

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Linagliptin/Metformin Sandoz 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Linagliptin/Metformin Sandoz 2,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Linagliptin/Metformin Sandoz 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi tabletti sisältää 2,5 mg linagliptiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

Linagliptin/Metformin Sandoz 2,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi tabletti sisältää 2,5 mg linagliptiinia ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Linagliptin/Metformin Sandoz 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Beigen värinen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti. Tabletin toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä ”2.5/850”.  
Jakouurre on tarkoitettu nielemisen helpottamiseksi, ei annoksiin jakamista varten.

Linagliptin/Metformin Sandoz 2,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Vaaleanpunainen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti. Tabletin toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä ”2.5/1000”.  
Jakouurre on tarkoitettu nielemisen helpottamiseksi, ei annoksiin jakamista varten.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Linagliptin/Metformin Sandoz on tarkoitettu tyypin 2 diabetesta sairastaville aikuispotilaille ruokavalion ja liikunnan ohella parantamaan glukoositasapainoa:

- potilailla, joilla veren glukoositasapaino ei pysy riittävän hyvin hallinnassa metformiinin suurimmalla siedetyllä annoksella
- yhdistettynä muihin diabeteksen hoitoon tarkoitettuihin lääkevalmisteisiin, insuliini mukaan lukien, kun veren glukoositasapaino ei pysy riittävän hyvin hallinnassa metformiinilla ja näillä muilla lääkevalmisteilla
- potilaille, jotka saavat jo linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoitoa erillisinä tabletteina.

(käytettävissä olevaa tietoa erilaisista yhdistelmistä kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Aikuiset, joiden munuaistoiminta on normaali (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

Hyperglykemian hoidossa linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisteen annos on määritettävä yksilöllisesti potilaan nykyisen hoidon, hoitotehon ja siedettävyyden perusteella, ylittämättä kuitenkaan suositeltua linagliptiinin enimmäisannosta 5 mg/vrk ja metformiinihydrokloridin enimmäisannosta 2 000 mg/vrk.

*Potilaat, joiden glukoositasapaino ei korjaudu riittävästi pelkällä suurimmalla siedetyllä metformiiniannoksella*

Ellei potilaan glukoositasapaino ole korjautunut riittävästi pelkällä metformiinilla, hoito linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisteella pitäisi aloittaa annoksella, josta potilas saa 2,5 mg linagliptiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 5 mg) ja saman metformiiniannoksen, jota hän on aikaisemmin käyttänyt.

*Potilaat, jotka käyttävät entuudestaan sekä linagliptiinia että metformiinia*

Kun potilas siirtyy samanaikaisesta linagliptiini- ja metformiinihoidosta linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisteeseen, hoito aloitetaan samoilla linagliptiini- ja metformiiniannoksilla, joita potilas on käyttänyt.

*Potilaat, joiden glukoositasapaino ei korjaudu riittävästi metformiinin ja sulfonyyliurean suurimmalla siedetyllä annoksella*

Linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisteen annoksesta pitäisi saada 2,5 mg linagliptiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 5 mg) ja sama metformiiniannos, jota potilas on aikaisemmin käyttänyt. Käytettäessä linagliptiinia/metformiinihydrokloridia yhdessä sulfonyyliurean kanssa, pienempien sulfonyyliurea-annosten käyttö saattaa olla tarpeen hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

*Potilaat, joiden glukoositasapaino ei korjaudu riittävästi insuliinilla ja metformiinin suurimmalla siedetyllä annoksella*

Linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisteen annoksesta pitäisi saada 2,5 mg linagliptiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 5 mg) ja sama metformiiniannos, jota potilas on aikaisemmin käyttänyt. Kun linagliptiinia ja metformiinihydrokloridia käytetään yhdessä insuliinin kanssa, pienemmän insuliiniannoksen käyttö saattaa olla tarpeen hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Erilaisia metformiiniannoksia varten Linagliptin/Metformin Sandoz -valmistetta on saatavana tabletteina, jotka sisältävät 2,5 mg linagliptiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia tai 2,5 mg linagliptiinia ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

### Erityisryhmät

#### *Äkkäät potilaat*

Metformiini erittyy munuaisten kautta, joten iäkkäiden potilaiden linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoidossa on noudatettava varovaisuutta. Munuaistoimintaa on seurattava metformiiniin liittyvän maitohappoasidoosin välttämiseksi, etenkin iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

GFR-arvo on arvioitava ennen metformiinia sisältävien valmisteiden käytön aloittamista ja vähintään kerran vuodessa sen jälkeen. Jos munuaisten vajaatoiminnan etenemisriski on suurentunut tai kyseessä on iäkäs potilas, munuaistoiminta on arvioitava tiheämmin, esim. 3–6 kuukauden välein.

Jos potilaan GFR-arvo on < 60 ml/min, maitohappoasidoosin riskiä mahdollisesti suurentavat riskitekijät (ks. kohta 4.4) on käytävä läpi ennen kuin metformiinihoidon aloittamista harkitaan.

Mikäli Linagliptin/Metformin Sandoz -valmisteesta ei ole saatavilla asianmukaista vahvuutta, vaikuttavia aineita on käytettävä erillisinä valmisteina kiinteän yhdistelmävalmisteen sijasta.

Taulukko 1: Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

GFR, ml/min	Metformiini	Linagliptiini

60–89	Enimmäisvuorokausiannos on 3000 mg. Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.	Annosta ei muuteta.
45–59	Enimmäisvuorokausiannos on 2000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Annosta ei muuteta.
30–44	Enimmäisvuorokausiannos on 1000 mg Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Annosta ei muuteta.
< 30	Metformiini on vasta-aiheinen.	Annosta ei muuteta.

#### Maksan vajaatoiminta

Linagliptin/Metformin Sandoz -valmisteen sisältämän vaikuttavan aineen metformiinin takia valmistetta ei suositella maksan vajaatoiminnassa (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisteen käytöstä maksan vajaatoimintapotilailla ei ole kliinistä kokemusta.

#### Pediatriset potilaat

Kliinisessä tutkimuksessa tehoa ei varmistettu 10–17 vuoden ikäisillä pediatrisilla potilailla (ks. kohdat 4.8 ja 5.2). Siksi linagliptiinin käyttöä lasten ja nuorten hoitoon ei suositella. Linagliptiinia ei ole tutkittu alle 10 vuoden ikäisillä pediatrisilla potilailla.

#### Antotapa

Linagliptin/Metformin Sandoz otetaan kahdesti vuorokaudessa aterioiden yhteydessä metformiinin käyttöön liittyvien ruoansulatuskanavan haittojen vähentämiseksi.

Potilaiden on jatkettava ruokavalionsa noudattamista siten, että hiilihydraattien saanti jakautuu tasaisesti päivän mittaan. Ylipainoisten potilaiden on jatkettava vähäkalorisen ruokavalion noudattamista.

Jos annos jää väliin, se on otettava heti, kun potilas muistaa asian. Kaksinkertaista annosta ei kuitenkaan saa ottaa kerralla. Tässä tapauksessa unohtunut annos on jätettävä väliin.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)
- Diabeettinen prekooma
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min)
- Akuutti tila, joka saattaa vaikuttaa munuaistoimintaan, esim. nestehukka, vaikea infektio tai sokki
- Sairaus, joka voi aiheuttaa kudosten hypoksiaa (erityisesti akuutti sairaus tai paheneva krooninen sairaus), esim. dekompensoitu sydämen vajaatoiminta, hengitysvajaus, äskettäin sairastettu sydäninfarkti, sokki
- Maksan vajaatoiminta, akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi (ks. kohta 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset**

#### Yleistä

Linagliptin/Metformin Sandoz -hoitoa ei saa käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa.

### Hypoglykemia

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

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

Hypoglykemia ei kuulu linagliptiinin, metformiinin eikä näiden lääkeaineiden yhdistelmähoidon tunnettuihin haittavaikutuksiin. Kliinisissä tutkimuksissa hypoglykemian ilmaantuvuus oli pieni ja samaa luokkaa yhdistelmähoitoa ja pelkkää metformiinihoitoa käyttävillä.

### Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen mutta vakava metabolinen komplikaatio, jota ilmenee useimmiten munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä tai kardiorespiratorisen sairauden tai sepsiksen yhteydessä. Munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä metformiinia kertyy elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä.

Nestehukan (vaikea ripuli tai oksentelu, kuume tai vähentynyt nesteen saanti) yhteydessä metformiinin käyttö on tauotettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

Jos potilas saa metformiinihoitoa, munuaistoimintaa potentiaalisesti heikentävien lääkevalmisteiden (kuten verenpainelääkkeiden, diureettien ja tulehduskipulääkkeiden) käyttö on aloitettava varoen. Muita maitohappoasidoosin riskitekijöitä ovat liiallinen alkoholinkäyttö, maksan vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkittynyt paasto ja kaikki tilat, joihin liittyy hypoksiaa, sekä maitohappoasidoosia potentiaalisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilaille ja/tai hoitajille on kerrottava maitohappoasidoosin riskistä. Maitohappoasidoosin tyypioireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskrampit, voimattomuus ja hypotermia. Tilan edessä kehittyy kooma. Jos potilaalla epäillään näitä oireita, hänen on lopetettava metformiinin käyttö ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH (< 7,35), suurentunut plasman laktaattipitoisuus (> 5 mmol/l), suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhde.

### Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, joka johtaa metformiinin kumuloitumiseen ja maitohappoasidoosin riskin suurenemiseen. Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.5.

### Munuaistoiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen, ks. kohta 4.2. Metformiini on vasta-aiheinen potilailla, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja se on tauotettava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila, ks. kohta 4.3.

### Sydämen toiminta

Sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla hypoksian ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurempi. Potilailla, joilla on vakaa krooninen sydämen vajaatoiminta, linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmistetta voidaan käyttää, jos sydämen ja munuaisten toimintaa seurataan säännöllisesti. Potilailla, jotka kärsivät akuutista ja epävakaasta sydämen vajaatoiminnasta, linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisteen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

### Leikkaushoito

Metformiinihoito on tauotettava yleisanestesiassa tai spinaali- tai epiduraalianestesiassa tehtävän leikkauksen yhteydessä. Hoito voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta

tai peroraalisen ravitsemuksen aloittamisesta, mikäli munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi.

#### Läkkäät potilaat

80-vuotiaiden tai vanhempien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.2).

#### Kliinisen tilan muutokset potilailla, joiden tyyppin 2 diabetes on aiemmin ollut hyvässä hoitotasapainossa

Linagliptin/Metformin Sandoz sisältää metformiinia. Jos potilaalle, jonka tyyppin 2 diabetes on aiemmin ollut hyvässä hoitotasapainossa linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoidon aikana, kehittyy laboratorioarvojen poikkeavuuksia tai kliininen sairaus (etenkin oireiltaan epäselvä sairaus, jonka diagnosointi on vaikeaa), hänet on arvioitava viipymättä ketoasidoosin ja maitohappoasidoosin varalta. Arvioinnin yhteydessä on määritettävä seerumin elektrolyytti- ja ketoainearvot, verensokeri ja tarvittaessa veren pH ja laktaatti-, pyruvaatti- ja metformiinipitoisuudet. Jos potilaalla on kumpi tahansa asidoosi, linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoito lopetetaan välittömästi ja ryhdytään asianmukaisiin toimiin tilanteen korjaamiseksi.

#### 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, linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisteen käyttö pitää lopettaa ja jos haimatulehdus diagnosoidaan, linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoitoa 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, linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoito on lopetettava.

#### B12-vitamiini

Metformiini saattaa pienentää seerumin B12-vitamiinipitoisuutta. B12-vitamiinipitoisuuden pienenemisen riski suurenee metformiiniannoksen suurentuessa, hoidon pidentyessä ja/tai potilailla, joilla on B12-vitamiinin puutoksen riskitekijöitä. Jos on syytä epäillä B12-vitamiinin puutosta 5 (esim. anemian tai neuropatian yhteydessä), seerumin B12-vitamiinipitoisuutta on seurattava. B12-vitamiinipitoisuuden säännöllinen seuranta voi olla tarpeen potilailla, joilla on B12-vitamiinin puutoksen riskitekijöitä. Metformiinihoitoa jatketaan niin kauan, kun potilas sietää sitä eikä vasta-aiheita ole. B12-vitamiinin puutukseen annetaan asianmukaista korjaavaa hoitoa vallitsevien kliinisten hoitosuosituksen mukaisesti.

