CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Linagliptin Bioton, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 5 mg linagliptyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Linagliptin Bioton są to jasnoczerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o ściętych krawędziach, z wytłoczoną literą „I" po jednej stronie, o średnicy 8,0 mm ± 0,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Linagliptin Bioton jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i aktywności fizycznej w celu poprawy kontroli glikemii:
w monoterapii:
- kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji lub jest ona przeciwwskazana z powodu zaburzenia czynności nerek.

w leczeniu skojarzonym:
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, jeżeli nie zapewniają one odpowiedniej kontroli glikemii (dostępne dane dotyczące różnych skojarzeń, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Dawka linagliptyny to 5 mg raz na dobę. W przypadku dodania linagliptyny do metforminy, dawkę metforminy należy utrzymać, a linagliptynę podawać jednocześnie. Podczas stosowania linagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub z insuliną, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii, można rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny (patrz punkt 4.4.)

Specjalne grupy pacjentów
Zaburzenia czynności nerek
Nie jest wymagane dostosowywanie dawki linagliptyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
Badania farmakokinetyczne sugerują, że w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowywanie dawki, jednakże brakuje doświadczeń klinicznych dotyczących takich pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki na podstawie wieku.

Dzieci i młodzież
W badaniu klinicznym nie określono skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat (patrz punkty 4.8, 5.1 i 5.2). Z tego względu nie zaleca się leczenia dzieci i młodzieży linagliptyną. Nie przeprowadzono badań nad linagliptyną z udziałem dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Sposób podawania
Tabletki mogą być przyjmowane niezależnie od posiłków o dowolnej porze dnia. W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien ją przyjąć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy przyjmować podwójnej dawki tego samego dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne
Linagliptyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Hipoglikemia
W przypadku podawania wyłącznie linagliptyny wykazano porównywalną częstość występowania hipoglikemii jak przy podawaniu placebo.
W badaniach klinicznych dotyczących stosowania linagliptyny w ramach terapii skojarzonej z produktami leczniczymi, które nie powodują hipoglikemii (metformina), częstości hipoglikemii zgłaszane przy podawaniu linagliptyny były podobne do częstości stwierdzanych u pacjentów przyjmujących placebo.

Gdy linagliptynę dodawano do pochodnej sulfonylomocznika (przy leczeniu podstawowym metforminą), częstość występowania hipoglikemii była podwyższona w porównaniu z placebo (patrz punkt 4.8).

Jak wiadomo stosowanie pochodnych sulfonylomocznika i insuliny może powodować hipoglikemię. Dlatego też zaleca się ostrożność podczas stosowania linagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika i (lub) insuliną. Można rozpatrywać zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny (patrz punkt 4.2).

Ostre zapalenie trzustki
Stosowanie inhibitorów DPP-4 wiąże się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. U pacjentów przyjmujących linagliptynę obserwowano występowanie ostrego zapalenia trzustki. W badaniu oceniającym bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i nerkowe (CARMELINA) z medianą okresu obserwacji wynoszącą 2,2 roku potwierdzone ostre zapalanie trzustki zgłoszono u 0,3 % pacjentów leczonych linagliptyną i u 0,1 % pacjentów przyjmujących placebo. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. Jeżeli podejrzewa się, że wystąpiło zapalenie trzustki, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Linagliptin Bioton. W razie potwierdzenia rozpoznania ostrego zapalenia trzustki nie należy wznawiać leczenia produktem leczniczym Linagliptin Bioton. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Pemfigoid pęcherzowy

U pacjentów przyjmujących linagliptynę obserwowano występowanie pemfigoidu pęcherzowego. W badaniu CARMELINA pemfigoid pęcherzowy zgłoszono u 0,2 % pacjentów leczonych linagliptyną i u żadnego z pacjentów otrzymujących placebo. W razie podejrzenia pemfigoidu pęcherzowego u pacjenta należy przerwać leczenie produktem leczniczym Linagliptin Bioton.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ocena interakcji w warunkach *in vitro*
Linagliptyna jest słabym inhibitorem kompetycyjnym izoenzymu CYP o nazwie CYP3A4 oraz słabym do umiarkowanego inhibitorem mechanizmu działania tego izoenzymu. Linagliptyna nie hamuje jednak aktywności innych izoenzymów CYP i nie jest induktorem izoenzymów CYP. Linagliptyna to substrat glikoproteiny P z niewielką siłą hamujący transport digoksyny odbywający się za pośrednictwem tej glikoproteiny. Na podstawie tych danych oraz na podstawie badań interakcji w warunkach in vivo jest mało prawdopodobne, by linagliptyna powodowała interakcje z innymi substratami glikoproteiny P.

Ocena interakcji w warunkach *in vivo*
Wpływ innych produktów leczniczych na linagliptynę
Dane kliniczne przedstawione poniżej sugerują, że ryzyko wystąpienia interakcji o istotnym znaczeniu klinicznym podczas jednoczesnego podawania z innymi produktami leczniczymi jest małe.

Ryfampicyna: jednoczesne wielokrotne podawanie 5 mg linagliptyny z ryfampicyną, silnym induktorem glikoproteiny P i CYP3A4, skutkowało zmniejszeniem AUC i C_{max} linagliptyny w stanie stacjonarnym o odpowiednio 39,6 % i 43,8 % oraz zmniejszeniem hamowania DPP-4 na poziomie minimalnym o około 30 %. Z tego względu pełna skuteczność linagliptyny w skojarzeniu z silnymi induktorami P-gp może być niemożliwa do uzyskania, zwłaszcza jeśli są one podawane długotrwale. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania z innymi silnymi induktorami glikoproteiny P i CYP3A4, jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina.

