4,14,5), ett enzym som är involverat i inaktiveringen av inkretinhormonerna GLP-1 och GIP (glukagonliknande peptid 1, glukosberoende insulinotropisk polypeptid). Dessa hormoner degraderas snabbt av enzymet DPP-4. Båda inkretinhormonerna deltar i den fysiologiska regleringen av glukoshomeostasen. Inkretiner utsöndras i en låg basal nivå under dagen och nivån ökar omedelbart efter intag av föda. GLP-1 och GIP ökar biosyntesen av insulin och sekretionen från pankreas betaceller i närvaro av normala och förhöjda glukosnivåer. Dessutom reducerar GLP-1 glukagonsekretionen från pankreas alfaceller, vilket leder till minskad hepatiskt glukosfrisättning. Linagliptin binder mycket effektivt och reversibelt till DPP-4, vilket medför en långvarig ökning och förlängning av aktiva inkretinnivåer. Linagliptin ökar insulinsekretionen glukosberoende och minskar glukagonsekretionen vilket medför en generell förbättring av glukoshomeostasen.

Linagliptin binder selektivt till DPP-4 och uppvisar > 10 000 gånger högre selektivitet jämfört med DPP-8 eller DPP-9-aktivitet *in vitro*.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Åtta randomiserade, kontrollerade fas III-studier, med 5 239 patienter med diabetes mellitus typ 2 av vilka 3 319 behandlades med linagliptin, genomfördes för att utvärdera effekt och säkerhet. Studierna inkluderade 929 patienter 65 år eller äldre som behandlades med linagliptin. Dessutom behandlades 1 238 patienter med milt nedsatt njurfunktion och 143 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion med linagliptin. Behandling med linagliptin en gång dagligen ledde till kliniskt signifikant förbättring av glykemisk kontroll utan kliniskt relevanta förändringar av kroppsvikt. Reduktion av glykosylerat hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) var jämförbar i olika subgrupper inklusive kön, ålder, nedsatt njurfunktion, body mass index (BMI). Större utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> förknippades med större reduktion i HbA<sub>1c</sub>. Det var en signifikant skillnad i reduktion av HbA<sub>1c</sub> mellan asiatiska patienter (0,8 %) och vita patienter (0,5 %) i de poolade studierna.

#### *Linagliptin som monoterapi till patienter som inte är lämpliga att behandla med metformin*

Effekt och säkerhet för linagliptin som monoterapi utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad studie under 24 veckor. Behandling med linagliptin 5 mg en gång dagligen ledde till en signifikant förbättring av HbA<sub>1c</sub> (-0,69 % förändring jämfört med placebo) hos patienter med HbA<sub>1c</sub> på ca 8 % vid baslinjen. Linagliptin visade också en signifikant förbättring av fasteglukos i plasma (FPG) och postprandiellt glukos efter 2 timmar (PPG) jämfört med placebo. Den observerade incidensen av hypoglykemi hos patienter som behandlades med linagliptin var likartad med placebo.

Effekt och säkerhet av linagliptin utvärderades även under 18 veckor i en dubbelblind, placebokontrollerad studie på patienter som inte bör behandlas med metformin, på grund av intolerans eller kontraindikation på grund av nedsatt njurfunktion. Linagliptin ledde till signifikant förbättring av HbA<sub>1c</sub> (-0,57 % förändring jämfört med placebo), från en genomsnittlig baslinje för HbA<sub>1c</sub> på 8,09 %. Linagliptin visade också signifikant förbättring av fasteglukos i plasma (FPG) jämfört med placebo. Den observerade incidensen av hypoglykemi hos patienter som behandlades med linagliptin var likartad med placebo.

#### *Linagliptin som tillägg till metforminbehandling*

Effekt och säkerhet av linagliptin i kombination med metformin utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad studie under 24 veckor. Linagliptin ledde till signifikant förbättring av HbA<sub>1c</sub> (0,64 % förändring jämfört med placebo), från en genomsnittlig baslinje HbA<sub>1c</sub> på 8 %. Linagliptin visade också signifikant förbättring av fasteglukos i plasma (FPG), postprandiellt glukos efter 2 timmar (PPG) jämfört med placebo. Den observerade incidensen av hypoglykemi hos patienterna som behandlades med linagliptin var likartad med placebo.