#### Linagliptin/Metformin Sandoz sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Näitä tutkimuksia on kuitenkin tehty kummallakin vaikuttavalla aineella, eli linagliptiinilla ja metformiinilla. Toistuvien linagliptiini- ja metformiiniannosten samanaikainen anto ei muuttanut merkittävästi linagliptiinin eikä metformiinin farmakokinetiikkaa terveillä koehenkilöillä eikä potilailla.

#### Linagliptiini

*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-glykoproteiinivälitteistä 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 merkitsevien yhteisvaikutusten riski samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden kanssa on pieni.

Metformiini:

Metformiinihydrokloridi ei muuttanut kliinisesti merkitsevästi 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).

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 ritonaviiri-annoksen jälkeen. Plasman vakaan tilan linagliptiini- $C_{max}$ -pitoisuuksien simuloinnit ritonaviirin kanssa ja ilman sitä osoittivat, että pitoisuuden kasvuun ei liity kumuloidumisen lisääntymistä. Näiden linagliptiinin farmakokinetiikassa tapahtuvien muutosten ei katsottu olevan kliinisesti merkitseviä. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei siten ole odotettavissa muiden P-glykoproteiinin /CYP3A4:n estäjien kanssa.

Rifampisiini:

Linagliptiinin 5 mg annos yhdessä rifampisiinin (voimakas P-glykoproteiinin ja CYP3A4:n indusoija) 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 fenytoinin, kanssa ei ole tutkittu.

#### Linagliptiiniin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Kuten alla esitetään, kliinisissä tutkimuksissa linagliptiinilla ei ollut kliinisesti merkitsevää 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 merkitsevästi metformiinihydrokloridin (OCT:n substraatin) farmakokinetiikkaa terveiden tutkimushenkilöiden elimistössä, kun sitä annettiin 10 mg 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 merkitsevää. Glibenklamidin metaboloitumisesta vastaa ensisijaisesti CYP2C9, joten nämä tulokset tukevat johtopäätöstä, että linagliptiini ei ole CYP2C9:n estäjä. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei siksi ole odotettavissa muiden sulfonyyliureoiden (esim. gliptisidin, tolbutamidin ja glimepiridin) kanssa, jotka, kuten glibenklamidi, eliminoituvat ensisijaisesti CYP2C9:n välityksellä.

#### Digoksiini:

Linagliptiinilla ei ollut vaikutusta digoksiinin farmakokinetikkaan terveiden tutkimushenkilöiden elimistössä, kun sitä annettiin 5 mg 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 farmakokinetikkaa.

#### Simvastatiini:

Toistuvat päivittäiset linagliptiiniannokset vaikuttivat vain hyvin vähän simvastatiinin, herkän CYP3A4-substraatin, vakaan tilan farmakokinetikkaan 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  $C_{max}$ -arvo 10 %.

#### Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet:

Samanaikaisesti annettu 5 mg:n linagliptiiniannos ei muuttanut levonorgestreelin eikä etinyliestradiolin vakaan tilan farmakokinetikkaa.

#### Metformiini

##### *Lääkeyhdistelmät, joiden käytössä on noudatettava varovaisuutta*

Glukokortikoideilla (systemiset ja paikalliset), beeta-2-agonisteilla ja diureeteilla on luontainen veren glukoosipitoisuutta suurentava vaikutus. Tästä on kerrottava potilaille, ja glukoosiarvoja on seurattava tavanomaista tiheämmin, erityisesti kun hoito näillä lääkkeillä aloitetaan. Diabeteslääkkeen annosta on muutettava tarvittaessa näiden lääkkeiden käytön aikana sekä käytön lopettamisen yhteydessä.

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Tällaisia ovat esimerkiksi tulehduskipulääkkeet, myös selektiiviset syklo-oksigenaasi (COX) II:n estäjät, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, etenkin loop-diureetit.

Munuaistoiminnan tarkka seuranta on tarpeen, jos tällaisia valmisteita otetaan käyttöön tai käytetään yhdessä metformiinin kanssa.

#### Orgaaniset kationiset kuljetusaineet (OCT)

Metformiini on substraatti molemmille kuljetusaineille OCT1 ja OCT2. Metformiinin samanaikainen ottaminen seuraavien aineiden kanssa:

- OCT1-estäjät (kuten verapamiili) saattavat vähentää metformiinin vaikutusta
- OCT1:tä indusoivat aineet (kuten rifampisiini) saattavat lisätä metformiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta ja lisätä sen vaikutusta
- OCT2-estäjät (kuten simetidiini, dolutegraviiri, ranolatsiini, trimetopriimi, vandetanibi, isavukonatsoli) saattavat vähentää metformiinin eliminaatiota munuaisten kautta, ja näin lisätä metformiinin pitoisuutta plasmassa
- aineet, jotka estävät sekä OCT1:tä ja OCT2:ta (kuten kritsotinibi ja olabaribi) saattavat vaikuttaa metformiinin tehoon ja sen eliminaatioon munuaisten kautta

Varovaisuutta tulisi näin ollen noudattaa otettaessa näitä lääkkeitä samanaikaisesti metformiinin kanssa, etenkin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, koska tämä voi nostaa metformiinin pitoisuutta plasmassa. Tarvittaessa voidaan harkita annoksen muuttamista, koska OCT:tä estävät/indusoivat aineet voivat vaikuttaa metformiinin tehoon.

*Samanaikaista käyttöä ei suositella*

#### Alkoholi

Alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohappoasidoosin riski etenkin paaston, vajaanavitsemuksen tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

#### Jodivarjoaineet

Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

### **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).

Vähäiset tiedot metformiinin käytöstä raskauden aikana viittaavat siihen, että hoitoon ei liity synnyneiden epämuodostumien riskin suurenemista. Eläinkokeissa metformiinilla ei ole havaittu haitallisia lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Ei-kliinisissä lisääntymistutkimuksissa linagliptiinin ja metformiinin samanaikaisella käytöllä ei havaittu olevan additiivista teratogeenista vaikutusta.

Linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoitoa ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi, linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoito on lopetettava ja potilaan on siirryttävä mahdollisimman pian insuliinihoitoon, jotta poikkeaviin veren glukoosipitoisuuksiin liittyvä sikiöpämuodostumariski voidaan minimoida.

#### Imetys

Eläintutkimuksissa on todettu, että sekä metformiini että linagliptiini erittyvät rotan maitoon. Pieniä määriä metformiinia erittyy ihmisen rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö linagliptiini ihmisen rintamaitoon. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

#### Hedelmällisyys

Linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisteen vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Linagliptiinilla ei havaittu olevan haitallista vaikutusta uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisteen ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on kuitenkin varoitettava hypoglykemian riskistä, jos linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmistetta käytetään samanaikaisesti sellaisten diabeteslääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa (esim. sulfonyyliureat).

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

2,5 mg x 2 linagliptiiniannoksen (tai bioekvivalentin 5 mg x 1 annoksen) turvallisuutta samanaikaisen metformiinihoidon yhteydessä on arvioitu yli 6 800 potilaalla, joilla oli tyyppin 2 diabetes.

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa yli 1 800 potilasta käytti hoitoannosta (joko 2,5 mg x 2 linagliptiiniannos tai bioekvivalentti 5 mg x 1 annos) yhdessä metformiinin kanssa  $\geq$  12/24 viikon ajan.

Seitsemän lumekontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuus oli samaa luokkaa lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmällä (54,3 %) ja 2,5 mg linagliptiiniannoksen ja metformiinin yhdistelmällä (49,0 %). Haittatapahtumista johtuvan hoidon keskeyttämisen yleisyys oli samaa luokkaa lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmällä (3,8 %) ja 2,5 mg linagliptiiniannoksen ja metformiinin yhdistelmällä (2,9 %).



Yleisimmin ilmoitettu linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoidon haittavaikutus oli ripuli (1,6 %), jonka esiintyvyys oli samaa luokkaa kuin metformiinin ja lumelääkkeen yhdistelmällä (2,4 %). Jos linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean kanssa, hypoglykemiaa voi esiintyä ( $\geq 1$  potilaalla 10:stä).

#### Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Seuraavassa esitetään kaikissa kliinisissä linagliptiinin + metformiinin yhdistelmää tai jompaakumpaa lääkeainetta (linagliptiiniä tai metformiinia) koskeneissa tutkimuksissa tai markkinoilletulon jälkeisessä kliinisessä käytössä ilmoitetut haittavaikutukset elinjärjestelmäluokittain. Jommankumman vaikuttavan aineen käytön yhteydessä aiemmin ilmoitetut haittavaikutukset saattavat olla linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisteen mahdollisia haittavaikutuksia, vaikka niitä ei olisi todettu tällä lääkevalmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja 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 ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 2 Linagliptiinia + metformiinia yksin (erikseen tai yhdistelmänä) tai muun diabeteslääkityksen lisänä käyttäneillä potilailla ilmoitetut haittavaikutukset kliinisessä tutkimuksessa ja valmisteen tultua kliiniseen käyttöön

<b>Elinjärjestelmäluokitus</b> Haittavaikutus	<b>Haittavaikutuksen yleisyys</b>
<b>Infektiot</b>	
Nenänielun tulehdus	melko harvinainen
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Yliherkkyys (esim. keuhkoputkien hyperreaktiivisuus)	melko harvinainen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>	
Hypoglykemia <sup>1</sup>	hyvin yleinen
Maitohappoasidoosi <sup>§</sup>	hyvin harvinainen
B <sub>12</sub> -vitamiinipuutos <sup>§</sup>	hyvin harvinainen
<b>Hermosto</b>	
Makuaistin häiriöt <sup>§</sup>	yleinen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yskä	melko harvinainen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Ruokahalun heikkeneminen	melko harvinainen
Ripuli	yleinen
Pahoinvointi	yleinen
Haimatulehdus	harvinainen <sup>#</sup>
Oksentelu	melko harvinainen
Ummetus <sup>2</sup>	melko harvinainen
Vatsakipu <sup>§</sup>	hyvin yleinen
<b>Maksa ja sappi</b>	
Maksasairaudet <sup>2</sup>	melko harvinainen
Hepatiitti <sup>§</sup>	hyvin harvinainen

<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>	
Angioedeema	harvinainen
Urtikaria	harvinainen
<b>Tulehdukset ja tartunnat</b>	
Punoitus §	hyvin harvinainen
Ihottuma	melko harvinainen
Kutina	melko harvinainen
Rakkulainen pemfigoidi	harvinainen <sup>#</sup>
<b>Tutkimukset</b>	
Amylaasipitoisuuden nousu	melko harvinainen
Kohonnut lipaasiarvo*	yleinen

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

<sup>#</sup> Linagliptiinin sydän- ja verisuoni- sekä munuaisturvallisuuden tutkimuksesta (CARMELINA) saadut tiedot, katso myös tiedot tuonnempaa

§ Haittavaikutuksia raportoitiin potilailla, jotka saivat metformiinia monoterapiana, eikä niitä ole todettu linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmistetta saavilla potilailla. Katso lisätietoja metformiinin valmisteyhteenvedosta.

<sup>1</sup> Haittavaikutusta todettiin käytettäessä linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmistetta yhdessä sulfonyyliurean kanssa

<sup>2</sup> Haittavaikutusta todettiin käytettäessä linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmistetta yhdessä insuliinin kanssa

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### *Hypoglykemia*

Yhdessä tutkimuksessa linagliptiinia käytettiin metformiinin ja sulfonyyliurean lisänä. Kun linagliptiinia ja metformiinia käytettiin samanaikaisesti sulfonyyliurean kanssa, yleisimmin ilmoitettu haittatahtuma oli hypoglykemia (23,9 % linagliptiini-, metformiini- ja sulfonyyliureahoidolla ja 16,0 % lume-, metformiini- ja sulfonyyliureahoidolla).