Rytonawir: jednoczesne podawanie pojedynczej doustnej dawki 5 mg linagliptyny i wielu doustnych dawek 200 mg rytonawiru, silnego inhibitora glikoproteiny P i CYP3A4, skutkowało odpowiednio około dwukrotnym i trzykrotnym zwiększeniem AUC i C_{max} linagliptyny. Stężenie niezwiązanej linagliptyny, wynoszące zazwyczaj <1 % w dawce terapeutycznej, zwiększało się 4–5-krotnie po jednoczesnym podaniu z rytonawirem. Symulacje stężenia linagliptyny w osoczu w stanie stacjonarnym przy stosowaniu rytonawiru i bez jego zastosowania wskazały, że zwiększenie ekspozycji nie wiąże się ze zwiększoną kumulacją. Tych zmian farmakokinetyki linagliptyny nie uznano za znaczące klinicznie. Stąd nie należy spodziewać się istotnych klinicznie interakcji podczas stosowania innych inhibitorów glikoproteiny P i (lub) CYP3A4.

Metformina: podawanie wielu dawek 850 mg metforminy trzy razy na dobę jednocześnie z 10 mg linagliptyny raz na dobę nie zmieniało w klinicznie znaczący sposób farmakokinetyki linagliptyny u zdrowych ochotników.

Pochodne sulfonylomocznika: farmakokinetyka 5 mg linagliptyny w stanie stacjonarnym nie uległa zmianie podczas jednoczesnego podania pojedynczej dawki 1,75 mg glibenklamidu (gliburydu).

Wpływ linagliptyny na inne produkty lecznicze
W opisanych poniżej badaniach klinicznych linagliptyna nie oddziaływała w sposób znaczący klinicznie na farmakokinetykę metforminy, gliburydu, symwastatyny, warfaryny, digoksyny ani doustnych środków antykoncepcyjnych, co stanowi dowód in vivo na niewielką skłonność do powodowania interakcji produktu leczniczego z substratami CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glikoproteiny P oraz transportera kationów organicznych (ang. organic cationic transporter, OCT).

Metformina: jednoczesne podawanie wielu dobowych dawek 10 mg linagliptyny z 850 mg metforminy (substratu OCT) nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę metforminy u zdrowych

ochotników. Wynika stąd, że linagliptyna nie jest inhibitorem transportu odbywającego się za pośrednictwem OCT.

Pochodne sulfonylomocznika: jednoczesne podawanie wielu doustnych dawek 5 mg linagliptyny z pojedynczą doustną dawką 1,75 mg glibenklamidu (gliburydu) powodowało klinicznie nieistotne zmniejszenie o 14 % wartości zarówno AUC, jak i C_{max} glibenklamidu. Glibenklamid jest metabolizowany głównie przez CYP2C9 i dlatego dane te dodatkowo przemawiają za twierdzeniem, że linagliptyna nie jest inhibitorem CYP2C9. Nie należy oczekiwać znaczących klinicznie interakcji z innymi pochodnymi sulfonylomocznika (np. z glipizydem, tolbutamidem i glimepirydem), które – podobnie jak glibenklamid – są eliminowane głównie przez CYP2C9.

Digoksyna: jednoczesne podawanie wielu dawek dobowych 5 mg linagliptyny z wieloma dawkami 0,25 mg digoksyny nie miało wpływu na farmakokinetykę digoksyny u zdrowych ochotników. Wynika stąd, że linagliptyna nie jest inhibitorem transportu odbywającego się za pośrednictwem glikoproteiny P w warunkach *in vivo*.

Warfaryna: podawanie wielu dobowych dawek 5 mg linagliptyny nie powodowało zmiany farmakokinetyki S(-) lub R(+) warfaryny (substratu CYP2C9) podawanej w dawce pojedynczej.

Symwastatyna: podawanie wielu dobowych dawek linagliptyny miało minimalny wpływ na farmakokinetykę symwastatyny, wrażliwego substratu CYP3A4, w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników. Po podaniu dawki 10 mg linagliptyny, większej od dawek terapeutycznych, jednocześnie z 40 mg symwastatyny na dobę przez 6 dni, wartość AUC symwastatyny w osoczu zwiększyła się o 34 %, a wartość C_{max} w osoczu o 10 %.

Doustne środki antykoncepcyjne: jednoczesne podawanie 5 mg linagliptyny nie powodowało zmian farmakokinetyki lewonorgestrelu ani etynyloestradiolu w stanie stacjonarnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania linagliptyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania linagliptyny w okresie ciąży.

Karmienie piersią
Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie linagliptyny/metabolitów do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać podawanie linagliptyny, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność
Nie przeprowadzono żadnych badań nad wpływem linagliptyny na płodność ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Linagliptyna nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Pacjentów należy jednak powiadomić o ryzyku wystąpienia hipoglikemii, szczególnie podczas jednoczesnego podawania z pochodnymi sulfonylomocznika i (lub) insuliną.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania
W zbiorczej analizie danych z badań kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stosujących placebo była podobna do częstości uzyskanej w grupie otrzymującej linagliptynę w dawce 5 mg (63,4 % w porównaniu z 59,1 %). Przerwanie terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych było częstsze w grupie pacjentów otrzymujących placebo niż u osób stosujących 5 mg linagliptyny (4,3 % w porównaniu z 3,4 %).

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była „hipoglikemia", która wystąpiła u 14,8 % pacjentów z grupy przyjmującej trzylekową terapię, tzn. linagliptynę, metforminę i pochodną sulfonylomocznika, w porównaniu z 7,6 % pacjentów z grupy przyjmującej placebo.

W badaniach kontrolowanych placebo linagliptyna spowodowała wystąpienie „hipoglikemii" jako działania niepożądanego u 4,9 % pacjentów. W tym 4,0 % przypadków miało nasilenie łagodne, 0,9 % umiarkowane, a 0,1 % zostało sklasyfikowane jako mające ciężkie nasilenie. Zapalenie trzustki występowało częściej u pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej linagliptynę (7 zdarzeń na 6 580 pacjentów otrzymujących linagliptynę w porównaniu z 2 zdarzeniami na 4 383 pacjentów otrzymujących placebo).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych
Ze względu na wpływ terapii podstawowej na działania niepożądane (np. hipoglikemia), reakcje niepożądane przeanalizowano dla odpowiednich schematów leczenia (monoterapia, dołączenie do leczenia metforminą, dołączenie do leczenia metforminą z pochodną sulfonylomocznika i dołączenie do leczenia insuliną).