#### *Linagliptin som tillägg till en kombination av metformin och sulfonureidbehandling*

En placebokontrollerad 24 veckorsstudie genomfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av linagliptin 5 mg hos patienter utan tillräcklig effekt av en kombination av metformin och sulfonureid. Linagliptin ledde till signifikant förbättring av HbA<sub>1c</sub> (-0,62 % förändring jämfört med placebo), från en genomsnittlig baslinje HbA<sub>1c</sub> på 8,14 %. Linagliptin visade också signifikant förbättring av patienters fasteglukos i plasma (FPG) och postprandiellt glukos efter 2 timmar (PPG), jämfört med placebo.

#### *Linagliptin som tillägg till kombination av metformin och empagliflozinbehandling*

Hos patienter som är otillräckligt kontrollerade med metformin och empagliflozin (10 mg (n=247) eller 25 mg (n=217)), gav en 24-veckors behandling med linagliptin 5 mg som tilläggsbehandling justerade genomsnittliga minskningar av HbA<sub>1c</sub> från baslinjen på -0,53 % (signifikant skillnad mot placebo som tillägg -0,32 % (95 % konfidensintervall -0,52; -0,13) respektive -0,58 % (signifikant skillnad mot placebo som tillägg -0,47 % (95 % konfidensintervall -0,66; -0,28)). En statistiskt signifikant större andel patienter med ett baslinje-HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0 % som behandlades med linagliptin 5 mg uppnådde ett målvärde för HbA<sub>1c</sub> på <7 % jämfört med placebo.

#### *Linagliptin som tillägg till insulinbehandling*

Effekt och säkerhet för linagliptin 5 mg som tillägg till insulin i form av monoterapi eller i kombination med metformin och/eller pioglitazon har utvärderats i en dubbelblind placebokontrollerad studie på 24 veckor. Linagliptin resulterade i signifikanta förbättringar av HbA<sub>1c</sub> (-0,65 % jämfört med placebo) jämfört med genomsnittlig baslinje för HbA<sub>1c</sub> på 8,3 %. Linagliptin gav också signifikant förbättring av fastevärden för plasmaglukos (FPG), och en större andel av patienterna nådde mål för HbA<sub>1c</sub> på <7,0 % jämfört med placebo. Detta var uppnått med en stabil insulindos (40,1 enheter). Kroppsvikt skiljde inte signifikant mellan grupperna. Effekter på plasmalipider var försumbara. Observerad incidens av hypoglykemi hos patienter som behandlades med linagliptin var i nivå med placebo (22,2 % för linagliptin och 21,2 % för placebo).

#### *Linagliptin 24 månaders data som tillägg till metformin i jämförelse med glimepirid*

I en studie jämfördes effekt och säkerhet av tillägg av linagliptin 5 mg eller glimepirid (genomsnittlig dos på 3 mg) hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll av metformin i monoterapi. Genomsnittlig reduktion av HbA<sub>1c</sub> var -0,16 % med linagliptin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> var 7,69 %) och -0,36 % med glimepirid (genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> var 7,69 %) med en genomsnittlig skillnad på 0,20 % (97,5 % konfidensintervall: 0,09, 0,299). Incidensen av hypoglykemi i linagliptingruppen (7,5 %) var signifikant lägre än i glimepiridgruppen (36,1 %). Patienter behandlade med linagliptin uppvisade en signifikant genomsnittlig minskning av kroppsvikten från baslinjen jämfört med signifikant viktökning hos patienter som fick glimepirid (-1,39 respektive +1,29 kg).

#### *Linagliptin som tillägg för patienter med svår njurfunktionsnedsättning, 12-veckors placebokontrollerad (konstant bakgrundsbehandling) och 40-veckors placebokontrollerad förlängning (variabel bakgrundsbehandling)*

Effekt och säkerhet för linagliptin studerades även i patienter med diabetes mellitus typ 2 med svår njurfunktionsnedsättning i en dubbelblindstudie med placebo i 12 veckor, under vilka bakgrundsbehandlingen av antidiabetiska läkemedel var konstant. De flesta patienterna (80,5 %) fick insulin med som bakgrundsbehandling, antingen som monoterapi eller i kombination med andra orala antidiabetika såsom sulfonureid, glinid eller pioglitazon. Det var också en ytterligare 40-veckors uppföljande behandlingsperiod under vilken dosjusteringar i den antidiabetiska bakgrundsterapien tilläts.

Linagliptin visade signifikanta förbättringar i HbA<sub>1c</sub> (-0,59 % ändring jämfört med placebo efter 12 veckor) från en baslinje HbA<sub>1c</sub> på i genomsnitt 8,2 %. Den observerade skillnaden i HbA<sub>1c</sub> jämfört med placebo var -0,72 % efter 52 veckor.

