

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Linagliptin Zentiva 5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg linagliptin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rund, bikonvex, rosa filmdragerad tablett med en diameter på cirka 8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

monoterapi

- när metformin inte är lämpligt på grund av intolerans eller kontraindicerat på grund av nedsatt njurfunktion.

kombinationsbehandling

- i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes, inklusive insulin, när dessa inte ger tillräcklig glykemisk kontroll (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1 för tillgängliga data om olika kombinationer).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

För patienter med njurfunktionsnedsättning behövs ingen dosjustering av linagliptin.

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

Det behövs ingen dosjustering baserat på ålder.

Pediatrisk population

I en klinisk studie kunde inte effekt fastställas hos barn och ungdomar i åldern 10 till 17 år (se avsnitt 4.8, 5.1 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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

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

Hypoglykemi

Enbart linagliptin visade en incidens av hypoglykemi jämförbar med placebo.

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

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

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

Akut pankreatit

Användning av DPP-4-hämmare har förknippats med en risk för utveckling av akut pankreatit. Akut pankreatit har observerats hos patienter som tar linagliptin. I en studie av kardiovaskulär och renal säkerhet (CARMELINA) med en medianobservationstid på 2,2 år rapporterades bekräftad akut pankreatit hos 0,3 % av patienterna behandlade med linagliptin och hos 0,1 % av patienterna behandlade med placebo. Patienter bör informeras om karaktäristiska symtom på akut pankreatit. Vid misstanke om pankreatit ska behandlingen med Linagliptin Zentiva avbrytas; om akut pankreatit bekräftas, får Linagliptin Zentiva inte sättas in på nytt. Försiktighet måste iaktas för patienter med anamnes på pankreatit.

Bullös pemfigoid

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-utvärdering av interaktioner

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

Linagliptin är ett P-glykoproteinsubstrat och hämmar P-glykoproteinmedierad 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

Effekter av andra läkemedel på linagliptin

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

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

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

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

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

Effekter av linagliptin på andra läkemedel

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

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

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

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

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

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

10 %.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

De placebokontrollerade studierna omfattade studier i vilka linagliptin gavs som

- monoterapi som korttidsbehandling under upp till 4 veckor
- monoterapi under ≥ 12 veckors behandling
- tillägg till metformin
- tillägg till metformin + sulfonureid
- tillägg till metformin och empagliflozin
- tillägg till insulin med eller utan metformin

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

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

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

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

* Baserat på erfarenheter efter marknadsintroduktion

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

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

¹ Biverkning observerad i kombination med metformin plus sulfonureid

² Biverkning observerad i kombination med insulin

Studie av linagliptins kardiovaskulära och renala säkerhet (CARMELINA)

Studien CARMELINA utvärderade linagliptins kardiovaskulära och renala säkerhet jämfört med placebo hos patienter med typ 2-diabetes och en förhöjd kardiovaskulär risk definierad som etablerad makrovaskulär sjukdom eller njursjukdom (se avsnitt 5.1). Studien omfattade 3 494 patienter behandlade med linagliptin (5 mg) och 3 485 patienter behandlade med placebo. Båda behandlingarna gavs som tillägg till standardbehandling, inriktad mot regionala behandlingsmål för HbA_{1c} 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 (assistanskrävande) 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 linagliptin-behandlade patienter och 1,7 % hos placebobehandlade patienter. Bland patienterna som använde insulin vid baslinjen var incidensen av allvarlig hypoglykemi 4,4 % hos linagliptin-behandlade 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.

Pediatrisk population

I kliniska studier på pediatrika patienter med diabetes mellitus typ 2 i åldern 10 till 17 år var den samlade säkerhetsprofilen för linagliptin likartad den som observerades i den vuxna populationen.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Linagliptin hämmar enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidas-4, EC 3.4.14.5), ett enzym som är involverat i inaktiveringen av inkretinhormonerna GLP-1 och GIP (glukagonliknande peptid 1, glukosberoende insulinotropisk polypeptid). Dessa hormoner bryts snabbt ned av enzymet DPP-4. Båda inkretinhormonerna deltar i den fysiologiska regleringen av glukoshomeostasen. Inkretiner utsöndras i en låg basal nivå under dagen och nivån ökar omedelbart efter intag av föda. GLP-1 och GIP ökar biosyntesen av insulin och sekretionen från pankreas betaceller i närvaro av normala och förhöjda glukosnivåer. Dessutom reducerar GLP-1 glukagonsekretionen från pankreas alfaceller, vilket leder till minskad hepatiskt glukosfrisättning. Linagliptin binder mycket effektivt och reversibelt till DPP-4, vilket medför en långvarig ökning och förlängning av aktiva inkretinnivåer. Linagliptin ökar insulinsekretionen glukosberoende och minskar glukagonsekretionen vilket medför en generell förbättring av glukoshomeostasen. Linagliptin binder selektivt till DPP-4 och uppvisar > 10 000 gånger högre selektivitet jämfört med DPP-8 eller DPP-9-aktivitet *in vitro*.