Badania kontrolowane placebo zawierały badania, gdzie linagliptynę podawano w:
- monoterapii o krótkim czasie trwania do 4 tygodni
- monoterapii trwającej ≥ 12 tygodni
- dołączeniu do leczenia metforminą
- dołączeniu do leczenia metforminą z pochodną sulfonylomocznika
- dołączeniu do leczenia metforminą z empagliflozyną
- dołączeniu do leczenia insuliną z metforminą lub bez metforminy.

W poniższej tabeli (patrz tabela 1) przedstawiono działania niepożądane, sklasyfikowane według grup układowo-narządowych oraz według preferowanych terminów MedDRA, zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymali 5 mg linagliptyny w badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby w monoterapii lub jako dołączenie do innej terapii.

Działania niepożądane zostały podane z bezwzględną częstością występowania. Częstość występowania określano jako bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100, do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000, do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000, do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących linagliptynę w dawce 5 mg na dobę w ramach monoterapii lub terapii dodanej w badaniach klinicznych oraz na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	**Częstość występowania działania niepożądanego**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zapalenie nosa i gardła	niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	

Nadwrażliwość (np. nadreaktywność oskrzeli)	niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hipoglikemia[1]	bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Kaszel	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Zapalenie trzustki	rzadko[#]
Zaparcia[2]	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Obrzęk naczynioruchowy[*]	rzadko
Pokrzywka[*]	rzadko
Wysypka[*]	niezbyt często
Pemfigoid pęcherzowy	rzadko#
Badania diagnostyczne	
Zwiększona aktywność amylazy	niezbyt często
Zwiększona aktywność lipazy[**]	często

* Na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu

** Na podstawie zwiększenia aktywności lipazy > 3 × GGN obserwowanego w badaniach klinicznych

Na podstawie *Badania oceniającego bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i nerkowe linagliptyny (CARMELINA)*, patrz również poniżej

1 Działanie niepożądane obserwowane podczas stosowania w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika

2 Działanie niepożądane obserwowane podczas stosowania w skojarzeniu z insuliną

Badanie oceniające bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i nerkowe linagliptyny (CARMELINA)
W badaniu CARMELINA oceniano bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i nerkowe linagliptyny w porównaniu z placebo u pacjentów z cukrzycą typu 2, obciążonych podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, potwierdzonym chorobą dużych naczyń krwionośnych lub chorobą nerek w wywiadzie (patrz punkt 5.1). W badaniu uczestniczyło 3 494 pacjentów leczonych linagliptyną (5 mg) i 3 485 pacjentów stosujących placebo. Obie metody leczenia były stosowane dodatkowo do standardowego leczenia, uwzględniając lokalne standardy dla HbA1c i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących linagliptynę była podobna do częstości obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo. Dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskane na podstawie tego badania były zgodne ze znanym wcześniej profilem bezpieczeństwa stosowania linagliptyny.

W leczonej populacji u 3,0 % pacjentów otrzymujących linagliptynę zgłaszano ciężkie zdarzenia hipoglikemiczne (wymagające pomocy medycznej) w porównaniu do 3,1 % pacjentów otrzymujących placebo. Wśród pacjentów stosujących pochodne sulfonylomocznika w punkcie początkowym, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wynosiła 2,0 % w grupie pacjentów leczonych linagliptyną i 1,7 % w grupie pacjentów stosujących placebo. Wśród pacjentów stosujących insulinę w punkcie początkowym, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wynosiła 4,4 % w grupie pacjentów leczonych linagliptyną i 4,9 % w grupie pacjentów stosujących placebo.

W trakcie całego okresu obserwacji w ramach badania potwierdzone ostre zapalenie trzustki zgłoszono u 0,3 % pacjentów leczonych linagliptyną i u 0,1 % pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniu CARMELINA pemfigoid pęcherzowy zgłoszono u 0,2 % pacjentów leczonych linagliptyną i u żadnego z pacjentów stosujących placebo.

Dzieci i młodzież
Na ogół w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2 profil bezpieczeństwa linagliptyny był podobny do obserwowanego u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa;
Tel.: + 48 22 49 21 301;
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Podczas kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych u osób zdrowych pojedyncze dawki do 600 mg linagliptyny (co odpowiada 120-krotności zalecanej dawki) były na ogół dobrze tolerowane. Nie ma doświadczeń ze stosowaniem dawek powyżej 600 mg u ludzi.

Terapia
Rozsądnym sposobem postępowania w razie przedawkowania jest wykorzystanie zwykle stosowanych metod wspomagających, np. usunięcie niewchłoniętego materiału z układu pokarmowego, zastosowanie monitoringu klinicznego oraz uruchomienie procedur klinicznych, o ile jest to wymagane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), kod ATC: A10BH05

Mechanizm działania
Linagliptyna jest inhibitorem enzymu DPP-4 (dipeptydylopeptydaza 4, EC 3.4.14.5) – enzymu biorącego udział w inaktywacji hormonów inkretynowych GLP-1 (glukagonopodobny peptyd 1, ang. glucagon-like peptide-1) oraz GIP (glukozozależny polipeptyd insulinotropowy, ang. glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Hormony te są szybko rozkładane przez enzym DPP-4. Oba hormony inkretynowe biorą udział w fizjologicznej regulacji homeostazy glukozy. Inkretyny są wydzielane przez cały dzień w niewielkim stężeniu podstawowym, ich stężenia rosną natychmiast po przyjęciu posiłku. GLP-1 oraz GIP zwiększają biosyntezę insuliny i jej wydzielanie z komórek beta trzustki w przypadku prawidłowych i zwiększonych stężeń glukozy we krwi. Ponadto GLP-1 zmniejsza