Kroppsvikten skiljde sig inte signifikant mellan grupperna. Den observerade incidensen av hypoglykemier hos patienter som fick linagliptin var högre än för placebo, på grund av en ökning i icke-symptomatiska hypoglykemiska händelser. Det sågs ingen skillnad mellan grupperna avseende allvarliga hypoglykemiska händelser.

#### *Linagliptin som tilläggsbehandling hos äldre (ålder ≥70 år) med diabetes mellitus typ 2*

Effekt och säkerhet av linagliptinbehandling hos äldre (70 år och äldre) med diabetes mellitus typ 2 utvärderades i en dubbelblind studie på 24 veckor. Patienter fick metformin och/eller sulfonureid och/eller insulin som bakgrundsbehandling. Dosering för bakgrundsbehandling med antidiabetiska läkemedel hölls stabil under de första 12 veckorna, varefter justeringar tilläts. Linagliptin resulterade i signifikant förbättring av HbA<sub>1c</sub> (-0,64 % förändring jämfört med placebo vid 24 veckor), från en genomsnittlig baslinje för HbA<sub>1c</sub> på 7,8 %. Signifikant förbättring av fastevärden för plasmaglukos (FPG) sågs också med linagliptin jämfört med placebo. Kroppsvikt skiljde inte signifikant mellan grupperna.

#### *Kardiovaskulär och renal säkerhetsstudie med linagliptin (CARMELINA)*

CARMELINA var en randomiserad studie på 6 979 patienter med typ 2-diabetes med förhöjd kardiovaskulär risk, definierad som etablerad makrovaskulär sjukdom eller njursjukdom, vilka behandlades med linagliptin 5 mg (3 494) eller placebo (3 485) som tillägg till standardbehandling, inriktad mot regionala behandlingsmål för HbA<sub>1c</sub>, kardiovaskulära riskfaktorer och njursjukdom enligt regionala riktlinjer. Studiepopulationen omfattade 1 211 (17,4 %) patienter ≥75 år och 4 348 (62,3 %)

patienter med nedsatt njurfunktion. Cirka 19 % av populationen hade eGFR  $\geq 45$  till  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 28 % av populationen hade eGFR  $\geq 30$  till  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> och 15 % hade eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Genomsnittligt HbA<sub>1c</sub> vid baslinjen var 8,0 %.

Studien var utformad för att visa noninferioritet för det primära kardiovaskulära effektmåttet, som var en sammansättning av den första förekomsten av kardiovaskulär död eller en icke-fatal hjärtinfarkt eller en icke-fatal stroke (3P-MACE). Det renala sammansatta effektmåttet definierades som död på grund av njursjukdom eller varaktig, terminal njursjukdom eller varaktig minskning av eGFR med 40 % eller mer.

Efter en medianuppföljning på 2,2 år ökade inte linagliptin, som tillägg till standardbehandling, risken för större kardiovaskulära händelser eller njurhändelser. Ingen ökning av risk för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, vilket var ytterligare ett fastställt effektmått, sågs jämfört med standardbehandling utan linagliptin hos patienter med typ 2-diabetes (se tabell 2).

Tabell 2 Kardiovaskulära och renala utfall per behandlingsgrupp i studien CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Risikkvot
	Antal försökspersoner (%)	Incidens per 1000 PÅ *	Antal försökspersoner (%)	Incidens per 1000 PÅ *	(95 % konfidensintervall)
Antal patienter	3 494		3 485		
Primärt kardiovaskulärt sammansatt effektmått (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundärt renalt sammansatt effektmått (död på grund av njursjukdom, terminal njursjukdom, varaktig minskning av eGFR med 40 %)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Dödlighet oavsett orsak	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Kardiovaskulär död	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

\* PÅ=patientår

\*\* Noninferioritetstest för att visa att den övre gränsen för 95 % konfidensintervall för risikkvoten är mindre än 1,3

I analyser för progression till albuminuri (förändring från normoalbuminuri till mikro- eller makroalbuminuri, eller från mikroalbuminuri till makroalbuminuri) var den beräknade risikkvoten 0,86 (95 % konfidensintervall 0,78; 0,95) för linagliptin jämfört med placebo.