Kun linagliptiinia ja metformiinia annosteltiin samanaikaisesti insuliinin kanssa, yleisimmin ilmoitettu haittatahtuma oli hypoglykemia. Sen esiintyvyys oli kuitenkin verrattavissa lumelääkkeen ja metformiinin sekä insuliinin yhdistelmään (29,5 % linagliptiini-, metformiini- ja insuliinihoidolla ja 30,9 % lume-, metformiini- ja insuliinihoidolla), ja vaikeiden (hoitoa vaatineiden) tapausten määrä oli alhainen (1,5 % ja 0,9 %).

### *Muita haittavaikutuksia*

Ruoansulatuskanavan häiriötä kuten pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja ruokahaluttomuutta ja vatsakipua esiintyy yleensä linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoidon tai metformiinihydrokloridihoitoon alussa, ja ne menevät useimmiten ohitse itsenäisesti. Ennalta ehkäisevänä toimenpiteenä suositellaan, että linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmistetta otetaan aterian yhteydessä tai sen jälkeen. Gastrointestinaalista siedettävyyttä voidaan parantaa myös suurentamalla metformiinihydrokloridin annosta hitaasti.

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

CARMELINA-tutkimuksessa arvioitiin linagliptiinin sydän- ja verisuoni- sekä munuaisturvallisuutta verrattuna lumelääkkeeseen potilailla, joilla oli tyyppi 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 3494 potilasta, jotka saivat linagliptiinia (5 mg) ja 3485 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Molempia hoitoja käytettiin lisänä HbA<sub>1c</sub>- ja sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöiden standardihoidossa, joka oli alueellisten hoitovaatimusten mukainen. Haittatahtumia ja vakavia haittatahtumia 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-tilanteita (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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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**

### Linagliptiini

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui terveitä tutkimushenkilöitä, linagliptiinin 600 mg:n kerta-annokseen (120-kertainen annos suositeltuun annokseen verrattuna) ei liitetty annosriippuvien haittavaikutusten lisääntymistä. Yli 600 mg:n annoksista ihmisille ei ole kokemusta.

### Metformiini

Hypoglykemiaa ei ole havaittu enintään 85 g metformiinihydrokloridiannoksilla. Näillä annoksilla on kuitenkin esiintynyt maitohappoasidoosia. Suuri metformiinihydrokloridilyiannos tai samanaikaiset muut riskitekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin. Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa. Laktaatin ja metformiinihydrokloridin eliminaatio onnistuu tehokkaimmin hemodialyysin avulla.

### 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, oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A10BD11

Linagliptin/Metformin Sandoz on yhdistelmävalmiste, joka sisältää kahta diabeteslääkettä. Niiden vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan, mikä parantaa tyypin 2 diabeetikon glukoositasapainoa. Nämä lääkkeet ovat linagliptiini, joka on dipeptidyylipeptidaasi-4:n eli DPP-4:n estäjä, ja metformiinihydrokloridi, joka kuuluu biguanidien lääkeryhmään.

### Linagliptiini

#### *Vaikutusmekanismi*

Linagliptiini on DPP-4-entsyymien (dipeptidyylipeptidaasi 4) estäjä. DPP-4 osallistuu inkretiinihormonien GLP-1 (glukagonin kaltainen peptidi-1) ja GIP (glukoosista riippuvainen insulintrooppinen 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*.

## Metformiini

### *Vaikutusmekanismi*

Metformiinihydrokloridi on biguanidien ryhmään kuuluva lääke, joka alentaa veren glukoosipitoisuutta sekä aterioiden välillä että niiden jälkeen. Se ei kiihdytä insuliinin eritystä eikä siten aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiinihydrokloridi voi vaikuttaa kolmella tavalla:

- (1) estämällä glukoosin uudismuodostusta ja glykogenolyysiä ja vähentämällä siten maksan glukoosintuotantoa
- (2) lisäämällä insuliiniherkkyyttä lihaksissa, mikä tehostaa glukoosin soluunottoa ja hyväksikäyttöä perifeerisissä kudoksissa
- (3) hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistosta.

Metformiinihydrokloridi stimuloi solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasi-entsyymiin. Metformiinihydrokloridi lisää solukalvon spesifisten glukoosin kuljettajaproteiinien (GLUT) kuljetuskapasiteettia.

Metformiinihydrokloridi vaikuttaa suotuisasti ihmisen rasva-aineenvaihduntaan riippumatta sen vaikutuksesta veren glukoosipitoisuuteen. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa keskipitkissä tai pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyseridiarvoja.

### *Kliininen teho ja turvallisuus*

#### Linagliptiini metformiinihoidon lisänä

Linagliptiinin tehoa ja turvallisuutta yhdessä metformiinin kanssa arvioitiin kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 24 viikon pituisessa tutkimuksessa potilailla, joiden hoitotasapaino oli pelkällä metformiinihoidolla riittämätön. Linagliptiini metformiinihoidon lisänä paransi HbA<sub>1c</sub>-arvoja merkittävästi (-0,64 % muutos verrattuna lumeeeseen) lähtötilanteen keskiarvoon (8 %) nähden. Linagliptiini paransi merkittävästi myös plasman paastoglukoosiarvoja (-1,2 mmol/l) ja 2 tuntia aterian jälkeen mitattuja glukoosiarvoja (-3,7 mmol/l) verrattuna lumeeeseen. Linagliptiinihoidolla suurempi osuus potilaista saavutti < 7,0 % HbA<sub>1c</sub>-tavoitearvon (linagliptiinihoidolla 28,3 % kun taas lumehoidolla 11,4 %). Hypoglykemian ilmaantuvuus oli linagliptiini-ryhmässä samaa luokkaa kuin lumeryhmässä. Tutkittavien painossa ryhmien välillä ei ollut merkittäviä eroja.

24 viikon pituisessa, lumekontrolloidussa, faktorikokeena toteutetussa tutkimuksessa, jossa valmistetta arvioitiin ensimmäisenä hoitona, 2,5 mg x 2 linagliptiinihoito yhdessä metformiinin (500 tai 1 000 mg x 2) kanssa paransi glykemiaparametreja merkittävästi enemmän kuin kumpikaan hoito yksinään (lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub>-keskiarvo 8,65 %) (yhteenveto taulukossa 3).

Taulukko 3: Glykemiaparametrit viimeisellä käynnillä (24 viikon pituinen tutkimus) linagliptiini-, metformiini- ja yhdistelmähoidoilla potilailla, joiden tyyppin 2 diabeteksen hoitotasapaino oli riittämätön pelkkää ruokavaliohoitoa ja liikuntaa käytettäessä

	Lume- lääke	Linagliptiini 5 mg x 1 <sup>1</sup>	Metformiini- hydro- kloridi 500 mg x 2	Linagliptiini 2,5 mg x 2 <sup>1</sup> + metformiini- hydro- kloridi 500 mg x 2	Metformiini- hydro- kloridi 1 000 mg x 2	Linagliptiini 2,5 mg x 2 <sup>1</sup> + metformiini- hydro- kloridi 1 000 mg x 2
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>						
Potilasmäärä	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Ero lumeeseen nähden (korjattu keskiarvo) (95 % lv)	--	-0,6 (-0,9, -0,3)	-0,8 (-1,0, -0,5)	-1,3 (-1,6, -1,1)	-1,2 (-1,5, -0,9)	-1,7 (-2,0, -1,4)
HbA <sub>1c</sub> -arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (n, %)	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Lisähoitoa saaneet potilaat (%)	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
<b>Paastoplasman glukoosille (FPG)</b>						
Potilasmäärä	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Lähtötilanne (keskiarvo)	203	195	191	199	191	196
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Ero lumeeseen nähden (korjattu keskiarvo) (95 % lv)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

<sup>1</sup> Linagliptiinin kokonaisvuorokausiannos on 5 mg

HbA<sub>1c</sub>-keskiarvo pieneni yleensä enemmän lähtötilanteeseen nähden, jos potilaan HbA<sub>1c</sub>-lähtöarvo oli suuri. Vaikutus plasman lipidiarvoihin oli yleensä neutraali. Painon lasku oli linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoidolla samaa luokkaa kuin pelkällä metformiinihoidolla tai lumelääkkeellä, kun taas pelkkää linagliptiinihoitoa käyttäneiden potilaiden paino ei muuttunut lähtötilanteesta. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli samaa luokkaa kaikissa hoitoryhmissä (lume 1,4 %, 5 mg linagliptiini 0 %, metformiini 2,1 % ja 2,5 mg linagliptiini + metformiini kahdesti vuorokaudessa 1,4 %).

2,5 mg x 2 vs. 5 mg x 1 linagliptiiniannosten tehoa ja turvallisuutta yhdessä metformiinin kanssa vertailtiin kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 12 viikon pituisessa tutkimuksessa potilailla, joiden hoitotasapaino oli pelkällä metformiinihoidolla riittämätön. HbA<sub>1c</sub>-arvo pieneni molemmilla linagliptiiniannoksilla merkitsevästi ja muutos oli samaa luokkaa (lv: -0,07- 0,19): 5 mg x 1 annos johti -0,80 % pienenemiseen (lähtöarvo 7,98 %) ja 2,5 mg x 2 annos -0,74 % pienenemiseen (lähtöarvo 7,96 %) verrattuna lumelääkkeeseen. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli linagliptiiniyryhmässä samaa luokkaa kuin lumeryhmässä. Tutkittavien painossa ryhmien välillä ei ollut merkitseviä eroja.

#### Linagliptiini yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan

Linagliptiinin (5 mg) tehoa ja turvallisuutta verrattiin lumeeseen 24 viikkoa kestäneessä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joiden hoitotasapaino metformiinilla ja sulfonyyliurealla oli riittämätön. 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 merkitsevästi myös HbA<sub>1c</sub>-tavoitearvon < 7,0 % saavuttamista (linagliptiini-ryhmässä 31,2 % kun taas lumeryhmässä 9,2 %), ja myös paastoplasman glukoosille (FPG) -12,7 mg/dl alenemalla lumelääkkeeseen verrattuna. Ruumiinpaino ei eronnut merkittävästi ryhmien välillä.

#### Linagliptiini yhdistettynä metformiiniin ja insuliiniin

Lumelääkekontrolloidussa 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa arvioitiin linagliptiinin (5 mg kerran vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta, kun se lisättiin käytössä olevan insuliinihoidon tai insuliini-metformiini-yhdistelmähoidon rinnalle. Tässä tutkimuksessa 83 % potilaista käytti metformiinia yhdessä insuliinin kanssa. Linagliptiini yhdessä metformiinin ja insuliinin kanssa paransi merkitsevästi HbA<sub>1c</sub>-arvoja tässä alaryhmässä -0,68 % (lv: -0,78; -0,57) korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (keskimääräinen HbA<sub>1c</sub>-arvon lähtötaso 8,28 %) verrattaessa lumelääkkeeseen yhdessä metformiinin ja insuliinin kanssa. Potilaiden paino ei muuttunut merkittävästi lähtötasosta kummassakaan ryhmässä.

#### 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 linagliptiini-ryhmässä (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 iäkkäillä potilailla (70-vuotiaille tai vanhemmille), joilla oli tyyppin 2 diabetes

Linagliptiinin tehoa ja turvallisuutta iäkkäillä potilailla (70-vuotiaille tai vanhemmilla), joilla oli tyyppin 2 diabetes, arvioitiin 24 viikon pituisessa kaksoissokkotutkimuksessa. Potilaat saivat metformiinia ja/tai sulfonyyliureaa ja/tai insuliinia taustahoitona. Taustalla annettavien diabeteslääkkeiden annokset pidettiin vakaina ensimmäisen 12 viikon aikana, jonka jälkeen annosten säätäminen sallittiin. Linagliptiini paransi merkitsevästi HbA<sub>1c</sub>-arvoja (-0,64 %:n muutos verrattuna lumelääkkeeseen 24 viikon jälkeen) 7,8 %:n lähtötason HbA<sub>1c</sub>-keskiarvosta. Linagliptiini paransi merkitsevästi myös plasman paastoglukoosiarvoja (FPG) lumehoitoon verrattuna. Tutkittavien painossa ryhmien välillä ei ollut merkitseviä eroja.