wydzielanie glukagonu z komórek alfa trzustki, co powoduje zmniejszenie ilości glukozy uwalnianej z wątroby. Linagliptyna z dużą skutecznością odwracalnie wiąże się z DPP-4, przez co prowadzi do trwałego zwiększenia stężenia inkretyn oraz do przedłużenia utrzymywania się aktywnych wartości stężeń tych związków. Linagliptyna w sposób zależny od glukozy zwiększa wydzielanie insuliny i zmniejsza wydzielanie glukagonu, przez co pozwala na ogólną poprawę homeostazy glukozy. Linagliptyna wiąże się wybiórczo z DPP-4 oraz działa > 10 000 razy bardziej wybiórczo w porównaniu z aktywnością DPP-8 lub DPP-9 w warunkach *in vitro*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przeprowadzono 8 randomizowanych, kontrolowanych badań III fazy z udziałem 5 239 pacjentów z cukrzycą typu 2, spośród których 3 319 leczono linagliptyną. W badaniach tych linagliptyną leczonych było 929 pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Terapię linagliptyną podano także 1 238 pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek oraz 143 pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Linagliptyna podawana raz na dobę powodowała klinicznie istotną poprawę kontroli glikemii, bez klinicznie znaczącej zmiany masy ciała. Zmniejszenie odsetka hemoglobiny glikowanej A1c (HbA1c) było podobne w różnych podgrupach, w tym w podgrupach wyróżnianych ze względu na płeć, wiek, zaburzenia czynności nerek oraz wskaźnik masy ciała (ang. body mass index, BMI). Większy początkowy odsetek HbA1c był powiązany z silniejszym zmniejszeniem HbA1c. W badaniach z zestawieniem danych stwierdzono znamienną różnicę w zmniejszeniu stężenia HbA1c między pacjentami rasy azjatyckiej (0,8 %) a pacjentami rasy białej (0,5 %).

Linagliptyna stosowana w monoterapii u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia metforminą
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny w monoterapii oceniano w trwającym 24 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Leczenie linagliptyną podawaną raz na dobę w dawce 5 mg zapewniało znaczącą poprawę odsetka HbA1c (zmiana o -0,69 % w porównaniu z placebo) u pacjentów o początkowej wartości HbA1c o około 8 %. W przypadku linagliptyny wykazano też znaczącą poprawę stężenia glukozy w osoczu na czczo (ang. fasting plasma glucose, FPG) i stężenia glukozy 2 godziny po posiłku (ang. post-prandial glucose, PPG) w porównaniu z placebo. Obserwowana częstość występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną była podobna do częstości występującej w grupie placebo.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny w monoterapii oceniano także w kontrolowanym placebo trwającym 18 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów, u których monoterapia metforminą była niewłaściwa ze względu na nietolerancję lub przeciwwskazana z powodu zaburzenia czynności nerek. Linagliptyna powodowała znaczącą poprawę odsetka HbA1c (zmiana o -0,57 % w porównaniu z placebo) przy średniej początkowej wartości HbA1c wynoszącej 8,09 %. W przypadku linagliptyny wykazano też znaczącą poprawę stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) w porównaniu z placebo. Obserwowana częstość występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną była podobna do częstości występującej w grupie placebo.

Linagliptyna jako terapia dodana do leczenia metforminą
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny w skojarzeniu z metforminą oceniano w kontrolowanym placebo trwającym 24 tygodnie badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Linagliptyna powodowała znaczącą poprawę odsetka HbA1c (zmiana o -0,64 % w porównaniu z placebo) przy średniej początkowej wartości HbA1c wynoszącej 8 %. W przypadku linagliptyny wykazano też znaczącą poprawę stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) i stężenia glukozy po 2 godzinach po posiłku (PPG) w porównaniu z placebo. Obserwowana częstość występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną była podobna do częstości występującej w grupie placebo.

Linagliptyna jako terapia dodana do skojarzonego leczenia metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika
Przeprowadzono kontrolowane placebo badanie trwające 24 tygodnie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania 5 mg linagliptyny w porównaniu z placebo u pacjentów, u których terapia

skojarzona metforminą i pochodną sulfonylomocznika była niewystarczająca. Linagliptyna powodowała znaczącą poprawę odsetka HbA1c (zmiana o -0,62 % w porównaniu z placebo) przy średniej początkowej wartości HbA1c wynoszącej 8,14 %. W przypadku linagliptyny wykazano u pacjentów także znaczącą poprawę stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) i stężenia glukozy 2 godziny po posiłku (PPG) w porównaniu z placebo.

Linagliptyna jako terapia dodana do skojarzonego leczenia metforminą i empagliflozyną
U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia metforminą z empagliflozyną [10 mg (n = 247) lub 25 mg (n = 217)] 24-tygodniowe leczenie linagliptyną w dawce 5 mg jako terapią dodaną spowodowało zmniejszenie skorygowanej średniej wartości HbA1c od punktu początkowego o, odpowiednio, -0,53 % [różnica znamienna wobec dodania placebo -0,32 % (95 % CI -0,52; -0,13] oraz -0,58 % [różnica znamienna wobec dodania placebo -0,47 % (95 % CI -0,66; -0,28)]. Statystycznie znamiennie większy odsetek pacjentów z początkową wartością HbA1c ≥ 7,0 % i leczonych linagliptyną w dawce 5 mg uzyskał docelową wartość HbA1c < 7 % w porównaniu z placebo.

Linagliptyna jako terapia dodana do leczenia insuliną
W trwającym 24 tygodnie badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z kontrolą placebo oceniano skuteczność i bezpieczeństwo włączenia dodatkowo linagliptyny w dawce 5 mg do monoterapii insuliną lub do leczenia insuliną w skojarzeniu z metforminą i (lub) pioglitazonem. Linagliptyna powodowała znaczącą poprawę odsetka HbA1c (-0,65 % w porównaniu z placebo) przy średniej początkowej wartości HbA1c wynoszącej 8,3 %. W przypadku linagliptyny wykazano też znaczącą poprawę stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG), a docelową wartość HbA1c wynoszącą < 7,0 % uzyskano u wyższego odsetka pacjentów stosujących linagliptynę niż w grupie placebo. Wyniki te uzyskano, stosując insulinę w stałej dawce (40,1 j.m.). Nie stwierdzono istotnych różnic masy ciała między pacjentami obu grup. Wpływ na stężenie lipidów w osoczu był nieistotny. Obserwowane częstości występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną i u pacjentów otrzymujących placebo były podobne (22,2 % w grupie linagliptyny; 21,2 % w grupie placebo).