#### Kardiovaskulär säkerhetsstudie med linagliptin (CAROLINA)

CAROLINA var en randomiserad studie på 6 033 patienter med tidig typ 2-diabetes och förhöjd kardiovaskulär risk eller etablerade komplikationer som behandlades med linagliptin 5 mg (3 023) eller glimepirid 1–4 mg (3 010) som tillägg till standardbehandling (inklusive bakgrundsbehandling



med metformin hos 83 % av patienterna) inriktad mot regionala behandlingsmål för HbA<sub>1c</sub> och kardiovaskulära riskfaktorer. Studiepopulationens genomsnittsålder var 64 år och inkluderade 2 030 (34 %) patienter ≥70 år. Studiepopulation inkluderade 2 089 (35 %) patienter med kardiovaskulär sjukdom och 1 130 (19 %) patienter med nedsatt njurfunktion med eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> vid baslinjen. Genomsnittligt HbA<sub>1c</sub> vid baslinjen var 7,15 %.

Studien var utformad för att visa noninferioritet för det primära kardiovaskulära effektmåttet, som var en sammansättning av den första förekomsten av kardiovaskulär död eller en icke-fatal hjärtinfarkt eller en icke-fatal stroke (3P-MACE).

Efter en medianuppföljning på 6,25 år ökade inte linagliptin risken för större kardiovaskulära händelser (se tabell 3) jämfört med glimepirid. Resultaten överensstämde för patienter behandlade med eller utan metformin.

Tabell 3 Större kardiovaskulära händelser (MACE) och mortalitet per behandlingsgrupp i studien CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepiride (1-4 mg)		Risikkvot
	Antal försöks- personer (%)	Incidens per 1000 PÅ *	Antal försöks- personer (%)	Incidens per 1000 PÅ *	(95 % konfidensintervall)
Antal patienter	3 023		3 010		
Primärt kardiovaskulärt sammansatt effektmått (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Dödlighet oavsett orsak	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Kardiovaskulär död	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,8; 1,24)
Sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

\* PÅ=patientår

\*\* Noninferioritetstest för att visa att den övre gränsen för 95 % konfidensintervall för risikkvoten är mindre än 1,3

Under hela behandlingsperioden (mediantid för behandling 5,9 år) var frekvensen av patienter med måttlig eller svår hypoglykemi 6,5 % på linagliptin jämfört med 30,9 % på glimepirid, svår hypoglykemi uppstod hos 0,3 % av patienterna på linagliptin jämfört med hos 2,2 % på glimepirid.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för linagliptin för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för linagliptin har undersökts noga hos friska försökspersoner och patienter med diabetes mellitus typ 2. Efter oral administrering av dosen 5 mg till friska, frivilliga försökspersoner eller patienter, absorberades linagliptin snabbt, med maximal koncentration (median T<sub>max</sub>) på 1,5 timmar efter intag.

Plasmakoncentrationen av linagliptin avtar trifasiskt med lång terminal halveringstid (terminal halveringstid för linagliptin är mer än 100 timmar). Detta är framförallt relaterat till den mättnadsbara,

kraftiga bindningen av linagliptin till DPP-4 och bidrar inte till ackumulation av läkemedlet. Den effektiva halveringstiden för ackumulation av linagliptin, bestämd genom oral administrering av upprepade doser linagliptin 5 mg, är ca 12 timmar. Efter tillförsel av linagliptin 5 mg en gång dagligen, uppnåddes steady state-koncentration i plasma vid den tredje dosen. AUC i plasma ökade ca 33 % efter dosering med doser på 5 mg vid steady state jämfört med AUC efter den första dosen. Intra och inter-variationskoefficienterna för AUC av linagliptin var liten (12,6 % resp. 28,5 %). På grund av den koncentrationsberoende bindningen av linagliptin till DPP-4 är farmakokinetiken, baserad på total exponering av linagliptin, inte linjär. Total plasma AUC av linagliptin ökade mindre än proportionellt mot dosen, medan obunden AUC i princip ökade dosproportionellt. Farmakokinetiken av linagliptin var i allmänhet likartad hos friska försökspersoner och patienter med diabetes mellitus typ 2.

### Absorption

Den absoluta biotillgängligheten för linagliptin är ca 30 %. Samtidig tillförsel av en fettrik måltid och linagliptin förlängde tiden till  $C_{max}$  med 2 timmar och sänkte  $C_{max}$  med 15 %, men ingen påverkan på  $AUC_{0-72h}$  observerades. Ingen kliniskt relevant effekt av förändringarna i  $C_{max}$  eller  $T_{max}$  förväntas, av det skälet kan linagliptin administreras med eller utan föda.