Klinisk effekt och säkerhet

Åtta randomiserade, kontrollerade fas III-studier, med 5 239 patienter med diabetes mellitus typ 2, av vilka 3 319 behandlades med linagliptin, genomfördes för att utvärdera effekt och säkerhet. Studierna inkluderade 929 patienter 65 år eller äldre som behandlades med linagliptin. Dessutom behandlades 1 238 patienter med milt nedsatt njurfunktion och 143 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion med

linagliptin. Behandling med linagliptin en gång dagligen ledde till kliniskt signifikant förbättring av glykemisk kontroll utan kliniskt relevanta förändringar av kroppsvikt. Reduktionen av glykosylerat hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) var jämförbar i olika subgrupper inklusive kön, ålder, nedsatt njurfunktion, body mass index (BMI). Högre utgångsvärde för HbA_{1c} förknippades med större reduktion i HbA_{1c}. Det var en signifikant skillnad i reduktion av HbA_{1c} mellan asiatiska patienter (0,8 %) och vita patienter (0,5 %) i de poolade studierna.

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

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

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

Linagliptin som tillägg till metforminbehandling

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

Linagliptin som tillägg till en kombination av metformin och sulfonureidbehandling

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

Linagliptin som tillägg till kombination av metformin och empagliflozinbehandling

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

Linagliptin som tillägg till insulinbehandling

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kardiovaskulär och renal säkerhetsstudie med linagliptin (CARMELINA)

CARMELINA var en randomiserad studie på 6 979 patienter med typ 2-diabetes med förhöjd kardiovaskulär risk, definierad som etablerad makrovaskulär sjukdom eller njursjukdom, vilka behandlades med linagliptin 5 mg (3 494) eller placebo (3 485) som tillägg till standardbehandling inriktad mot regionala behandlingsmål för HbA_{1c}, kardiovaskulära riskfaktorer och njursjukdom enligt regionala riktlinjer. Studiepopulationen omfattade 1 211 (17,4 %) patienter ≥ 75 år och 4 348 (62,3 %) patienter med nedsatt njurfunktion. Cirka 19 % av populationen hade eGFR ≥ 45 till < 60 ml/min/1,73 m², 28 % av populationen hade eGFR ≥ 30 till < 45 ml/min/1,73 m² och 15 % hade eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Genomsnittligt HbA_{1c} vid baslinjen var 8,0 %.

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

Efter en medianuppföljning på 2,2 år ökade inte linagliptin, som tillägg till standardbehandling, risken för större kardiovaskulära händelser eller njurhändelser. Ingen ökning av risk för sjukhusinläggning på

grund av hjärtsvikt, vilket var ytterligare ett fastställt effektmått, sågs jämfört med standardbehandling utan linagliptin hos patienter med typ 2-diabetes (se tabell 2).

Tabell 2 Kardiovaskulära och renala utfall per behandlingsgrupp i studien CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Riskkvot (95 % KI)
	Antal försökspersoner (%)	Incidens per 1 000 PÅ*	Antal försökspersoner (%)	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 (renal död, 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_{1c} och kardiovaskulära riskfaktorer. Studiepopulationens genomsnittsalder var 64 år och inkluderade 2 030 (34 %) patienter ≥ 70 år. Studiepopulation inkluderade 2 089 (35 %) patienter med kardiovaskulär sjukdom och 1 130 (19 %) patienter med nedsatt njurfunktion med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² vid baslinjen. Genomsnittligt HbA_{1c} vid baslinjen var 7,15 %.

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

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

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

	Linagliptin 5 mg		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.

Pediatrisk population

Klinisk effekt och säkerhet för empagliflozin 10 mg med eventuell dosökning till 25 mg eller linagliptin 5 mg en gång dagligen har studerats hos barn och ungdomar från 10 till 17 års ålder med diabetes mellitus typ 2 i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie med parallella grupper (DINAMO) under 26 veckor, med en dubbelblind säkerhetsförlängning med aktiv behandling i upp till 52 veckor.