Dane o stosowaniu linagliptyny przez 24 miesiące jako terapia dodana do metforminy w porównaniu z glimepirydem
W badaniu, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dodania linagliptyny w dawce 5 mg lub glimepirydu (średnia dawka 3 mg) do leczenia metforminą w monoterapii u pacjentów z niewyrównaną glikemią, uzyskano średnie zmniejszenie wartości HbA1c o -0,16 % dodając linagliptynę (średnia początkowa wartość HbA1c 7,69 %) oraz o -0,36 % dodając glimepiryd (średnia początkowa wartość HbA1c 7,69 %), co przy zastosowanym leczeniu stanowi średnią różnicę w wartości HbA1c rzędu 0,20 % (97,5 % CI: 0,09; 0,299). Częstość występowania hipoglikemii w grupie otrzymującej linagliptynę (7,5 %) była znamiennie mniejsza niż w grupie otrzymującej glimepiryd (36,1 %). U pacjentów leczonych linagliptyną występowało znamienne średnie zmniejszenie masy ciała w stosunku do punktu początkowego w porównaniu ze znacznym zwiększeniem masy ciała u pacjentów, którym podawano glimepiryd (-1,39 kg w porównaniu z +1,29 kg).

Linagliptyna jako terapia dodana u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, 12-tygodniowe badanie kontrolowane placebo (stała dawka leku podstawowego) i 40-tygodniowa kontynuacja badania kontrolowanego placebo (zmienna dawka leku podstawowego)
W trwającym 12 tygodni badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, również oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny względem placebo u pacjentów z cukrzycą typu 2 i ciężką niewydolnością nerek. Podczas badania podawano stałą dawkę podstawowych leków przeciwcukrzycowych. U większości pacjentów (80,5 %) lekiem podstawowym była insulina w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym pochodną sulfonylomocznika, glinidem i pioglitazonem. Podczas 40-tygodniowej kontynuacji badania dozwolona była modyfikacja dawki podstawowych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych.

Linagliptyna pozwoliła uzyskać znaczną poprawę w zakresie HbA1c (zmiana o -0,59 % w porównaniu z placebo po 12 tygodniach) w stosunku do średniej początkowej wartości HbA1c wynoszącej 8,2 %. Po 52 tygodniach zaobserwowana różnica wartości HbA1c względem placebo wynosiła -0,72 %.

Nie stwierdzono istotnych różnic masy ciała między pacjentami obu grup. Częstość występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną była większa niż w grupie placebo z powodu zwiększenia liczby bezobjawowych incydentów hipoglikemii. Nie stwierdzono różnic w zakresie liczby ciężkich incydentów hipoglikemii pomiędzy grupami

Linagliptyna jako terapia dodana u osób w podeszłym wieku (w wieku ≥ 70 lat) z cukrzycą typu 2
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny u osób w podeszłym wieku (w wieku ≥ 70 lat) z cukrzycą typu 2 było oceniane w trwającym 24 tygodnie badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Pacjenci otrzymywali metforminę i (lub) pochodną sulfonylomocznika, i (lub) insulinę, jako leczenie podstawowe. Dawki podstawowych produktów leczniczych przeciwcukrzycowych były stałe przez pierwsze 12 tygodni, po tym czasie zezwolono na ich dostosowanie. Linagliptyna powodowała znaczącą poprawę HbA1c (zmiana o -0,64 % w porównaniu z placebo po 24 tygodniach) przy średniej początkowej wartości HbA1c wynoszącej 7,8 %. Linagliptyna wykazała także znaczącą poprawę stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic masy ciała między pacjentami obu grup.

Badanie oceniające bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i nerkowe linagliptyny (CARMELINA)
CARMELINA było randomizowanym badaniem z udziałem 6 979 pacjentów z cukrzycą typu 2, obciążonych większym ryzykiem sercowo-naczyniowym, potwierdzonym chorobą dużych naczyń krwionośnych lub nerek w wywiadzie, którzy otrzymywali leczenie linagliptyną 5 mg (3 494) lub placebo (3 485) dodane do standardowego leczenia, uwzględniając lokalne standardy dla HbA1c, czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i choroby nerek. Populacja badania obejmowała 1 211 (17,4 %) pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz 4 348 (62,3 %) pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U około 19 % pacjentów eGFR wynosiło od ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m2, u 28 % pacjentów eGFR wynosiło od ≥ 30 do < 45 ml/min/1,73 m2 i u 15 % eGFR wynosiło < 30 ml/min/1,73 m2. Średnia wartość początkowa HbA1c wynosiła 8,0 %.

Badanie miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności (ang. non-inferiority) pod względem pierwszorzędowego sercowo-naczyniowego punktu końcowego, złożonego z czasu do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału mięśnia sercowego nieprowadzącego do zgonu, lub udaru mózgu nieprowadzącego do zgonu (3-punktowy MACE). Złożony nerkowy punkt końcowy był zdefiniowany jako zgon z powodu choroby nerek lub długotrwała schyłkowa niewydolność nerek, lub długotrwałe obniżenie wartości eGFR o 40 % lub więcej.

Po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 2,2 roku linagliptyna po dodaniu do zwykłego leczenia nie zwiększała ryzyka wystąpienia ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zdarzeń nerkowych. Nie obserwowano podwyższonego ryzyka hospitalizacji spowodowanej niewydolnością serca, która była dodatkowym ustalonym punktem końcowym, w porównaniu ze zwykłym leczeniem bez stosowania linagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 (patrz tabela 2).