### Distribution

På grund av bindning till vävnaderna, är den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen vid steady state efter en intravenös dos av linagliptin 5 mg till friska försökspersoner ca 1 110 liter, vilket visar att linagliptin i hög utsträckning distribueras till vävnaderna. Bindningen av linagliptin till plasmaprotein är koncentrationsberoende, den minskar från ca 99 % vid 1 nmol/l till 75–89 % vid  $\geq 30$  nmol/l, vilket speglar mättnad av bindningen till DPP-4 med ökande koncentration av linagliptin. Vid höga koncentrationer, när DPP-4 är fullständigt mättad, binds 70–80 % av linagliptin till andra plasmaproteiner än DPP-4, vilket medförde att 20–30 % var obundet i plasma.

### Metabolism

Efter en oral dos av [ $^{14}C$ ] linagliptin 10 mg utsöndrades ungefär 5 % av radioaktiviteten i urin. Metabolism spelar en underordnad roll vid eliminationen av linagliptin. En huvudmetabolit motsvarande av 13,3 % linagliptin vid steady state upptäcktes, vilken visades vara farmakologiskt inaktiv och därmed inte bidrar till den hämmande effekten av linagliptin på DPP-4-aktiviteten i plasma.

### Eliminering

Efter tillförsel av en oral dos [ $^{14}C$ ] linagliptin till friska försökspersoner, utsöndrades ungefär 85 % av den tillförda radioaktiviteten i faeces (80 %) eller urin (5 %) inom 4 dagar efter dosering. Renalt clearance vid steady state var ca 70 ml/min.

### Särskilda populationer

#### *Nedsatt njurfunktion*

En öppen studie med upprepade dosering genomfördes för att utvärdera farmakokinetiken av linagliptin (5 mg dos) till patienter med varierande grad av kroniskt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner med normal njurfunktion. Studien inkluderade patienter med nedsatt njurfunktion klassificerade baserat på kreatininclearance som mildt (50 - <80 ml/min), måttligt (30 - <50 ml/min) och svårt nedsatt njurfunktion (<30 ml/min) liksom patienter med terminal njursvikt med hemodialysbehandling. Dessutom jämfördes patienter med diabetes mellitus typ 2 och svårt nedsatt njurfunktion (<30 ml/min) med patienter med diabetes mellitus typ 2 och normal njurfunktion. Kreatininclearance mättes genom 24-timmars kreatininclearancebestämningar i urin eller från serumkreatinin baserat på Cockcroft-Gaults formel:  $CrCl = (140 - \text{ålder}) \times \text{vikt}/72 \times \text{serumkreatinin}$  [x 0,85 för kvinnliga patienter], där ålder är år, vikt är kg och serumkreatinin är mg/dl. Vid steady state förhållanden var exponeringen med linagliptin hos patienter med mildt nedsatt njurfunktion jämförbar med friska försökspersoner. Vid måttligt nedsatt njurfunktion observerades en måttlig ökning av exponeringen på ca 1,7 gånger jämfört med kontroller. Exponeringen hos patienter med diabetes mellitus typ 2 med svårt nedsatt njurfunktion ledde till en ökning på cirka 1,4 gånger jämfört med patienter med diabetes mellitus typ 2 med normal njurfunktion. Beräkningar av AUC vid steady state för linagliptin hos patienter med terminal njursvikt indikerade att exponeringen var

likvärdig som hos patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion. Dessutom förväntas inte eliminering av linagliptin via hemodialys eller peritonealdialys i någon terapeutiskt signifikant omfattning. Det krävs därför ingen dosjustering av linagliptin till patienter med någon form av nedsatt njurfunktion.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter utan diabetes med mild, måttlig eller svår leverinsufficiens (enligt Child-Pugh klassificering) var genomsnittligt AUC och  $C_{max}$  för linagliptin likartat som hos friska matchade kontroller efter administrering av upprepade doser linagliptin 5 mg. Ingen dosjustering för linagliptin föreslås för diabetespatienter med mild, måttlig eller svår leverinsufficiens.

#### *Body Mass Index (BMI)*

Ingen dosjustering är nödvändig baserad på BMI. BMI har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken av linagliptin baserad på en populationsfarmakokinetisk analys av fas I och fas II-data. De kliniska studierna före godkännandet genomfördes på BMI upp till och med 40 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Kön*

Ingen dosjustering är nödvändig baserad på kön. En populationsfarmakokinetisk analys av fas I och fas II-data visar att kön inte har någon kliniskt relevant effekt på linagliptins farmakokinetik.