Yhdistetyssä analyysissä, jossa oli mukana iäkkäitä (70-vuotiaita tai vanhempia) tyyppin 2 diabetespotilaita (n = 183) ja jotka käyttivät sekä metformiinia että perusinsuliinia taustahoitona, linagliptiini yhdistettynä metformiiniin ja insuliiniin paransi merkitsevästi HbA<sub>1c</sub>-arvoja -0,81 % (lv: -1,10; -0,61) korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (keskimääräinen HbA<sub>1c</sub>-arvon lähtötaso 8,13 %) verrattaessa lumelääkkeeseen yhdessä metformiinin ja insuliinin kanssa.

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

CARMELINA oli satunnaistettu tutkimus, johon otettiin 6979 potilasta, joilla oli tyyppin 2 diabetes sekä suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski, joka oli todettu jonkin varmistetun suurten verisuonten sairauden tai munuaissairauden perusteella. Nämä potilaat saivat 5 mg linagliptiinia (3494) tai lumelääkettä (3485), joka annettiin lisänä HbA<sub>1c</sub>-arvon, sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöiden ja munuaissairauden standardihoitoon, joka oli alueellisten hoitovaatimusten mukainen. Tutkimuspopulaatioon kuului 1211 (17,4 %) iältään ≥ 75-vuotiaasta potilasta ja 4348 (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 päätetapahtuman (sydän- tai verisuonikuoleman tai ei-fataalin sydäninfarktin tai ei-fataalin aivohalvauksen (3P-MACE)

ensimmäinen esiintyminen) vertailukelpoisuutta (non-inferiority). Munuaisperäinen yhdistelmäpäätetapahtuma määriteltiin munuaisperäiseksi kuolemaksi tai pysyväksi loppuvaiheen munuaissairaudeksi (ESRD) tai eGRF-arvon pysyväksi vähintään 40 %:n laskuksi.

Standardihoidon lisäksi 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 lisäpäätetapahtuma verrattuna standardihoitoon, jossa linagliptiinia ei käytetty (ks. taulukko 4).

Taulukko 4 Sydämeen ja verisuonistoon sekä munuaisiin liittyvät tulokset hoitoryhmittäin CARMELINA-tutkimuksessa

	Linagliptiini 5 mg		Lumelääke		Riskisuhde (95 % CI)
	Tutkittavien lkm (%)	Ilmaantuvuus / 1 000 PY*	Tutkittavien lkm (%)	Ilmaantuvuus / 1 000 PY*	
Potilaiden lkm	3494		3485		
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, ESRD ja/tai eGRF-arvon pysyvä 40 %:n lasku)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
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 % CI: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 % CI: 0,78; 0,95).

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

CAROLINA oli satunnaistettu tutkimus, johon otettiin 6033 potilasta, joilla oli varhaisvaiheen tyypin 2 diabetes sekä suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski tai vahvistettuja komplikaatioita. Nämä potilaat saivat 5 mg linagliptiinia (3023) tai 1–4 mg glimepiridiä (3010), joka annettiin tavanmukaisen hoidon lisäksi (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 2030 (34 %) iältään ≥ 70-vuotiasta potilasta. Tutkimuspopulaatioon kuului 2089 (35 %) potilasta, joilla oli sydän- ja verisuonitauti ja 1130 (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 päätetapahtuman (sydän- tai verisuonikuoleman tai ei-fataalin sydäninfarktin tai ei-fataalin aivohalvauksen (3P-MACE) ensimmäinen esiintyminen) vertailukelpoisuutta (non-inferiority).

Standardihoidon lisäksi käytetty linagliptiini ei 6,25 vuotta kestäneen mediaaniseurannan jälkeen suurentanut suurten sydän- tai verisuonitapahtumien (taulukko 5) riskiä glimepiridiin verrattuna. Tulokset olivat samankaltaisia riippumatta siitä, saivatko potilaat metformiinia vai eivät.

Taulukko 5 Suuret sydän- ja verisuonihaittatapahtumat (MACE) ja kuolleisuus hoitoryhmittäin CAROLINA-tutkimuksessa

	Linagliptiini 5 mg		Glimepiridi (1–4 mg)		Riskisuhte (95 % CI)
	Tutkittavien lkm (%)	Ilmaantuvuus / 1000 PY*	Tutkittavien lkm (%)	Ilmaantuvuus / 1000 PY*	
Potilaiden lkm	3023		3010		
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 % CI: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.

### Metformiini

Satunnaistettu seurantatutkimus (UKPDS) on vahvistanut veren glukoosipitoisuuden intensiivisen säätelyn pitkäaikaisen hyödyn tyypin 2 diabeteksessa. Analysoidut tulokset osoittivat, että ylipainoisilla metformiinilla hoidetuilla potilailla, joilla pelkkä ruokavalihoito oli epäonnistunut:

- diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttinen riski pieneni merkittävästi metformiini-ryhmässä (29,8 tapahtumaa / 1000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapahtumaa / 1000 potilasvuotta),  $p = 0,0023$ , ja ainoana lääkkeenä sulfonyyliureaa tai insuliinia saaneiden potilaiden yhdistettyihin tuloksiin verrattuna (40,1 tapahtumaa / 1000 potilasvuotta),  $p = 0,0034$
- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttinen riski pieneni merkittävästi: metformiini 7,5 tapausta / 1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavali 12,7 tapausta / 1000 potilasvuotta,  $p = 0,017$
- kaikkien kuolemantapausten absoluuttinen riski pieneni merkittävästi: metformiini 13,5 tapausta / 1000 potilasvuotta, pelkällä ruokavaliolla hoidettu ryhmä 20,6 tapausta / 1000 potilasvuotta ( $p = 0,011$ ) ja ainoana lääkkeenä sulfonyyliureaa tai insuliinia saaneet ryhmät 18,9 tapausta / 1000 potilasvuotta ( $p = 0,021$ )
- sydäninfarktin absoluuttinen riski pieneni merkittävästi: metformiini 11 tapausta /



1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio 18 tapausta / 1000 potilasvuotta, ( $p = 0,01$ ).

## 5.2 Farmakokineetiikka

Bioekvivalenssitutkimuksissa terveillä henkilöillä havaittiin, että linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmätablettihoito on bioekvivalentti verrattuna erillisillä linagliptiini- ja metformiinihydrokloriditableteilla toteutettuun hoitoon.

Linagliptiini/metformiini 2,5/1000 mg -yhdistelmätablettien antaminen ruoan kanssa ei muuttanut kokonaislinagliptiiniä tistusta. Ruoka ei vaikuttanut metformiinin AUC-arvoon, mutta pienensi metformiinin keskimääräistä huippupitoisuutta seerumissa 18 %. Ruokailu hidasti 2 tunnilla metformiinin huippupitoisuuksien saavuttamista seerumissa. Nämä muutokset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellisiä.

Linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmävalmisteen kummankin vaikuttavan aineen farmakokinetiikasta kerrotaan seuraavassa.

### Linagliptiini

Linagliptiinin farmakokineetiikkaa 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 vaikuttavan aineen 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 farmakokineetiikka ei ole lineaarista, vaan linagliptiinin AUC:n kokonaisarvo plasmassa suureni vähemmän kuin annosvasteisesti, mutta sitoutumaton AUC suurenee suunnilleen annosvasteisesti. Linagliptiinin farmakokineetiikka 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<sub>0-72h</sub>-arvoon ei havaittu. Kliinisesti merkitseviä  $C_{max}$ - 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 linagliptiiniin 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.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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 loppuvaiheen munuaistautila sairastavissa potilaissa osoittivat altistuksia, jotka olivat verrattavissa kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistuksiin. Linagliptiinin ei odoteta poistuvan terapeuttisesti merkittävässä määrin hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin avulla.

Linagliptiiniannoksen muuttamista munuaisten vajaatoimintapotilailla ei suositella. Jos linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoito lopetetaan potilaalla todettavan munuaisten vajaatoiminnan vuoksi, linagliptiinihoitoa voidaan siis jatkaa pelkillä linagliptiinitableteilla samalla 5 mg kokonaisvuorokausiannoksella.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää, kohtalaista ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokituksen mukaan) sairastavien potilaiden plasman linagliptiinin keskimääräiset AUC- ja C<sub>max</sub>-arvot olivat samanlaiset kuin terveillä verrokeilla toistuvien 5 mg:n linagliptiiniannosten jälkeen.

#### *Painoindeksi*

Faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatio-farmakokineettisen 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*

Faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatio-farmakokineettisen analyysin perusteella sukupuolella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta linagliptiinin farmakokinetiikkaan.

#### *Ikäkkäät potilaat*

Faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatio-farmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta linagliptiinin farmakokinetiikkaan. Linagliptiinin pitoisuus plasmassa oli vanhemmilla (65–80-vuotiailla; vanhin potilas oli 78-vuotias) tutkittavilla sama kuin nuoremmilla tutkittavilla. 24 viikon pituisessa faasi III tutkimuksessa mitattiin myös linagliptiinin jäännöspitoisuudet iäkkäämmiltä potilailta (70-vuotiailta tai vanhemmilta), joilla oli tyypin 2 diabetes. Linagliptiinipitoisuudet tässä tutkimuksessa olivat vaihteluvälillä, jollaisia oli aiemmin havaittu nuoremmilla tyypin 2 diabeetikoilla.

#### *Pediatriiset potilaat*

Pediatriassa vaiheen 2 tutkimuksessa tutkittiin linagliptiinin (1 mg ja 5 mg) farmakokinetiikkaa 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 alenema lähtötilanteeseen nähden (-0,63 % vs. -0,48 %, ei merkittävää eroa). Tietojen rajallisuuden takia tuloksia on tulkittava varovaisesti.

Pediatrisessa faasin III tutkimuksessa tutkittiin linagliptiinin (5 mg) farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa (HbA<sub>1c</sub> -arvon muutos lähtötilanteesta) 10–17 vuoden ikäisillä tyypin 2 diabetesta sairastavilla lapsilla ja nuorilla. Havaittu altistus-vastesuhde oli yleisesti ottaen samaa luokkaa pediatrisilla potilailla ja aikuispotilailla, mutta lääkkeen vaikutuksen arvioitiin olevan lapsilla vähäisempi. Kun linagliptiini annettiin suun kautta, altistus oli aikuispotilailla havaitun vaihteluvälin sisällä. Havaittujen pienimpien pitoisuuksien geometrinen keskiarvo oli 4,30 nmol/l ja pitoisuuksien geometrinen keskiarvo oli 12,6 nmol/l 1,5 tuntia lääkkeenannon jälkeen (edustaa suurin piirtein  $t_{max}$  -pitoisuutta) vakaassa tilassa. Vastaavat pitoisuudet plasmassa olivat aikuispotilailla 6,04 nmol/l ja 15,1 nmol/l.

#### *Etninen tausta*

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 vapaaehtoisten joukossa ja afrikan-amerikkalaisten tyypin 2 diabeetikkojen joukossa.

#### Metformiini

##### *Imeytyminen*

Maksimipitoisuus ( $T_{max}$ ) saavutetaan 2,5 tunnissa suun kautta otetun metformiiniannoksen jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on terveillä tutkittavilla 500 tai 850 mg:n metformiinihydrokloriditabletin jälkeen noin 50–60 %. Suun kautta otetun annoksen jälkeen ulosteisiin päätyi imeytymättömänä 20–30 % annoksesta.

Suun kautta otetun metformiinihydrokloridin imeytyminen on epätäydellistä ja saturoituvaa. Metformiinin imeytymisen farmakokinetiikan oletetaan olevan epälineaarista.

Tavanomaisia metformiiniannoksia ja annosväliä käytettäessä plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 24–48 tunnissa, ja se on yleensä alle 1 mikrog/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiinin maksimipitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) ei ylittänyt arvoa 5 mikrog/ml edes enimmäisannoksia käytettäessä. Ruoka vähentää ja hidastaa jonkin verran metformiinin imeytymistä. 850 mg:n annoksen jälkeen plasman huippupitoisuus pieneni 40 %, AUC-arvo pieneni 25 % ja plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika piteni 35 minuuttia. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta.