Tabela 2 Wyniki sercowo-naczyniowe i nerkowe według grup leczenia w badaniu CARMELINA

	Linagliptyna 5 mg		**Placebo**		**Współczynnik ryzyka**
	Liczba uczestników (%)	Częstość występowania na 1 000 PY*	Liczba uczestników (%)	Częstość występowania na 1 000 PY*	(95% CI)
Liczba pacjentów	3 494		3 485		
Pierwszorzędowy złożony punkt sercowo-naczyniowy (zgon z przyczyn sercowo-	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89, 1,17)**

naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nieprowadzący do zgonu, udar mózgu nieprowadzący do zgonu)					
Drugorzędowy złożony punkt nerkowy (zgon z powodu choroby nerek, schyłkowa niewydolność nerek, długotrwałe obniżenie wartości eGFR o 40 %)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89, 1,22)
Zgon z jakiejkolwiek przyczyny	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,.0	0,98 (0,84, 1.13)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81, 1,14)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74, 1,08)

* PY = ang. *patient years* = pacjentolata

** Badanie typu „non-inferiority" w celu wykazania, że górny pułap 95 % CI dla współczynnika ryzyka wynosi mniej niż 1,3

W analizach dotyczących progresji albuminurii (zmiana z normoalbuminurii do mikro- lub makroalbuminurii lub z mikroalbuminurii do makroalbuminurii) szacowany współczynnik ryzyka wynosił 0,86 (95 % CI 0,78; 0,95) dla linagliptyny w porównaniu z placebo.

Badanie oceniające bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe linagliptyny (CAROLINA)

CAROLINA było randomizowanym badaniem z udziałem 6 033 pacjentów z wczesną cukrzycą typu 2 i zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym lub potwierdzonymi powikłaniami, którzy otrzymywali leczenie linagliptyną 5 mg (3 023) lub glimepirydem 1-4 mg (3 010) dodane do standardowego leczenia (w tym terapia podstawowa metforminą u 83 % pacjentów), uwzględniając lokalne standardy dla HbA1c i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Średni wiek populacji badania wynosił 64 lata i obejmował 2 030 (34 %) pacjentów w wieku ≥ 70 lat. Populacja badania obejmowała 2 089 (35 %) pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i 1 130 (19 %) pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z eGFR < 60 ml/min/1,73 m2 w punkcie początkowym. Średnia wartość HbA1c w punkcie początkowym wynosiła 7,15 %.

Badanie miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności (ang. non-inferiority) pod względem pierwszorzędowego sercowo-naczyniowego punktu końcowego, złożonego z czasu do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału mięśnia sercowego nieprowadzącego do zgonu, lub udaru mózgu nieprowadzącego do zgonu (3-punktowy MACE).

Po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 6,25 roku linagliptyna nie zwiększała ryzyka wystąpienia ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz tabela 3) w porównaniu z glimepirydem. Wyniki były spójne dla pacjentów leczonych metforminą lub bez metforminy.

Tabela 3 Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular events, MACE) i śmiertelność według grup leczenia w badaniu CAROLINA

	Linagliptyna 5 mg		**Glimepiryd (1-4 mg)**		**Współczynnik ryzyka**
	Liczba uczestników (%)	Częstość występowania na 1 000 PY*	Liczba uczestników (%)	Częstość występowania na 1 000 PY*	(95% CI)
Liczba uczestników	3 023		3 010		
Pierwszorzędowy złożony punkt sercowonaczyniowy (zgon z przyczyn sercowonaczyniowych, zawał mięśnia sercowego nieprowadzący do zgonu, udar mózgu nieprowadzący do zgonu))	356 (11,8)	20,7	362(12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Zgon z jakiejkolwiek przyczyny	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Zgon z przyczyn sercowo naczyniowych	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,.00 (0,81, 1,24)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF)	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

* PY = ang. *patient years* = pacjentolata

** Badanie typu „non-inferiority" w celu wykazania, że górny pułap 95 % CI dla współczynnika ryzyka wynosi mniej niż 1,3

Przez cały okres leczenia (mediana czasu leczenia 5,9 roku) odsetek pacjentów z umiarkowaną bądź ciężką hipoglikemią wynosił 6,5 % w grupie przyjmującej linagliptynę w porównaniu z 30,9 % w grupie przyjmującej glimepiryd; ciężka hipoglikemia wystąpiła u 0,3 % pacjentów w grupie przyjmującej linagliptynę w porównaniu z 2,2 % w grupie przyjmującej glimepiryd.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych (DINAMO) przez 26 tygodni z okresem kontynuacji prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby oceniającym bezpieczeństwo stosowania, z aktywnym leczeniem, trwającym do 52 tygodni badano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania 10 mg empagliflozyny z możliwością zwiększenia dawki do 25 mg lub 5 mg linagliptyny podawanej raz na dobę u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2.

Średnia wartość HbA1c w punkcie początkowym wynosiła 8,03 %. Leczenie linagliptyną w dawce 5 mg nie przyniosło istotnej poprawy wartości HbA1c. Różnica w leczeniu na podstawie skorygowanej średniej zmiany wartości HbA1c między linagliptyną a placebo po 26 tygodniach wynosiła -0,34 % (95 % CI: -0,99, 0,30; p = 0,2935). Skorygowana średnia zmiana wartości HbA1c w stosunku do punktu początkowego wynosiła 0,33 % u pacjentów leczonych linagliptyną i 0,68 % u pacjentów stosujących placebo (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka linagliptyny została szeroko scharakteryzowana u osób zdrowych oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2. Po doustnym podaniu dawki 5 mg zdrowym ochotnikom lub pacjentom linagliptyna była gwałtownie wchłaniana, przy czym szczytowe stężenie w osoczu (mediana czasu T_{max}) występowało 1,5 godziny po podaniu dawki.