#### *Äldre*

Ingen dosjustering behövs vid åldrar upp till 80 år, eftersom ålder inte har visat kliniskt relevant inverkan på farmakokinetiken av linagliptin baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av fas I och fas II-data. Äldre patienter (65–80 år, den äldsta patienten var 78 år) hade jämförbara plasmakoncentrationer av linagliptin jämfört med yngre personer.

#### *Pediatrisk population*

I en pediatrik fas 2-studie undersöktes farmakokinetiken och farmakodynamiken för 1 mg och 5 mg linagliptin hos barn och ungdomar  $\geq 10$  till  $< 18$  år med typ 2 diabetes mellitus. De farmakokinetiska och farmakodynamiska svar som observerades överensstämde med de som sågs hos vuxna försökspersoner. Linagliptin 5 mg var överlägset bättre än 1 mg med avseende på dalvärdet för DPP-4-hämning (72 % jämfört med 32 %,  $p=0,0050$ ) och uppvisade en numeriskt större reduktion av HbA<sub>1c</sub> med avseende på justerad genomsnittlig förändring från baslinjen (-0,63 % jämfört med -0,48 %, ej signifikant). På grund av begränsningen av data ska resultaten tolkas med försiktighet.

#### *Etnicitet*

Ingen dosjustering på grund av etnicitet är nödvändig. Etnicitet har ingen uppenbar effekt på plasmakoncentrationen av linagliptin baserat på en sammanlagd analys av tillgängliga farmakokinetiska data, inkluderande patienter av kaukasiskt, spanskt, afrikanskt och asiatiskt ursprung. Dessutom visade sig farmakokinetiska karakteristika för linagliptin vara likartade i separata fas I-studier med friska frivilliga japanska, kinesiska och kaukasiska försökspersoner.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Lever, njurar och magtarmkanalen är primära målorgan för toxicitet i mus och råttor vid upprepad dosering av linagliptin vid mer än 300 gånger human exponering.

Hos råttor sågs effekter på reproduktionsorgan, thyroidea och lymfatiska systemet vid mer än 1 500 gånger humanexponeringen. Vid måttliga doser till hund observerades en stark pseudo-allergisk reaktion, som medförde kardiovaskulära förändringar och som bedömdes som specifik för hund.

Lever, njurar, mage, reproduktionsorgan, tymus, mjälte och lymfkörtlar var målorgan för toxiciteten hos cynomolgusapor vid mer än 450 gånger humanexponeringen. Vid mer än 100 gånger humanexponeringen var magirritation det främsta fyndet hos dessa apor.

Linagliptin och dess huvudsakliga metabolit uppvisade ingen genotoxisk potential.

Orala karcinogenstudier under 2 år med råttor och mus visade inga tecken på karcinogenicitet hos råttor eller hanmöss. Hos honmöss förekom en signifikant högre incidens malignt lymfom vid den högsta dosen ( $> 200$  gånger humanexponeringen), vilket inte anses relevant för människa (förklaring: ej

behandlingsrelaterad utan orsakad av mycket variabel bakgrundsincidens). Dessa studier föranleder ingen oro för karcinogenicitet hos människa.

Den dos som inte orsakar några negativa effekter (NOAEL) avseende fertilitet, tidig embryonal utveckling och teratogenicitet hos råttor bestämdes till >900 gånger humanexponeringen. NOAEL för toxicitet på mödrar, embryon, foster och avkomma till råttor var 49 gånger humanexponeringen. Inga teratogena effekter observerades hos kanin vid >1 000 gånger humandosen. NOAEL på 78 gånger humanexponeringen noterades för embryo-fetal toxicitet hos kanin och för toxicitet på mödrar var NOAEL 2,1 gånger humanexponeringen. Därför anses det osannolikt att linagliptin påverkar reproduktionen vid terapeutisk exponering i människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Hypromellos

Kros повідon

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Hypromellos

Talk

Titandioxid (E171)

Makrogol typ 3350

Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

30 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tabletterna levereras i blister tillverkade av en kombinerad oPA-Alu-PVC-folie förseglad med en aluminiumfolie.

Förpackningsstorlekar:

Blister: 10, 28, 30, 56, 90, 100 tabletter.

Endosblister: 10x1, 28x1, 30x1, 56x1, 90x1, 100x1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

37832

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.4.2021