##### *Jakautuminen*

Sitoutuminen plasman proteiineihin on merkityksetöntä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Huippupitoisuus veressä on pienempi kuin huippupitoisuus plasmassa, ja se saavutetaan jokseenkin samaan aikaan. Punasolut ovat todennäköisesti toissijainen jakautumistila. Keskimääräinen jakautumistilavuus ( $V_d$ ) vaihteli välillä 63–276 l.

##### *Biotransformaatio*

Metformiinihydrokloridi erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan. Ihmisillä ei ole havaittu metaboliitteja.

##### *Eliminaatio*

Metformiinihydrokloridin munuaispuhdistuma on > 400 ml/min, mikä osoittaa, että metformiinihydrokloridi eliminoituu glomerulusfiltraation ja tubulussekreetion kautta. Suun kautta annetun annoksen jälkeen laskettu eliminoitumisen terminaalinen puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia. Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, munuaispuhdistuma pienenee suhteessa kreatiniinipuhdistumaan ja eliminoitumisen puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa plasman metformiinihydrokloridipitoisuuden suurenemiseen.

##### *Pediatriset potilaat*

Kerta-annostutkimus: 500 mg kerta-annosten jälkeen metformiinihydrokloridin farmakokinetiikka on ollut lapsipotilailla samankaltainen kuin terveillä aikuisilla.

Toistuvaisannostutkimus: tietoja on saatavilla vain yhdestä tutkimuksesta. Kun toistuvia 500 mg x 2

annoksia annettiin lapsipotilaille 7 vrk ajan, huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) pieneni noin 33 % ja systeeminen altistus ( $AUC_{0-t}$ ) noin 40 % verrattuna aikuisiin diabeetikoihin, jotka saivat toistuvia 500 mg x 2 annoksia 14 vrk ajan. Annos titrataan yksilöllisesti hoitotasapainon mukaan, joten ilmiön kliininen merkitys on vähäinen.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Linagliptiini ja metformiini

Linagliptiinin ja metformiinin samanaikaista käyttöä arvioitiin yleisissä toksisuustutkimuksissa rotalla enintään 13 viikon ajan. Ainoa havaittu linagliptiinin ja metformiinin välinen yhteisvaikutus oli painonnousun hidastuminen. Yhdistelmä ei aiheuttanut muuta additiivista toksisuutta, kun linagliptiinin altistus ( $AUC$ ) oli enimmillään 2 kertaa ja metformiinin altistus enimmillään 23 kertaa ihmiselle aiheutuvan altistuksen suuruinen.

Alkion- ja sikiönkehitystä koskenut tutkimus tiineillä rotilla ei viitannut teratogeenisuuteen, kun linagliptiinin altistus ( $AUC$ ) oli enimmillään 4 kertaa ja metformiinin altistus enimmillään 30 kertaa ihmiselle aiheutuvan altistuksen suuruinen.

#### Linagliptiini

Hiirissä ja rotissa toksisuuden keskeiset kohde-elimet ovat maksa, munuaiset ja maha-suolikanava annettaessa linagliptiiniä 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.

#### Metformiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten non-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

### Tabletin ydin

Kopovidoni

Maissitärkkelys

Vedetön natriumkarbonaatti (E500)

Krosopovidoni tyyppi A (E1202)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)

### Kalvopäällyste

Hypromelloosi 2910, 5mPas (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Talkki (E553b)

Propyleeniglykoli (E1520)

Punainen rautaoksidi (E172)

*Lisäksi Linagliptin/Metformin Sandoz 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Keltainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Pakkaukset, joissa on 10, 30, 56, 60 tai 90 kalvopäällysteistä tablettia, sekä monipakkaukset, joissa on 180 (2 pakkausta joissa 90 tablettia kummassakin) ja 180 (3 pakkausta joissa 60 tablettia kussakin) kalvopäällysteistä tablettia Alumiini-OPA/Alu/PVC läpipainopakkauksissa.

Pakkaukset, joissa on 10 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 tai 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia sekä monipakkaukset, joissa on 180 x 1 (2 pakkausta joissa 90 x 1 tablettia kummassakin) ja 180 x 1 (3 pakkausta joissa 60 x 1 tablettia kussakin) kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa Alumiini-OPA/Alu/PVC läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

2,5 mg/850 mg: 42747

2,5 mg/1000 mg: 42748

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.09.2024

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Linagliptin/Metformin Sandoz 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Linagliptin/Metformin Sandoz 2,5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Linagliptin/Metformin Sandoz 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
En tablett innehåller 2,5 mg linagliptin och 850 mg metforminhydroklorid.

Linagliptin/Metformin Sandoz 2,5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
En tablett innehåller 2,5 mg linagliptin och 1000 mg metforminhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Linagliptin/Metformin Sandoz 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Beige, oval, bikonvex, filmdragerad tablett, som är präglad med ”2.5/850” på ena sidan och har en skåra på den andra  
Skåran är endast till för att du ska kunna dela tablett om du har svårt att svälja den hel, inte att dela upp dosen.

Linagliptin/Metformin Sandoz 2,5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
Ljusröd, oval, bikonvex, filmdragerad tablett, som är präglad med ”2.5/1000” på ena sidan och har en skåra på den andra.  
Skåran är endast till för att du ska kunna dela tablett om du har svårt att svälja den hel, inte att dela upp dosen.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

- hos patienter som är otillräckligt kontrollerade vid maximal tolererbar dos av enbart metformin
- i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes, inklusive insulin, hos patienter som är otillräckligt kontrollerade med metformin och dessa läkemedel
- hos patienter som redan behandlas med kombinationen av linagliptin och metformin som separata tabletter.

(se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1 för tillgängliga data om olika kombinationer).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

*Vuxna med normal njurfunktion (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

Dosen av antihyperglykemisk behandling med kombinationen linagliptin/metformin bör anpassas individuellt utifrån patientens nuvarande behandling, effekt och tolerabilitet och utan att överstiga den högsta rekommenderade dagliga dosen 5 mg linagliptin plus 2 000 mg metforminhydroklorid.

*Patienter med otillräcklig kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin i monoterapi*

För patienter som inte uppnår adekvat kontroll med enbart metformin ska den vanliga begynnelsesdosen av linagliptin/metformin-kombinationen motsvara linagliptin doserat som 2,5 mg två gånger dagligen (5 mg dagligen) plus den dos av metformin som redan tas.

*Patienter som byter från samtidig behandling med linagliptin och metformin*

För patienter som byter från samtidig behandling med linagliptin och metformin bör kombinationen linagliptin/metformin inledas med samma dos linagliptin och metformin som redan tas.

*Patienter med otillräcklig kontroll med kombinationsterapi med maximal tolererbar dos av metformin och en sulfonureid*

Dosen av linagliptin/metformin-kombinationen bör motsvara linagliptin doserat som 2,5 mg två gånger dagligen (5 mg dagligen) och en dos av metformin jämförbar med den dos som redan tas. När linagliptin plus metforminhydroklorid används i kombination med en sulfonureid kan en lägre dos av sulfonureid krävas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

*Patienter med otillräcklig kontroll med kombinationsterapi med insulin och maximal tolererbar dos av metformin*

Dosen av linagliptin/metformin-kombinationen bör motsvara linagliptin doserat som 2,5 mg två gånger dagligen (5 mg dagligen) och en dos av metformin jämförbar med den dos som redan tas. När linagliptin plus metforminhydroklorid används i kombination med insulin kan en lägre dos av insulin krävas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

För de olika metformindoserna är Linagliptin/Metformin Sandoz tillgängligt i styrkorna 2,5 mg linagliptin plus 850 mg metforminhydroklorid och 2,5 mg linagliptin plus 1 000 mg metforminhydroklorid.

Särskilda populationer

*Äldre*

Eftersom metformin utsöndras via njurarna bör linagliptin/metformin-kombinationen användas med försiktighet vid stigande ålder. Regelbundna kontroller av njurfunktionen är nödvändiga för att förhindra metforminassocierad laktacidosis, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.3 och 4.4).

*Nedsatt njurfunktion*

GFR bör bedömas innan behandling med metformin innehållande läkemedel inleds och minst en gång årligen därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var tredje till var sjätte månad.

Faktorer som kan öka risken för laktacidosis (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart med metformin hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Om ingen lämplig styrka av Linagliptin/Metformin Sandoz finns tillgänglig ska enskilda monokomponenter användas i stället för den fasta doskombinationen.

Tabell 1: Dosering för patienter med nedsatt njurfunktion

GFR ml/min	Metformin	Linagliptin
60–89	Den maximala dygnsdosen är 3000 mg. Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.	Ingen dosjustering
45–59	Den maximala dygnsdosen är 2000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Ingen dosjustering



30–44	Den maximala dygnsdosen är 1000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Ingen dosjustering
< 30	Metformin är kontraindicerat.	Ingen dosjustering

#### Nedsatt leverfunktion

Linagliptin/Metformin Sandoz rekommenderas inte till patienter med nedsatt leverfunktion på grund av den aktiva substansen metformin (se avsnitt 4.3 och 5.2). Klinisk erfarenhet av Linagliptin/Metformin Sandoz hos patienter med nedsatt leverfunktion saknas.

#### Pediatrik population

I en klinisk studie kunde inte effekt fastställas hos barn och ungdomar i åldern 10 till 17 år (se avsnitt 4.8 och 5.2). Behandling av barn och ungdomar med linagliptin rekommenderas därför inte. Linagliptin har inte studerats hos barn och ungdomar under 10 års ålder.

#### Administreringssätt

Linagliptin/Metformin Sandoz ska tas två gånger dagligen tillsammans med måltid för att minska de gastrointestinala biverkningar som förknippas med metformin. Samtliga patienter bör fortsätta sina dieter med en lämplig fördelning av kolhydratintag under dagen. Överviktiga patienter bör fortsätta med energibegränsad kost

Om en dos missats, bör den tas så snart som patienten kommer ihåg. En dubbel dos bör dock inte tas vid samma tidpunkt. I så fall bör den missade dosen hoppas över.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidos, diabetisk ketoacidosis).
- Diabetisk prekoma.
- Svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min).
- Akuta tillstånd som kan påverka njurfunktionen såsom: dehydrering, allvarlig infektion, chock.
- Sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi (särskilt akut sjukdom eller förvärring av kronisk sjukdom) såsom: inkompenenserad hjärtsvikt, andningsinsufficiens, nyligen genomgången hjärtinfarkt, chock.
- Nedsatt leverfunktion, akut alkoholförgiftning, alkoholism (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Allmänt

Linagliptin/Metformin Sandoz ska inte användas till patienter med diabetes typ 1.

#### Hypoglykemi

När linagliptin adderats till en sulfonureid med samtidig behandling av metformin ökade incidensen av hypoglykemi jämfört med placebo.

Sulfonureider och insulin är kända för att orsaka hypoglykemi. Därför rekommenderas försiktighet vid användning av Linagliptin/Metformin Sandoz i kombination med en sulfonureid och/eller insulin. En dosreduktion av sulfonureiden eller insulinet kan övervägas (se avsnitt 4.2).

Hypoglykemi har inte identifierats som biverkan av linagliptin, metformin eller linagliptin plus metformin. I kliniska studier var incidensen av hypoglykemi jämförelsevis låg hos patienter som tog linagliptin i kombination med metformin eller enbart metformin.

#### Laktatacidos

Laktatacidos, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut

försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktatacidos.

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska metforminbehandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och NSAID) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidos är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidos (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidos. Laktatacidos kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelspasmer, asteni och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet ( $< 7,35$ ), förhöjd laktathalt i plasma ( $> 5$  mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktatpyruvatkvot.

#### Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsätts förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.5.

#### Njurfunktion

GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter, se avsnitt 4.2. Metformin är kontraindicerat för patienter med GFR  $< 30$  ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

#### Hjärtfunktion

Patienter med hjärtsvikt löper större risk för hypoxi och njursvikt. Hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt kan linagliptin/metformin-kombinationen användas med regelbunden övervakning av hjärt- och njurfunktion. För patienter med akut och instabil hjärtsvikt är linagliptin/metformin-kombinationen kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

#### Kirurgiska ingrepp

Metformin måste sättas ut vid kirurgiska ingrepp under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Behandlingen får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

#### Äldre

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter som är 80 år och äldre (se avsnitt 4.2).

#### Förändring av klinisk status hos patienter med tidigare kontrollerad diabetes typ 2

Eftersom linagliptin/metformin-kombinationen innehåller metformin, bör en patient med tidigare välkontrollerad diabetes typ 2 behandlad med linagliptin/metformin-kombinationen som utvecklar avvikande laborativärden eller klinisk sjukdom (speciellt vag eller dåligt definierad sjukdom) utredas omedelbart för tecken på ketoacidosis eller laktatacidos.

Utvärderingen bör innefatta serumelektrolyter och ketoner, blodglukos och, om indicerat, blod-pH, laktat, pyruvat och metforminnivåer. Om acidosis i någon form uppstår ska Linagliptin/Metformin Sandoz omedelbart avbrytas och andra lämpliga åtgärder vidtas.

#### Akut pankreatit

Användning av Linagliptin/Metformin Sandoz har förknippats med en risk för utveckling av akut pankreatit. Akut pankreatit har observerats hos patienter som tar linagliptin. I en kardiovaskulär och renal säkerhetsstudie (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. Om pankreatit misstänks bör Linagliptin/Metformin Sandoz sättas ut; om akut pankreatit bekräftas, får

Linagliptin/Metformin Sandoz inte sätts 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/metformin-kombinationen avbrytas.

#### Vitamin B12

Metformin kan sänka serumnivåerna av vitamin B12. Risken för låga nivåer av vitamin B12 ökar med ökande metformindos, behandlingsduration och/eller hos patienter med riskfaktorer som är kända för att orsaka brist på vitamin B12. Vid misstanke om B12-brist (såsom anemi eller neuropati) ska serumnivåerna av vitamin B12 övervakas. Periodisk övervakning av vitamin B12 kan krävas hos patienter med riskfaktorer för vitamin B12-brist. Metforminbehandling ska fortsätta så länge den tolereras och inte är kontraindicerade och lämplig korrigerande behandling av vitamin B12-brist ges i enlighet med gällande kliniska riktlinjer.

#### Linagliptin/Metformin Sandoz innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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

Inga interaktionsstudier har utförts, men sådana studier har gjorts med de enskilda aktiva substanserna, dvs. linagliptin och metformin. Samtidig administrering av upprepade doser av linagliptin och metformin ändrade inte väsentligt farmakokinetiken för vare sig linagliptin eller metformin hos friska frivilliga och patienter.

#### Linagliptin

##### *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 interaktioner*

#### 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.

#### Metformin:

Samtidig tillförsel av upprepade doser metforminhydroklorid 850 mg tre gånger dagligen tillsammans med linagliptin 10 mg en gång dagligen hade ingen klinisk relevant påverkan på linagliptins farmakokinetik hos friska försökspersoner.

#### Sulfonureider:

Steady-statefarmakokinetiken av linagliptin 5 mg ändrades inte vid samtidig tillförsel av en engångsdos på 1,75 mg glibenklamid (glyburid).

#### Ritonavir:

Samtidig tillförsel av en oral 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  $C_{max}$  för linagliptin ungefär fördubblades respektive tredubblades. Koncentrationen av obundet linagliptin, vilken vanligtvis är mindre än 1 % av den terapeutiska dosen för linagliptin, ökade 4-5 gånger efter samtidig administrering av ritonavir. Simulering av plasmakoncentrationen steady-state av linagliptin med och utan ritonavir indikerade att den ökade exponeringen inte har samband med en ökad

ackumulering. Dessa förändringar i linagliptins farmakokinetik ansågs inte vara kliniskt relevanta. Därför förväntas inga kliniskt relevanta interaktioner med andra P-glykoproteiner/CYP3A4 hämmare.

#### 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.

#### 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 *in vivo* visar på låg benägenhet för interaktioner med substrat för CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glykoprotein och organisk katjontransportör (OCT).

#### Metformin:

Samtidig tillförsel av upprepade doser med linagliptin 10 mg en gång dagligen tillsammans med metforminhydroklorid 850 mg, ett OCT-substrat, hade ingen relevant effekt på farmakokinetiken av metformin hos friska försökspersoner. Linagliptin hämmar således inte OCT-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 doser en gång dagligen av linagliptin 5 mg och upprepade doser digoxin 0,25 mg hade ingen effekt på farmakokinetiken av digoxin hos friska 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 försökspersoner hade obetydlig effekt på farmakokinetiken vid steady-state av simvastatin, ett känsligt CYP3A4 substrat. Efter administrering av en supratherapeutisk dos på 10 mg linagliptin tillsammans med 40 mg simvastatin 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.

#### Metformin

##### *Kombinationer som kräver försiktighet*

Glukokortikoider (systemisk och lokal behandling), beta-2-agonister och diuretika har inneboende hyperglykemisk aktivitet. Patienten bör informeras och blodglukosvärdet bör kontrolleras oftare, särskilt i början av behandling med sådana läkemedel. Om nödvändigt bör dosen av det antihyperglykemiska läkemedlet justeras vid behandling med andra läkemedel och vid utsättandet.

Vissa läkemedel kan påverka njurfunktionen, vilket kan öka risken för laktatacidos, t.ex. NSAID, inklusive selektiva cyklooxygenas II-hämmare (COX II-hämmare), ACE-hämmare, angiotensin II-

receptorantagonister och diuretika, framförallt loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in eller används i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

#### Organiska katjontransportörer (OCT)

Metformin är ett substrat för både OCT1- och OCT2-transportören. Samtidig administrering av metformin med

- hämmare av OCT1 (t.ex. verapamil) kan minska effekten av metformin
- inducerare av OCT1 (t.ex. rifampicin) kan öka den gastrointestinala absorptionen och effekten av metformin
- hämmare av OCT2 (t.ex. cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) kan minska den renala utsöndringen av metformin och därmed leda till en ökad plasmakoncentration av metformin
- hämmare av både OCT1 och OCT2 (t.ex. krizotinib, olaparib) kan förändra effekten och den renala utsöndringen av metformin.

Försiktighet rekommenderas därför, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, när dessa läkemedel administreras samtidigt med metformin eftersom plasmakoncentrationen av metformin kan öka. Vid behov kan dosjustering av metformin övervägas eftersom OCT-hämmare/-inducerare kan förändra effekten av metformin.

*Samtidig användning rekommenderas inte*

#### Alkohol

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion.

#### Joderade kontrastmedel

Linagliptin/metformin-kombinationen ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.4.

## **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).

En begränsad mängd data tyder på att användning av metformin i gravida kvinnor inte är associerat med en ökad risk för kongenitala missbildningar. Djurstudier med metformin tyder inte på skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Icke-kliniska reproduktionsstudier har inte visat någon additiv teratogen effekt som kan tillskrivas samtidig administrering av linagliptin och metformin.

Linagliptin/metformin-kombinationen ska inte användas under graviditet. Om patienten planerar att bli gravid eller om graviditet inträffar bör behandlingen med linagliptin/metformin-kombinationen sättas ut och insulinbehandling inledas så snart som möjligt för att minska risken för fostermisbildningar som associeras med onormala glukosnivåer.

### Amning

Djurstudier har visat utsöndring av både metformin och linagliptin i mjölk från lakterande råttor.

Metformin utsöndras i bröstmjölk i små mängder. Det är inte känt om linagliptin utsöndras i bröstmjölk.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från kombinationsbehandling med linagliptin/metformin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

Effekten av linagliptin/metformin-kombinationen på fertilitet hos människa har inte studerats. Linagliptin visade inga negativa effekter på fertilitet hos han- och honråttor (se avsnitt 5.3).

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

Linagliptin/metformin-kombinationen har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dock skall patienterna vara medvetna om risken för hypoglykemi när linagliptin/metformin-kombinationen används i kombination med andra diabetesläkemedel kända för att orsaka hypoglykemi (t.ex. sulfonureider).

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för linagliptin 2,5 mg två gånger dagligen (eller dess bioekvivalent 5 mg en gång dagligen) i kombination med metformin har utvärderats i mer än 6 800 patienter med diabetes mellitus typ 2. I placebokontrollerade studier, har mer än 1 800 patienter behandlats med terapeutisk dos av antingen 2,5 mg linagliptin två gånger dagligen (eller dess bioekvivalent 5 mg linagliptin en gång dagligen) i kombination med metformin i  $\geq 12/24$  veckor.

I den sammanlagda analysen av de sju placebokontrollerade studierna var den totala incidensen av oönskade händelser hos patienter som behandlades med placebo och metformin jämförbar med den som ses med linagliptin 2,5 mg och metformin (54,3 % och 49,0 %). Utsättning av behandlingen på grund av oönskade händelser var jämförbar hos patienter som fick placebo och metformin, och patienter som behandlas med linagliptin och metformin (3,8 % och 2,9 %).

Den biverkan som rapporterats mest frekvent för linagliptin plus metformin var diarré (1,6 %) med en frekvens jämförbar med metformin plus placebo (2,4 %).

Hypoglykemi kan uppstå när linagliptin/metformin-kombinationen administreras tillsammans med sulfonureid ( $\geq 1$  fall per 10 patienter).

##### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar som rapporterats i samtliga kliniska studier med kombinationen linagliptin plus metformin eller användning av monokomponenterna (linagliptin eller metformin) i kliniska studier eller från erfarenheter efter marknadsintroduktion visas nedan enligt organsystemklass. Biverkningar som tidigare rapporterats med någon av de enskilda aktiva substanserna kan vara potentiella biverkningar med linagliptin/metformin-kombinationen även om de inte observerats i kliniska studier med detta läkemedel.

Biverkningarna listas efter organsystemklass och 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 ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), eller mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Biverkningar rapporterade hos patienter som fick linagliptin plus metformin enbart (som monokomponenter eller i kombination) eller som tillägg till andra diabetesbehandlingari 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
Laktacidosis <sup>§</sup>	mycket sällsynta
Vitamin B <sub>12</sub> -brist <sup>§</sup>	mycket sällsynta
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Smakstörningar <sup>§</sup>	vanliga

<b>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</b>	
Hosta	mindre vanliga
<b>Magtarmkanalen</b>	
Minskad aptit	mindre vanliga
Diarré	vanliga
Illamående	vanliga
Pankreatit	sällsynta <sup>#</sup>
Kräkningar	mindre vanliga
Förstoppning <sup>2</sup>	mindre vanliga
Buksmärta <sup>§</sup>	mycket vanliga
<b>Lever och gallvägar</b>	
Nedsatt leverfunktion <sup>2</sup>	mindre vanliga
Hepatit <sup>§</sup>	mycket sällsynta
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Angioödem	sällsynta
Urtikaria	sällsynta
<b>Infektion och inflammation</b>	
Erytem <sup>§</sup>	mycket sällsynta
Hudutslag	mindre vanliga
Klåda	mindre vanliga
Bullös pemfigoid	sällsynta <sup>#</sup>
<b>Undersökningar</b>	
Ökning av blodamylas	mindre vanliga
Ökning av blodlipas <sup>*</sup>	vanliga

\* Baserat på ökning av lipas >3 x ULN som observerats i kliniska prövningar

# Baserat på en kardiiovaskulär och renal säkerhetsstudie med linagliptin (CARMELINA), se även nedan.

§ Biverkningar rapporterade hos patienter som fick metformin som monoterapi. Se produktresumén för metformin för mer information.

<sup>1</sup> Biverkning observerad vid kombination av linagliptin/metformin och sulfonureid

<sup>2</sup> Biverkning observerad vid kombination av linagliptin/metformin och insulin

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Hypoglykemi*

I en studie gavs linagliptin som tillägg till metformin plus sulfonureid. När linagliptin och metformin gavs i kombination med en sulfonureid, var hypoglykemi den mest frekvent rapporterade oönskade händelsen (linagliptin plus metformin plus sulfonureid 23,9 % jämfört med 16,0 % vid placebo plus metformin plus sulfonureid).

När linagliptin och metformin gavs i kombination med insulin, var hypoglykemi den mest frekvent rapporterade oönskade händelsen, som dock förekom i samma utsträckning när placebo och metformin kombinerades med insulin (linagliptin plus metformin plus insulin 29,5 % jämfört med 30,9 % i gruppen placebo plus metformin plus insulin) med en låg frekvens av allvarliga (vårdkrävande) episoder (1,5 % och 0,9 %).

### *Övriga biverkningar*

Symtom från magtarmkanalen som illamående, kräkningar, diarré och minskad aptit och buksmärta uppträder oftast vid start av kombinationsbehandling med linagliptin/metformin eller metforminhydroklorid och upphör spontant i de flesta fall. För att förhindra dem rekommenderas det att linagliptin/metformin-kombinationen tas under eller efter måltid. En långsam ökning av dosen av metforminhydroklorid kan också förbättra den gastrointestinala toleransen.

Långtidsbehandling med metformin har associerats med en minskad absorption av vitamin B<sub>12</sub> som mycket sällan kan resultera i kliniskt signifikant vitamin B<sub>12</sub>-brist (t.ex. megaloblastisk anemi).

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

Studien CARMELINA utvärderade linagliptins kardiovaskulära och renala säkerhet jämfört med placebo hos patienter med typ 2-diabetes och med ökad 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

#### Linagliptin

Vid kontrollerade kliniska studier med friska försökspersoner var enstaka doser med upp till 600 mg linagliptin (motsvarande 120 gånger den rekommenderade dosen) inte förknippade med någon dosberoende ökning av antalet biverkningar. Det finns ingen erfarenhet av högre doser än 600 mg hos människa.

#### Metformin

Hypoglykemi har inte setts med metforminhydrokloriddoser på upp till 85 g, även om laktacidosis har uppträtt under dessa förhållanden. En stor överdos av metforminhydroklorid eller samtidigt förekommande risker kan leda till laktacidosis. Laktacidosis är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus. Den effektivaste metoden att avlägsna laktat och metforminhydroklorid är hemodialys.

#### Behandling

I händelse av överdosering är det skäligt att vidta vanliga understödande åtgärder, t.ex. avlägsna icke-absorberat material från magtarmkanalen, iaktta klinisk övervakning och vidta kliniska åtgärder om det behövs.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER



## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, Peroral diabetesmedel, kombinationer, ATC-kod: A10BD11

Linagliptin/metformin-kombinationen kombinerar två antihyperglykemiska läkemedel med kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med diabetes typ 2: linagliptin, en dipeptidylpeptidas 4 (DPP-4)-hämmare och metforminhydroklorid, en medlem av biguanidklassen.

### Linagliptin

#### *Verkningsmekanism*

Linagliptin är en hämmare av enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidas-4), 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*.

### Metformin

#### *Verkningsmekanism*

Metforminhydroklorid är en biguanid med antihyperglykemisk effekt, vilket sänker både den basala och postprandiella plasmaglukosen. Den stimulerar inte insulinsekretionen och orsakar därför inte hypoglykemi.

Metformin kan verka via tre mekanismer:

- (1) reduktion av leverns produktion av glukos genom att hämma glukoneogenesen och glykogenolysen
- (2) i muskulaturen genom att öka insulinkänsligheten, förbättra det perifera glukosupptaget och -utnyttjandet
- (3) fördröjning av intestinal glukosabsorption

Metforminhydroklorid stimulerar intracellulär glykogensyntes genom att inverka på glykogensyntas. Metforminhydroklorid ökar transportkapaciteten hos alla typer av membranglukostransportörer (GLUT) som hittills är kända.

Hos människa, oberoende av dess inverkan på glykemi, har metforminhydroklorid gynnsamma effekter på lipidmetabolismen. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade medellånga eller långa kliniska studier: metforminhydroklorid reducerar totalt kolesterol, LDL-kolesterol och triglyceridnivåer.

#### *Klinisk effekt och säkerhet*

##### Linagliptin som tillägg till metforminbehandling

Effekten och säkerheten av linagliptin i kombination med metformin till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med metformin i monoterapi utvärderades i en dubbelblind placebokontrollerad studie under 24 veckor. Linagliptin som tillägg till metformin gav signifikanta förbättringar i HbA<sub>1c</sub> (-0,64 % förändring jämfört med placebo), från ett genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> på 8 %. Linagliptin visade också signifikanta förbättringar i fastande plasmaglukos (FPG) med -21,1 mg/dl och 2-timmars postprandiell glukos (PPG) med -67,1 mg/dl jämfört med placebo, samt en större andel av patienterna som uppnådde ett HbA<sub>1c</sub>-mål på < 7,0 % (28,3 % för linagliptin jämfört med 11,4 % för placebo). Den observerade incidensen av hypoglykemi hos patienter som behandlades med linagliptin var jämförbar med placebo. Kroppsvikt skilde sig inte signifikant mellan grupperna.

I en 24-veckors placebokontrollerad faktoriell studie med inledande behandling, linagliptin 2,5 mg två gånger

dagligen i kombination med metformin (500 mg eller 1 000 mg två gånger dagligen) gav signifikanta förbättringar av glykemiska parametrar jämfört med någon av dem i monoterapi enligt sammanfattningen i tabell 3 (genomsnittlig baslinje HbA<sub>1c</sub> 8,65 %).

Tabell 3: Glykemiska parametrar vid sista besöket (24-veckorsstudie) för linagliptin och metformin, i monoterapi och i kombination hos patienter med diabetes mellitus typ 2 med otillräcklig kontroll på kost och motion

	Placebo	Linagliptin 5 mg en gång dagligen <sup>1</sup>	Metformin HCl 500 mg två gånger dagligen	Linagliptin 2,5 mg två gånger dagligen <sup>1</sup> + Metformin HCl 500 mg två gånger dagligen	Metformin HCl 1000 mg två gånger dagligen	Linagliptin 2,5 mg två gånger dagligen <sup>1</sup> + Metformin HCl 1 000 mg två gånger dagligen
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>						
Antal patienter	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Baslinje (medelvärde)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Förändring från baslinjen (justerat medelvärde)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Skillnad från placebo (justerat medelvärde) (95 % KI)	--	-0,6 (-0,9, -0,3)	-0,8 (-1,0, -0,5)	-1,3 (-1,6, -1,1)	-1,2 (-1,5, -0,9)	-1,7 (-2,0, -1,4)
Patienter (n, %) som uppnått HbA <sub>1c</sub> < 7 %	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Patienter (%) som fick tilläggsbehandling	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
<b>FPG (mg/dl)</b>						
Antal patienter	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Baslinje (medelvärde)	203	195	191	199	191	196
Förändring från baslinjen (justerat medelvärde)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Skillnad från placebo (justerat medelvärde) (95 % KI)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

<sup>1</sup> Total daglig dos av linagliptin är lika med 5 mg

Genomsnittliga minskningen från baslinjen av HbA<sub>1c</sub> var generellt större för patienter med högre baslinje HbA<sub>1c</sub>-värden. Effekter på plasmalipider var i allmänhet neutrala. Minskningen i kroppsvikt med kombinationen av linagliptin och metformin var liknande den som observerats för metformin i monoterapi eller placebo. Ingen förändring sågs i vikt från baslinjen för patienter med enbart linagliptin. Förekomsten av hypoglykemi var likvärdig i alla behandlingsgrupper (placebo 1,4 %, linagliptin 5 mg 0 %, metformin 2,1 % och linagliptin 2,5 mg plus metformin två gånger dagligen 1,4 %).

Effekt och säkerhet för linagliptin 2,5 mg två gånger dagligen jämfört med 5 mg en gång dagligen i kombination med metformin till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med metformin i monoterapi utvärderades i en dubbelblind placebokontrollerad studie på 12 veckor. Linagliptin 5 mg en gång dagligen och 2,5 mg två gånger dagligen gav en jämförbar (KI: -0,07; 0,19) signifikant HbA<sub>1c</sub>-minskning på -0,80 % (från baslinjen 7,98 %) och -0,74 % (från baslinjen 7,96 %) jämfört med placebo.

Den observerade incidensen av hypoglykemi hos patienter som behandlades med linagliptin var jämförbar med placebo. Kroppsvikt skilde sig inte signifikant mellan grupperna.

#### Linagliptin som tillägg till en kombinationsbehandling med metformin och sulfonureid

En placebokontrollerad studie över 24 veckor utfördes för att utvärdera effekt av och säkerhet hos linagliptin 5 mg jämfört med placebo hos patienter utan tillräcklig effekt av en kombination med metformin och en sulfonureid. Linagliptin gav signifikanta förbättringar i HbA<sub>1c</sub> (-0,62 % förändring jämfört med placebo), från en genomsnittlig baslinje HbA<sub>1c</sub> på 8,14 %. Linagliptin visade också signifikanta förbättringar hos patienter som uppnådde HbA<sub>1c</sub>-mål på < 7,0 % (31,2 % för linagliptin jämfört med 9,2 % för placebo), och även för fastebloodsocker (FPG) med en minskning på -12,7 mg/dl jämfört med placebo. Kroppsvikt skilde sig inte signifikant mellan grupperna.

#### Linagliptin i kombination med metformin och insulin

En placebokontrollerad studie över 24 veckor utfördes för att utvärdera effekt av och säkerhet hos linagliptin (5 mg en gång dagligen) i tillägg till insulin med eller utan metformin. 83 % av patienterna tog metformin i kombination med insulin i denna studie. Linagliptin i kombination med metformin plus insulin visade signifikant förbättring i HbA<sub>1c</sub> i denna subgrupp med -0,68 % (KI: -0,78; -0,57) genomsnittlig förändring från baslinjen (genomsnittlig baslinje HbA<sub>1c</sub> 8,28 %) jämfört med placebo i kombination med metformin plus insulin. Kroppsvikt skilde sig inte signifikant från baslinjen i någon av grupperna.

#### Linagliptin 24-månadersdata, som tillägg till metformin jämfört med glimepirid

I en studie som jämförde effekt av och säkerhet med tillägg av linagliptin 5 mg eller glimepirid (genomsnittlig dos på 3 mg) hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med metformin som monoterapi, var genomsnittlig reduktion av HbA<sub>1c</sub> -0,16 % med linagliptin (genomsnittlig baslinje HbA<sub>1c</sub> var 7,69 %) och -0,36 % med glimepirid (genomsnittlig baslinje HbA<sub>1c</sub> var 7,69 %) med en genomsnittlig skillnad på 0,20 % (97,5 % KI: 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 en signifikant viktökning hos patienter som fick glimepirid (-1,39 respektive +1,29 kg).

#### Linagliptin som tilläggsbehandling för äldre (ålder ≥ 70 år) med diabetes typ 2

Effekt och säkerhet för linagliptin hos äldre (ålder ≥ 70 år) med diabetes typ 2 utvärderades i en dubbelblindstudie under 24 veckor. Patienterna fick metformin och/eller sulfonureid och/eller insulin som bakgrundsbehandling. Dosen av den antidiabetiska bakgrundsbehandlingen var fast under de första 12 veckorna, därefter tilläts justeringar. Linagliptin resulterade i signifikant förbättring i HbA<sub>1c</sub> (-0,64 % förändring jämfört med placebo efter 24 veckor), från en genomsnittlig baslinje på HbA<sub>1c</sub> på 7,8 %. Linagliptin ledde även till signifikant förbättring i fastande plasmaglukos (FPG) jämfört med placebo. Kroppsvikt skilde sig inte signifikant mellan grupperna.

I en poolad analys av äldre patienter (ålder ≥ 70 år) med diabetes typ 2 (n=183) som tog både metformin och basal insulin som bakgrundsterapi, gav linagliptin i kombination med metformin plus insulin signifikanta förbättringar i HbA<sub>1c</sub> parametrar med -0,81 % (KI: -1,01; -0,61) justerad genomsnittlig förändring från baslinjen (genomsnittlig baslinje HbA<sub>1c</sub> 8,13 %) jämfört med placebo i kombination med metformin plus insulin.

#### Kardiovaskulär och renalsäkerhetsstudie 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.

Studiepopulationen omfattade 1 211 (17,4 %) patienter ≥75 år och 4 348 (62,3 %) patienter med nedsatt njurfunktion. Cirka 19 % av populationen hade eGFR ≥45 till <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 28 % av populationen hade eGFR ≥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 för hjärtsvikt, vilket var ytterligare ett fastställt effektmått, kunde ses jämfört med standardbehandling utan linagliptin hos patienter med typ 2-diabetes (tabell 4).

Tabell 4 Kardiovaskulära och renala utfall per behandlingsgrupp i studien CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Riskkvot (95 % KI)
	Antal försöks- personer (%)	Incidens per 1 000 PÅ*	Antal försöks- personer (%)	Incidens per 1 000 PÅ*	
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, 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 % KI för riskkvoten 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 riskkvoten 0,86 (95 % KI 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  $\geq 70$  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, som tillägg till standardbehandling, risken för större kardiovaskulära händelser (se tabell 5) jämfört med glimepirid. Resultaten överensstämde för patienter behandlade med eller utan metformin.

Tabell 5 Större kardiovaskulära händelser (MACE) och mortalitet per behandlingsgrupp i studien CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Riskkvot (95 % KI)
	Antal försökspersoner (%)	Incidens per 1 000 PÅ*	Antal försökspersoner (%)	Incidens per 1 000 PÅ*	
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 (0,81; 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 % KI för riskkvoten 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.

### Metformin

Den prospektiva, randomiserade UKPDS-studien har fastställt den långsiktiga nyttan av frekvent blodsockerkontroll vid diabetes typ 2. Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter att kost som enda behandling misslyckats visade:

- en signifikant reduktion av den absoluta risken för diabetesrelaterad komplikation i metformin-gruppen (29,8 händelser/1 000 patientår) jämfört med enbart kost (43,3 händelser/1 000 patientår),  $p=0,0023$ , och jämfört med de kombinerade sulfonureid- och insulinmonoterapigrupperna (40,1 händelser/1 000 patientår),  $p=0,0034$
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för diabetesrelaterad mortalitet: metformin 7,5 händelser/1 000 patientår, enbart kost 12,7 händelser/1 000 patientår,  $p=0,017$
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för total mortalitet: metformin 13,5 händelser/1 000 patientår jämfört med enbart kost 20,6 händelser/1 000 patientår ( $p=0,011$ ), och jämfört med de kombinerade sulfonureid- och insulinmonoterapigrupperna 18,9 händelser/1 000

- patientår ( $p=0,021$ )
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för hjärtinfarkt: metformin 11 händelser/1 000 patientår, enbart kost 18 händelser/1 000 patientår ( $p=0,01$ ).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bioekvivalensstudier på friska försökspersoner visade att kombinationstabletter av linagliptin/metforminhydroklorid är bioekvivalenta med samtidig administrering av linagliptin och metforminhydroklorid som enskilda tabletter.

Administrering av linagliptin/metformin-kombination 2,5/1000 mg med föda förändrade inte den totala exponeringen för linagliptin. Med metformin var det ingen förändring i AUC, men den genomsnittliga maximala serumkoncentrationen av metformin minskade med 18 % vid samtidig administrering med föda. En fördröjning av tiden till maximal serumkoncentration med 2 timmar observerades för metformin vid samtidigt födointag. Dessa förändringar är sannolikt inte kliniskt betydelsefulla.

Följande uppgifter återspeglar de farmakokinetiska egenskaperna för de enskilda aktiva substanserna i kombinationen linagliptin/metformin.

### Linagliptin:

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  $T_{max}$ ) på 1,5 timmar efter intag.

Plasmakoncentrationen av linagliptin avtar trifasiskt med lång terminal halveringstid (terminal halveringstid för linagliptin är längre än 100 timmar). Detta är framförallt relaterat till den mättnadsbara, kraftiga bindningen av linagliptin till DPP-4 och bidrar inte till ackumulering av den aktiva substansen. 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 plasmakoncentration steady-state vid den tredje dosen. Plasma AUC för linagliptin ökade ca 33 % efter doser på 5 mg vid steady-state jämfört med 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 för linagliptin, baserad på total exponering, inte linjär. Total plasma-AUC av linagliptin ökade mindre än proportionellt mot dosen, medan obunden AUC i princip ökade dosproportionellt. Farmakokinetiken för 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 mättat, bands 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 [<sup>14</sup>C] linagliptin 10 mg utsöndrades ungefär 5 % av radioaktiviteten i urin. Metabolism spelar en underordnad roll i eliminationen av linagliptin. En huvudmetabolit motsvarande 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 [<sup>14</sup>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.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Under steady-state var linagliptinexponeringen hos patienter med milt nedsatt njurfunktion jämförbar med friska försökspersoner. Vid måttligt nedsatt njurfunktion observerades en måttlig ökning på 1,7 gånger av exponeringen jämfört med kontroll. Exponering hos patienter med diabetes mellitus typ 2 med svårt nedsatt njurfunktion ökade med cirka 1,4 gånger jämfört med patienter med diabetes mellitus typ 2 med normal njurfunktion. Steady-state-beräkningar på AUC för linagliptin hos patienter med terminal njursvikt tyder på liknande exponering jämfört med patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion. Dessutom förväntas linagliptin inte elimineras till en terapeutiskt signifikant grad med hemodialys eller peritonealdialys. Ingen dosjustering av linagliptin rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion, därför kan linagliptin fortsättas som monoterapi med samma totala dagliga dos på 5 mg om linagliptin/metformin-kombinationen avbryts på grund av tecken på nedsatt njurfunktion.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med mild, måttlig och svår leverfunktionsnedsättning (enligt Child-Pugh klassificering) var genomsnittligt AUC och C<sub>max</sub> för linagliptin liknande den hos friska matchade kontroller efter administrering av upprepade doser linagliptin 5 mg.

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

Body Mass Index 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*

Kön hade inte någon klinisk relevant effekt på linagliptins farmakokinetik utifrån en populationsfarmakokinetisk analys av fas I- och fas II-data.

#### *Äldre*

Ålder har inte 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. Linagliptins dalkoncentration kontrollerades även hos äldre (ålder ≥ 70 år) med diabetes typ 2 i en fas-III-studie under 24 veckor. Linagliptinkoncentrationen i studien var inom det koncentrationsintervall som tidigare observerats hos yngre patienter med diabetes typ 2.

#### *Pediatrik population*

I en pediatrik fas 2-studie undersöktes farmakokinetiken och farmakodynamiken för 1 mg och 5 mg linagliptin hos barn och ungdomar ≥ 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.

I en pediatrik fas III-studie undersöktes farmakokinetiken och farmakodynamiken (förändring av

HbA<sub>1c</sub> från baslinjen) för 5 mg linagliptin hos barn och ungdomar i åldern 10 till 17 år med diabetes mellitus typ 2. Det observerade förhållandet mellan exponering och svar var generellt jämförbart mellan pediatrika och vuxna patienter, dock med en mindre läkemedelseffekt hos barn. Oral administrering av linagliptin resulterade i exponering inom det intervall som observerades hos vuxna patienter. Det observerade geometriska medelvärdet för dalkoncentrationer och geometriska medelvärdet för koncentrationer 1,5 timmar efter administrering (vilket representerar en koncentration runt  $t_{max}$ ) vid steady state var 4,30 nmol/l respektive 12,6 nmol/l. Motsvarande plasmakoncentrationer hos vuxna patienter var 6,04 nmol/l respektive 15,1 nmol/l.

#### *Etnicitet*

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 japanska, kinesiska och kaukasiska friska försökspersoner och afroamerikanska patienter med diabetes typ 2.

#### Metformin

##### *Absorption*

Efter en oral dos av metformin uppnås  $T_{max}$  inom 2,5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för en metforminhydrokloridtablett om 500 mg eller 850 mg är cirka 50-60 % hos friska försökspersoner.

Efter en oral dos återfanns 20-30 % av den icke absorberade fraktionen i faeces.

Efter oral administrering är metformins absorption mättningsbar och ofullständig. Det antas att farmakokinetiken för absorptionen av metforminhydroklorid är icke-linjär.

Vid de rekommenderade metformindoserna och doseringstabellerna uppnås steady-state plasmakoncentrationer inom 24 till 48 timmar och är vanligen mindre än 1 mikrogram/ml. I kontrollerade kliniska prövningar översteg inte metforminhydroklorids maximala plasmanivåer ( $C_{max}$ ) 5 mikrogram/ml, ens vid maximal dosering.

Intag av föda fördröjer och minskar absorptionsgraden av metforminhydroklorid något. Efter administrering av en dos om 850 mg var den maximala plasmakoncentrationen 40 % lägre, AUC (area under kurvan) minskat med 25 % och tiden till maximal plasmakoncentration förlängd med 35 minuter. Den kliniska relevansen för denna nedgång är okänd.

##### *Distribution*

Plasmaproteinbindningen är försumbar. Metforminhydroklorid fördelas till erythrocyter. Toppvärdet i blod är lägre än toppvärdet i plasma och visar sig ungefär samtidigt. De röda blodkropparna representerar sannolikt en tvåkompartments distributionsmodell. Medelvärdet på distributionsvolymen ( $V_d$ ) varierade mellan 63 och 276 liter.

##### *Metabolism*

Metforminhydroklorid utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har identifierats hos människa.

##### *Eliminering*

Metforminhydroklorids renala clearance är  $>400$  ml/min, vilket tyder på att metforminhydroklorid elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en oral dos är den skenbara terminala halveringstiden för eliminering cirka 6,5 timmar. När njurfunktionen är nedsatt minskar renala clearance proportionellt med kreatininclearance och således förlängs halveringstiden för eliminering, vilket leder till ökade nivåer av metforminhydroklorid i plasma.

##### *Pediatrik population*

Singeldosstudie: efter engångsdoser på metforminhydroklorid 500 mg, har pediatrika patienter visat en liknande farmakokinetisk profil som friska vuxna.

Flerdosstudie: data är begränsade till en studie. Efter upprepade doser av 500 mg två gånger



dagligen i 7 dagar hos barn minskade den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) och systemisk exponering (AUC<sub>0-t</sub>) med cirka 33 % respektive 40 % jämfört med vuxna diabetiker som erhöll upprepade doser av 500 mg två gånger dagligen under 14 dagar. Då dosen är individuellt titrerad baserat på glykemisk kontroll är detta av begränsad klinisk relevans.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### Linagliptin plus metformin

Allmänna toxicitetsstudier på råttor i upp till 13 veckor utfördes med samtidig administrering av linagliptin och metformin. Den enda observerade interaktionen mellan linagliptin och metformin var en minskning av kroppens viktökning. Ingen annan ytterligare toxicitet orsakad av en kombination av linagliptin och metformin observerades vid exponeringsnivåer på AUC upp till 2 respektive 23 gånger den humana exponeringen.

En embryo-fetal utvecklingsstudie på dräktiga råttor indikerade inte någon teratogen effekt som tillskrevs samtidig administrering av linagliptin och metformin vid exponeringsnivåer på AUC upp till 4 respektive 30 gånger den humana exponeringen.

#### Linagliptin

Levern, njurarna och magtarmkanalen är primära målorgan för toxicitet i mus och råttor vid upprepad dosering av linagliptin vid mer än 300 gånger den humanexponeringen.

Hos råttor sågs effekter på reproduktionsorgan, tyreoida och lymfatiska systemet vid mer än 1 500 gånger humanexponeringen. Vid måttliga doser till hund observerades en stark pseudoallergisk reaktion, som medförde sekundära 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.

#### Metformin

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna

Kopovidon

Majsstärkelse

Anhydrous natriumkarbonat (E500)

Krospovidon typ A (E1202)  
Magnesiumstearat (E470b)  
Kolloidal anhydrous silica (E551)

#### Filmdragering

Hypromellos 2910, 5mPas (E464)

Titandioxid (E171)

Talk (E553b)

Propylenglykol (E1520)

Röd järnoxid (E172)

*Linagliptin/Metformin Sandoz 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter innehåller även*

Gul järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister med 10, 30, 56, 60 eller 90 filmdragerade tabletter och multiförpackningar med 180 (2 kartonger med 90) och 180 (3 kartonger med 60) filmdragerade tabletter i Aluminium-OPA/Alu/PVC blister.

Perforerade endosblister med 10 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 och 90 x 1 filmdragerade tabletter och multiförpackningar innehållande 180 x 1 (2 kartonger med 90 x 1) och 180 x 1 (3 kartonger med 60 x 1) filmdragerade tabletter i Aluminium-OPA/Alu/PVC blister.

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**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

2,5 mg/850 mg: 42747

2,5 mg/1000 mg: 42748

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

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.09.2024