Stężenia linagliptyny w osoczu maleją według modelu trójfazowego, przy czym długi końcowy okres półtrwania (wynoszący w przypadku linagliptyny ponad 100 godzin) wiąże się głównie z możliwym do wysycenia, silnym wiązaniem linagliptyny z DPP-4 i nie przyczynia się do kumulacji produktu leczniczego. Skuteczny okres półtrwania dla kumulacji linagliptyny określony po doustnym podaniu wielu dawek 5 mg linagliptyny wynosi około 12 godzin. Po podawaniu linagliptyny raz na dobę w dawce 5 mg stan stacjonarny stężeń w osoczu występuje po podaniu trzeciej dawki. Wartość AUC linagliptyny w osoczu zwiększała się o około 33 % po podawaniu dawek 5 mg w stanie stacjonarnym w porównaniu z pierwszą dawką. Współczynniki zmienności wartości AUC linagliptyny w obrębie wyników pacjenta i między pacjentami były niewielkie (odpowiednio 12,6 % i 28,5 %). Ze względu na zależność wiązania linagliptyny z DPP-4 od stężenia farmakokinetyka linagliptyny mierzona na podstawie ekspozycji całkowitej nie jest liniowa; w rzeczywistości wartość całkowitego stężenia linagliptyny w osoczu (AUC) zwiększała się w sposób mniej niż proporcjonalnie zależny od dawki, natomiast AUC niezwiązanego leku wzrasta w przybliżeniu w sposób proporcjonalnie zależny od dawki. Farmakokinetyka linagliptyny była na ogół podobna u osób zdrowych oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wchłanianie
Bezwzględna biodostępność linagliptyny wynosi około 30 %. Jednoczesne podanie linagliptyny z posiłkiem bogatym w tłuszcze powodowało wydłużenie czasu do wystąpienia C_{max} o 2 godziny oraz zmniejszenie wartości C_{max} o 15 %, ale nie obserwowano wpływu na wartość AUC0-72 godz. Nie oczekuje się klinicznie istotnego wpływu zmian wartości C_{max} i T_{max}, stąd linagliptynę można podawać z pokarmem lub bez pokarmu.

Dystrybucja
W wyniku wiązania z tkankami średnia pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 5 mg linagliptyny zdrowym osobom wynosi około 1 110 litrów, co wskazuje na znaczny stopień dystrybucji linagliptyny do tkanek. Wiązanie linagliptyny z białkami osocza zależy od stężenia, zmniejszając się z około 99 % przy stężeniu 1 nmol/l do 75-89 % przy stężeniu ≥ 30 nmol/l, co odzwierciedla wysycanie wiązania z DPP-4 wraz ze wzrostem stężenia linagliptyny. W dużych stężeniach, gdy DPP-4 było w pełni wysycone, 70-80 % linagliptyny wiązało się z innymi białkami osocza niż DPP-4, stąd 30-20 % pozostawało w osoczu w stanie niezwiązanym.

Metabolizm
Po doustnym podaniu 10 mg [^{14}C] linagliptyny około 5 % radioaktywności zostało wydalane z moczem. Metabolizm odgrywa podrzędną rolę w eliminacji linagliptyny. Wykryto jeden główny metabolit o względnej ekspozycji stanowiącej 13,3 % ekspozycji linagliptyny w stanie stacjonarnym, przy czym stwierdzono, że metabolit ten był nieaktywny farmakologicznie i dlatego nie wpływał na aktywność linagliptyny w zakresie hamowania DPP-4 w osoczu.

Eliminacja

Po doustnym podaniu zdrowym osobom dawki [^{14}C] linagliptyny około 85 % podanej radioaktywności było wydalane z kałem (80 %) lub moczem (5 %) w ciągu 4 dni od podania dawki.
Klirens nerkowy w stanie stacjonarnym wynosił około 70 ml/min.

Szczególne grupy pacjentów
Zaburzenia czynności nerek
W celu oceny farmakokinetyki linagliptyny (dawka 5 mg) u pacjentów z różnymi stopniami przewlekłej niewydolności nerek w porównaniu z kontrolną grupą zdrowych osób o prawidłowej czynności nerek przeprowadzono otwarte badanie kliniczne z wielokrotnym podawaniem dawek.
Badaniem tym objęto pacjentów z niewydolnością nerek sklasyfikowaną na podstawie klirensu kreatyniny jako łagodną (od 50 do < 80 ml/min), umiarkowaną (od 30 do < 50 ml/min) oraz ciężką (< 30 ml/min), jak również hemodializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD). Ponadto pacjentów z cukrzycą typu 2 i ciężką niewydolnością nerek (< 30 ml/min) porównywano z pacjentami z cukrzycą typu 2, u których czynność nerek była prawidłowa. Klirens kreatyniny mierzono w ramach 24-godzinnego pomiaru klirensu kreatyniny w moczu lub szacowano na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, korzystając ze wzoru Cockcrofta-Gaulta: CrCl = (140 - wiek) × masa ciała/72 × stężenie kreatyniny w surowicy [× 0,85 dla kobiet], gdzie wiek wyrażony jest w latach, masa ciała w kg, a stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl. W stanie stacjonarnym ekspozycja na linagliptynę u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek była porównywalna z osobami zdrowymi. W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek obserwowano umiarkowane zwiększenie ekspozycji o około 1,7 raza w porównaniu z kontrolą. Ekspozycja u pacjentów z cukrzycą typu 2 i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek była około 1,4 raza większa niż u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których czynność nerek była prawidłowa. Przewidywane wartości AUC dla linagliptyny w stanie stacjonarnym u pacjentów z ESRD wskazywały ekspozycję porównywalną do ekspozycji u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ponadto nie oczekuje się eliminacji linagliptyny w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej, w stopniu znaczącym terapeutycznie. Dlatego też u pacjentów nie jest konieczne dostosowywanie dawki linagliptyny ze względu na stopień niewydolności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów bez cukrzycy, u których występowała łagodna, umiarkowana i ciężka niewydolność wątroby (według klasyfikacji Childa-Pugha), średnie wartości AUC i C_{max} dla linagliptyny po podaniu wielu dawek 5 mg linagliptyny, były podobne do wartości z odpowiednio dobranych grup kontrolnych złożonych ze zdrowych osób. Nie proponuje się dostosowywania dawkowania linagliptyny u pacjentów z cukrzycą, u których występują łagodne, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Wskaźnik masy ciała (BMI)
Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego ze względu na BMI. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań fazy I i fazy II stwierdzono, że BMI nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę linagliptyny. Badania kliniczne przed uzyskaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu były przeprowadzane u osób o BMI do 40 kg/m^2.