Vid baslinjen var genomsnittligt HbA_{1c} 8,03 %. Behandling med linagliptin 5 mg visade ingen signifikant förbättring av HbA_{1c}. Behandlingsskillnaden i justerad genomsnittlig förändring av HbA_{1c} mellan linagliptin och placebo efter 26 veckor var -0,34 % (95 % KI -0,99, 0,30; p = 0,2935). Den justerade genomsnittliga förändringen av HbA_{1c} från baslinjen var 0,33 % hos patienter behandlade med linagliptin och 0,68 % hos patienter behandlade med placebo (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Plasmakoncentrationen av linagliptin avtar trifasiskt med lång terminal halveringstid (terminal halveringstid för linagliptin är mer än 100 timmar). Detta är framförallt relaterat till den mättnadsbara, kraftiga bindningen av linagliptin till DPP-4 och bidrar inte till ackumulation av läkemedlet. Den effektiva halveringstiden för ackumulering av linagliptin, bestämd genom oral administrering av upprepade doser linagliptin 5 mg, är ca 12 timmar. Efter tillförsel av linagliptin 5 mg en gång dagligen uppnåddes steady state-koncentration i plasma vid den tredje dosen. AUC i plasma ökade ca 33 % efter dosering med doser på 5 mg vid steady state jämfört med AUC efter den första dosen. Intra- och inter-variationskoefficienterna för AUC för linagliptin var liten (12,6 % resp. 28,5 %). På grund av den koncentrationsberoende bindningen av linagliptin till DPP-4 är farmakokinetiken, baserad på total exponering av linagliptin, inte linjär. Total plasma AUC för 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 ≥ 30 nmol/l, vilket speglar mättnad av bindningen till DPP-4 med ökande koncentration av linagliptin. Vid höga koncentrationer, när DPP-4 var fullständigt mättad, 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 [^{14}C] linagliptin 10 mg utsöndrades ungefär 5 % av radioaktiviteten i urin. Metabolism spelar en underordnad roll vid elimineringen av linagliptin. En huvudmetabolit motsvarande av 13,3 % linagliptin vid steady state upptäcktes, vilken visades vara farmakologiskt inaktiv och därmed inte bidrar till den hämmande effekten av linagliptin på DPP-4-aktiviteten i plasma.

Eliminering

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Body Mass Index (BMI)

Ingen dosjustering är nödvändig baserat på BMI. BMI har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för linagliptin baserat 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/m².

Kön

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

Äldre

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

Pediatrisk population

I en pediatrik fas II-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_{1c} 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_{1c} 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 medelvärde för dalkoncentrationer och geometriska medelvärde 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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Lever, njurar och magtarmkanalen är primära målorgan för toxicitet i råttor vid upprepade dosering av linagliptin vid mer än 300 gånger humanexponeringen.

Hos råttor sågs effekter på reproduktionsorgan, tyreoida och lymfatiska systemet vid mer än 1 500 gånger humanexponeringen. Vid måttliga doser till hund observerades starka pseudoallergiska reaktioner, som medförde kardiovaskulära förändringar och som bedömdes som specifik för hund. Lever, njurar, mage, reproduktionsorgan, tymus, mjälte och lymfkörtlar var målorgan för toxiciteten hos cynomolgusapor vid mer än 450 gånger humanexponeringen. Vid mer än 100 gånger humanexponeringen var magirritation det främsta fyndet hos dessa apor.

Linagliptin och dess huvudsakliga metabolit uppvisade ingen genotoxisk potential.

Orala karcinogenstudier under 2 år med råtta och mus visade inga tecken på karcinogenicitet hos råtta 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 råtta bestämdes till > 900 gånger humanexponeringen. NOAEL för toxicitet på mödrar, embryon, foster och avkomma till råtta var 49 gånger humanexponeringen. Inga teratogena effekter observerades hos kanin vid > 1 000 gånger humandosen. NOAEL på 78 gånger humanexponeringen noterades för embryofetal toxicitet hos kanin och för toxicitet på mödrar var NOAEL 2,1 gånger humanexponeringen. Därför anses det osannolikt att linagliptin påverkar reproduktionen vid terapeutisk exponering i människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol

Kopovidon

Krospovidon

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)

Talk

Makrogol

Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackade i Alu-Alu blister

Förpackningsstorlek:

10, 14, 28, 30, 56, 60 och 90 filmdragerade tabletter i blister

10, 14, 28, 30, 56, 60 och 90 filmdragerade tabletter i perforerade 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

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130,
102 37 Prag 10,
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61239

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-04-12
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-09-11