Płeć
Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego ze względu na płeć. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań fazy I i fazy II stwierdzono, że płeć nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę linagliptyny.

Osoby w podeszłym wieku
Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego ze względu na wiek u osób w wieku do 80 lat, ponieważ na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań fazy I i fazy II stwierdzono, że wiek nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę linagliptyny.
U pacjentów w podeszłym wieku (od 65 do 80 lat; najstarszy pacjent miał 78 lat) stężenia linagliptyny w osoczu były porównywalne ze stężeniami u młodszych osób.

Dzieci i młodzież
W pediatrycznym badaniu fazy II badano farmakokinetykę i farmakodynamikę linagliptyny w dawce 1 mg i 5 mg u dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 10 do < 18 lat z cukrzycą typu 2. Zaobserwowane właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne były takie same jak u dorosłych uczestników. Dawka 5 mg linagliptyny wykazywała większą skuteczność niż dawka 1 mg w odniesieniu do hamowania DPP-4 przy minimalnym stężeniu (72 % w porównaniu z 32 %, p = 0,0050) i numerycznie większą redukcję skorygowanej średniej zmiany HbA1c w stosunku do punktu początkowego (-0,63 % w porównaniu z -0,48 %, różnica nieznamienna). Ze względu na ograniczony charakter tego zestawienia danych, wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

W pediatrycznym badaniu fazy III badano farmakokinetykę i farmakodynamikę (zmiana wartości HbA1c w stosunku do punktu początkowego) linagliptyny w dawce 5 mg u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2. Obserwowana zależność odpowiedzi od ekspozycji była ogólnie porównywalna u dzieci i młodzieży oraz dorosłych pacjentów, niemniej oszacowano, że u dzieci działanie leku jest słabsze. Po podaniu doustnym linagliptyny uzyskano ekspozycję w zakresie obserwowanym u dorosłych pacjentów. Obserwowana średnia geometryczna stężeń minimalnych i średnia geometryczna stężeń w stanie stacjonarnym po 1,5 godziny od podania (co stanowi w przybliżeniu czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia t_{max}) wynosiła odpowiednio 4,30 nmol/l i 12,6 nmol/l. Odpowiadające temu stężenia w osoczu u dorosłych pacjentów wynosiły 6,04 nmol/l i 15,1 nmol/l.

Rasa
Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku ze względu na rasę. Rasa nie wpływa w oczywisty sposób na stężenia linagliptyny w osoczu, co stwierdzono na podstawie złożonej analizy dostępnych danych farmakokinetycznych obejmujących pacjentów rasy białej oraz pochodzenia latynoskiego, afrykańskiego i azjatyckiego. Ponadto stwierdzono podobieństwo farmakokinetycznych parametrów linagliptyny w dedykowanych badaniach fazy I u zdrowych ochotników z Japonii i Chin oraz u zdrowych ochotników rasy białej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U myszy i szczurów, którym wielokrotnie podawano dawki linagliptyny ponad 300-krotnie przewyższające dawki podawane ludziom, docelowymi narządami działań toksycznych są głównie wątroba, nerki i przewód pokarmowy. U szczurów obserwowano wpływ na narządy rozrodcze, tarczycę oraz narządy limfatyczne przy ekspozycji ponad 1 500 razy przekraczającej ekspozycję u człowieka. U psów przy średnich dawkach obserwowano silne reakcje pseudoalergiczne, w następstwie których dochodziło do zmian sercowo-naczyniowych; uznano je za specyficzne dla psów. U makaków jawajskich, przy ekspozycji ponad 450 razy większej od ekspozycji u człowieka, docelowymi narządami działań toksycznych były wątroba, nerki, żołądek, narządy rozrodcze, grasica, śledziona oraz węzły chłonne. U małp tych przy ekspozycji ponad 100-krotnie przekraczającej ekspozycję u człowieka, dochodziło głównie do podrażnienia żołądka.

Linagliptyna i jej główny metabolit nie wykazują potencjalnego działania genotoksycznego. Trwające 2 lata badania karcynogenności dawek doustnych na szczurach i myszach nie dostarczyły żadnych dowodów na karcynogenność u szczurów ani u samców myszy. Uznaje się, że znacząco częstsze występowanie chłoniaka złośliwego tylko u samic myszy po zastosowaniu największej dawki (> 200 razy przekraczającej ekspozycję u człowieka) nie ma zastosowania w przypadku ludzi (wyjaśnienie: zjawisko bez związku z terapią, wynikające z wysoce zmiennego występowania w populacji podstawowej). Na podstawie tych badań nie ma powodów do obaw o działania karcynogenne u ludzi.

Największa dawka, po której nie stwierdza się działań niepożądanych (NOAEL) na płodność, wczesny rozwój embrionalny oraz działania teratogennego u szczurów, określono na poziomie > 900 razy wyższym niż ekspozycja u człowieka. Wartość NOAEL dotycząca działań toksycznych na matkę, zarodek, płód i potomstwo szczurów była 49 razy większa niż ekspozycja u człowieka. U królików nie obserwowano działań teratogennych w stężeniach > 1 000 razy większych niż ekspozycja u

człowieka. U królików wyznaczono wartość NOAEL dotyczącą toksyczności dla zarodka i płodu 78-krotnie większą niż ekspozycja u człowieka, a wartość NOAEL dotycząca toksyczności dla matki była 2,1 raza większa niż ekspozycja u człowieka. Stąd uznano, że wpływ linagliptyny na reprodukcję w wyniku ekspozycji ludzi na dawki terapeutyczne jest mało prawdopodobny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Mannitol (E 421)
Kopowidon
Skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Linagliptin Bioton jest dostępny w blistrach z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku zawierających 10, 14, 28, 30, 90 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bioton S.A.
ul. Poznańska 12
05-850 Macierzysz, Ożarów Mazowiecki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO