

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sansik 5 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține linagliptină 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare roz cu diametrul  $8,1 \pm 0,5$  mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Sansik este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiul fizic în scopul îmbunătățirii controlului glicemic ca:

monoterapie

- atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranței sau este contraindicată din cauza insuficienței renale.

tratament asociat

- în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, inclusiv insulina, atunci când acestea nu asigură un control adecvat al glicemiei (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru datele disponibile privind diferitele asocieri).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza de linagliptină este de 5 mg o dată pe zi. Atunci când linagliptina este administrată concomitent cu metformină, doza de metformină trebuie menținută și linagliptina administrată concomitent.

Când linagliptina este utilizată în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, se va avea în vedere o doză redusă de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.4).

##### Grupe speciale de pacienți

###### *Insuficiență renală*

La pacienți cu insuficiență renală, nu este necesară ajustarea dozei de linagliptină.

###### *Insuficiență hepatică*

Studiile farmacocinetice sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică, deși nu există experiență clinică la această grupă de pacienți.

### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea linagliptinei la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente, în orice moment al zilei. Dacă se omite o doză, aceasta trebuie administrată de îndată ce pacientul își reamintește. În aceeași zi nu trebuie administrată o doză dublă.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Generale

Linagliptina nu trebuie utilizată la pacienți cu diabet de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

### Hipoglicemie

Linagliptina administrată în monoterapie a dovedit o incidență a hipoglicemiei comparabilă cu placebo.

În studii clinice cu linagliptină ca parte a terapiei combinate cu medicamente despre care nu se cunoaște faptul că determină hipoglicemie (metformină), procentele cazurilor de hipoglicemie raportate pentru linagliptină au fost similare procentelor raportate la pacienți la care s-a administrat placebo.

Atunci când linagliptina a fost adăugată tratamentului cu sulfoniluree (peste un tratament de fond cu metformină), incidența hipoglicemiei a fost mai mare decât cea observată la placebo (vezi pct. 4.8).

Este cunoscut faptul că sulfonilureele și insulina determină hipoglicemie. De aceea, se recomandă prudență atunci când se utilizează linagliptină în asociere cu o sulfoniluree și/sau cu insulină. Poate fi necesară o scădere a dozei de sulfoniluree sau insulină (vezi pct. 4.2).

### Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu risc de apariție a pancreatitei acute. La pacienții cărora li s-a administrat linagliptină a fost observată pancreatita acută. Într-un studiu privind siguranța cardiovasculară și renală (CARMELINA) cu o perioadă de observație mediană de 2,2 ani, pancreatita acută adjudecată a fost raportată la 0,3% dintre pacienții tratați cu linagliptină și la 0,1% dintre pacienții tratați cu placebo. Pacienții trebuie informați în legătură cu simptomele caracteristice ale pancreatitei acute. În cazul în care se suspectează pancreatită, tratamentul cu Sansik trebuie întrerupt; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Sansik nu trebuie reinițiat. Se recomandă precauție la pacienții cu antecedente de pancreatită.

### Pemfigoid bulos

La pacienții cărora li s-a administrat linagliptină a fost observat pemfigoidul bulos. În studiul CARMELINA, pemfigoidul bulos a fost raportat la 0,2% dintre pacienții tratați cu linagliptină și la niciun pacient tratat cu placebo. Dacă se suspectează pemfigoid bulos, administrarea Sansik trebuie întreruptă.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Evaluarea *in vitro* a interacțiunilor

Linagliptina este un competitor slab și prezintă un mecanism de acțiune slab spre moderat de inhibare a izoenzimei CYP a citocromului CYP3A4, dar care nu inhibă alte izoenzime CYP. Nu este un inductor al izoenzimelor CYP.

Linagliptina este un substrat al glicoproteinei P și inhibă transportul mediat de glicoproteina P al digoxinei cu potență scăzută. Pe baza acestor rezultate și a studiilor de interacțiune *in vivo*, se consideră că linagliptina este puțin probabil să producă interacțiuni cu alte substraturi gp-P.

#### Evaluarea *in vivo* a interacțiunilor cu alte medicamente

##### *Efecte ale altor medicamente asupra linagliptinei*

Datele clinice descrise mai jos sugerează un risc scăzut al apariției interacțiunilor semnificative din punct de vedere clinic în cazul administrării concomitente de alte medicamente.

*Rifampicina*: administrarea concomitentă multiplă de linagliptină 5 mg cu rifampicină, un inductor puternic al glicoproteinei P și al CYP3A4, a determinat scăderea concentrațiilor de linagliptină la starea de echilibru a ASC cu 39,6% și a  $C_{max}$  cu 43,8% și, respectiv, și cu aproximativ 30% a valorii minime a inhibării DPP-4. Astfel, este posibil ca eficacitatea completă a linagliptinei în asociere cu inductori puternici gp-P să nu fie atinsă, în special dacă aceștia sunt administrați pe termen lung. Nu a fost studiată administrarea concomitentă cu alți inductori puternici ai glicoproteinei P și ai CYP3A4, cum sunt carbamazepină, fenobarbital și fenitoină.

*Ritonavir*: administrarea concomitentă a unei doze unice orale de linagliptină 5 mg și a unor doze orale repetate de ritonavir 200 mg, un inhibitor puternic al P-glicoproteinei și al CYP3A4, a crescut ASC și  $C_{max}$  a linagliptinei de aproximativ două ori și, respectiv, de trei ori. Concentrațiile plasmatice ale fracțiunii nelegate, care sunt de obicei sub 1% la doze terapeutice de linagliptină, au crescut de 4-5 ori după administrarea concomitentă cu ritonavir. Simulări de concentrații plasmatice de linagliptină la starea de echilibru, cu sau fără ritonavir, indică faptul că o creștere la expunere nu va fi asociată cu creșterea acumulărilor. Nu s-a considerat că aceste modificări ale farmacocineticii linagliptinei sunt relevante clinic. Prin urmare, nu sunt de așteptat interacțiuni relevante clinic cu alți inhibitori ai glicoproteinei-P/CYP3A4.

*Metformină*: administrarea concomitentă de trei ori pe zi a dozelor repetate de metformină 850 mg și de linagliptină 10 mg o dată pe zi nu a afectat într-un mod semnificativ clinic farmacocinetica linagliptinei la voluntari sănătoși.

*Sulfoniluree*: farmacocinetica linagliptinei 5 mg la starea de echilibru nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a unei doze unice de glibenclamidă 1,75 mg (gliburid).

##### *Efecte ale linagliptinei asupra altor medicamente*

După cum este descris mai jos, în studii clinice, linagliptina nu prezintă efecte relevante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii metforminei, gliburidei, simvastatinei, warfarinei, digoxinei sau contraceptivelor orale, oferind dovezi *in vivo* a unei predispoziții scăzute de a provoca interacțiuni medicamentoase cu substraturi ale CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteină-P și transportori cationici organici (TCO).

*Metformină*: administrarea concomitentă de mai multe ori pe zi de linagliptină 10 mg cu metformină 850 mg, un substrat TCO, nu a avut un efect relevant asupra proprietăților farmacocinetice ale metforminei la voluntari sănătoși. Prin urmare, linagliptina nu este un inhibitor de transport TCO-mediat.

*Sulfoniluree*: administrarea concomitentă de multiple doze orale de linagliptină 5 mg și a unei singure doze orale de glibenclamidă 1,75 mg (gliburid) determină o scădere nesemnificativă clinic de 14% atât a ASC cât și a  $C_{max}$  a glibenclamidei. S-a ajuns la concluzia că linagliptina nu este un inhibitor CYP2C9 deoarece glibenclamida este metabolizată primar de CYP2C9. Nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative cu alte sulfoniluree (de exemplu glipizidă, tolbutamidă și glimepiridă) care, precum glibenclamida, sunt eliminate în principal de CYP2C9.

*Digoxină:* administrarea concomitentă de mai multe doze zilnice de linagliptină 5 mg cu mai multe doze de digoxină 0,25 mg, nu prezintă efecte asupra farmacocineticii digoxinei la voluntari sănătoși. Prin urmare, linagliptina nu este un inhibitor al transportului mediat de glicoproteina P *in vivo*.

*Warfarină:* administrarea de mai multe doze zilnice de linagliptină 5 mg nu a modificat proprietățile farmacocinetice ale enantiomerilor S(-) sau R(+) ai warfarinei, un substrat CYP2C9, administrată în doză unică.

*Simvastatină:* doze zilnice repetate de linagliptină, administrate la voluntari sănătoși, au un efect minim asupra proprietăților farmacocinetice la starea de echilibru ale simvastatinei, un substrat sensibil CYP3A4. După administrarea unei doze supraterapeutice de linagliptină 10 mg concomitent cu simvastatină 40 mg pe zi timp de 6 zile, valorile plasmatice ale ASC ale simvastatinei au crescut cu 34% și  $C_{max}$  plasmatică cu 10%.

*Contraceptive orale:* administrarea contraceptivelor orale concomitent cu linagliptină 5 mg nu a modificat proprietățile farmacocinetice ale levonorgestrelului sau etinilestradiolului la starea de echilibru.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Utilizarea linagliptinei nu a fost studiată la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea linagliptinei în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Datele farmacocinetice disponibile la animale au evidențiat excreția linagliptinei/metaboliților acesteia în laptele matern. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu linagliptină având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile studii privind efectele linagliptinei asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la fertilitate (vezi pct. 5.3).

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Linagliptina nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie atenționați asupra riscului de hipoglicemie mai ales atunci când medicamentul este asociat cu sulfoniluree și/sau insulină.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumat al profilului de siguranță

Din analiza cumulată a datelor obținute din studiile clinice controlate cu placebo, rezultatul apariției reacțiilor adverse la pacienți tratați cu placebo a fost similar celui raportat la grupul tratat cu linagliptină 5 mg (63,4% față de 59,1%).

Întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost mai mare la pacienți tratați cu placebo prin comparație cu pacienții tratați cu linagliptină 5 mg (4,3% față de 3,4%).

Cea mai frecvent raportată reacție adversă a fost "hipoglicemia" raportată în tripla combinație, linagliptină plus metformină plus sulfoniluree 14,8% față de 7,6% la placebo.

În cadrul studiilor controlate placebo 4,9% dintre pacienți au prezentat "hipoglicemie", ca o reacție adversă sub linagliptină. Dintre acestea, 4,0% au fost ușoare și 0,9% au fost moderate și 0,1% au fost clasificate ca fiind severe ca intensitate. Pancreatitele au fost raportate mai frecvent la pacienții

randomizați la linagliptină (7 evenimente la 6580 pacienți la care s-a administrat linagliptină comparativ cu 2 evenimente la 4383 pacienți care au primit placebo).

#### Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Având în vedere impactul tratamentului de fond asupra reacțiilor adverse (de exemplu hipoglicemie), reacțiile adverse au fost analizate având la bază schemele terapeutice respective (administrare în monoterapie sau suplimentar administrării de metformină, suplimentar administrării de metformină plus sulfoniluree și suplimentar administrării de insulină).

Studiile controlate cu placebo au inclus studii în care linagliptina a fost administrată ca:

- monoterapie de scurtă durată de până la 4 săptămâni,
- monoterapie cu o durată  $\geq 12$  săptămâni,
- suplimentar administrării de metformină,
- suplimentar administrării de metformină plus sulfoniluree,
- suplimentar administrării de metformină și empagliflozină,
- suplimentar administrării de insulină cu sau fără metformină.

Reacțiile adverse, clasificate pe aparate, sisteme și organe și folosind convenția de frecvență (MedDRA), raportate la pacienți cărora li s-a administrat linagliptină 5 mg în studii clinice dublu orb în monoterapie sau ca tratament suplimentar, sunt raportate în tabelul de mai jos (vezi tabel 1).

Reacțiile adverse sunt prezentat în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 1** Reacții adverse raportate la pacienți tratați cu linagliptină 5 mg pe zi în monoterapie sau suplimentar altor scheme terapeutice în studiul clinic și din experiența după punerea pe piață

Clasificare pe aparate, sisteme și organe Reacție adversă	Frecvența reacțiilor adverse
<b>Infecții și infestări</b>	
Rinofaringită	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Hipersensibilitate (de exemplu hiperreactivitate bronșică)	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Hipoglicemie <sup>1</sup>	Foarte frecvente
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Tuse	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Pancreatită	Rare #
Constipație <sup>2</sup>	Mai puțin frecvente
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Angioedem*	Rare
Urticarie*	Rare
Erupție cutanată tranzitorie*	Mai puțin frecvente
Pemfigoid bulos	Rare #
<b>Investigații diagnostice</b>	
Concentrație plasmatică crescută a amilazei	Mai puțin frecvente
Concentrație plasmatică crescută a lipazei**	Frecvente

\* Pe baza experienței de după punerea pe piață

\*\* Pe baza creșterilor lipazei  $>3 \times \text{LSVN}$  observate în cadrul studiilor clinice

# Pe baza Studiului privind siguranța cardiovasculară și renală a linagliptinei (CARMELINA), a se vedea mai jos

<sup>1</sup> Reacție adversă observată la asocierea de metformină plus sulfoniluree

## <sup>2</sup> Reacție adversă observată la asocierea cu insulină

### Studiu privind siguranța cardiovasculară și renală a linagliptinei (CARMELINA)

Studiul CARMELINA a evaluat siguranța cardiovasculară și renală a linagliptinei în comparație cu placebo la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu risc CV crescut, dovedit prin antecedente de boală macrovasculară sau renală stabilită (vezi pct. 5.1). Studiul a inclus 3494 de pacienți tratați cu linagliptină (5 mg) și 3485 de pacienți tratați cu placebo. Ambele tratamente s-au adăugat la standardul de îngrijire care viza standardele regionale pentru HbA<sub>1c</sub> și factorii de risc CV. Incidența globală a evenimentelor adverse și a evenimentelor adverse grave la pacienții cărora li s-a administrat linagliptină a fost similară cu incidența înregistrată la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Datele privind siguranța din acest studiu corespund cu profilul de siguranță al linagliptinei cunoscut anterior.

În cadrul populației tratate, evenimentele hipoglicemice severe (care au necesitat asistență) au fost raportate la 3,0% dintre pacienții tratați cu linagliptină, respectiv la 3,1% dintre pacienții tratați cu placebo. În rândul pacienților care utilizau sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 2,0% la pacienții tratați cu linagliptină, respectiv de 1,7% la pacienții tratați cu placebo. În rândul pacienților care utilizau insulină la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 4,4% la pacienții tratați cu linagliptină, respectiv de 4,9% la pacienții tratați cu placebo.

În perioada de observație globală din cadrul studiului, pancreatita acută adjudecată a fost raportată la 0,3% dintre pacienții tratați cu linagliptină și la 0,1% dintre pacienții tratați cu placebo.

În studiul CARMELINA, pemfigoidul bulos a fost raportat la 0,2% dintre pacienții tratați cu linagliptină și la niciun pacient tratat cu placebo.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România;

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,

București 011478-RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

În studiile clinice controlate la subiecți sănătoși, administrarea de doze unice de linagliptină de până la 600 mg (echivalentul a 120 doze recomandate) a fost în general bine tolerată. Nu există experiență privind administrarea de doze mai mari de 600 mg la om.

### Tratament

În cazul unui supradozaj, se recomandă utilizarea măsurilor generale de susținere, de exemplu eliminarea materialelor neabsorbite din tractul gastro-intestinal, asigurarea unei monitorizări clinice și instituirea măsurilor clinice dacă este cazul.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabetul zaharat, inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4), codul ATC: A10BH05

### Mecanism de acțiune

Linagliptina este un inhibitor al enzimei DPP-4 (dipeptidil peptidaza 4, EC 3.4.14.5), o enzimă care este implicată în inactivarea hormonilor de tipul incretinelor GLP-1 și GIP (peptidă 1 asemănătoare glucagonului, polipeptidă insulino tropă dependentă de glucoză). Acești hormoni sunt degradați rapid de enzima DPP-4. Ambii hormoni de tipul incretinelor sunt implicați în reglarea fiziologică a homeostazei glucozei. Hormonii de tip incretin sunt secretați la un nivel bazal scăzut pe tot parcursul zilei și nivelul lor crește imediat după mese. În prezența unor valori normale sau crescute ale glicemiei, GLP-1 și GIP cresc biosinteza de insulină și secreția celulelor beta pancreatice. În plus, GLP-1 reduce și secreția de glucagon din celulele alfa pancreatice, rezultând o scădere a producției hepatice de glucoză. Linagliptina se leagă foarte eficient de DPP-4, într-un mod reversibil, ducând astfel la creșterea și prelungirea concentrațiilor incretinelor active. Linagliptina crește secreția de insulină în mod dependent de glucoză și reduce secreția de glucagon, rezultând în acest mod o îmbunătățire a homeostazei glucozei. Linagliptina se leagă selectiv de DPP-4, având o selectivitate de > 10000 ori mai mare decât activitatea *in vitro* a DPP-8 sau a DPP-9.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța clinică au fost evaluate în cadrul a 8 studii clinice controlate, randomizate, de fază III, la care au participat 5239 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, dintre care 3319 au fost tratați cu linagliptină. Aceste studii au inclus 929 pacienți cu vârsta de 65 ani și peste tratați cu linagliptină. De asemenea, au mai fost tratați cu linagliptină 1238 pacienți cu insuficiență renală ușoară și 143 pacienți cu insuficiență renală moderată. Administrarea de linagliptină o dată pe zi, a produs o ameliorare semnificativă clinic a controlului glicemic, dar fără modificări ale greutateii corporale semnificative clinic. Scăderea valorii hemoglobinei glicozilate A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) a fost similară în cadrul diferitelor subgrupuri, inclusiv pe sexe, vârstă, insuficiență renală și indice de masă corporală (IMC). O valoare inițială mai mare a HbA<sub>1c</sub> a fost asociată cu o scădere mai mare de HbA<sub>1c</sub>. În analiza cumulată a studiilor s-a observat o diferență semnificativă în scăderea valorii HbA<sub>1c</sub> între pacienții asiatici (0,8%) și pacienții caucazieni (0,5%).

#### *Linagliptina ca monoterapie la pacienți la care nu este recomandată administrarea de metformină*

Eficacitatea și siguranța monoterapiei cu linagliptină au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo-controlat, cu durata de 24 săptămâni. Tratamentul cu linagliptină administrat o dată pe zi în doză de 5 mg a dus la o ameliorare semnificativă a HbA<sub>1c</sub> (modificare de -0,69 % comparativ cu placebo), la pacienții cu HbA<sub>1c</sub> inițială de aproximativ 8%. Linagliptina a dovedit o îmbunătățire semnificativă a glicemiei în condiții de repaus alimentar (FPG) și a glicemiei post-prandiale la 2 ore (PPG), comparativ cu placebo. Incidența apariției hipoglicemiei observate la pacienții tratați cu linagliptină a fost similară cu cea observată când s-a administrat placebo.

Eficacitatea și siguranța monoterapiei cu linagliptină au fost studiate în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo-controlat, cu durata de 18 săptămâni la pacienți pentru care nu este recomandată administrarea de metformină, din cauza intoleranței sau a contraindicațiilor datorate insuficienței renale. Linagliptina a dovedit o îmbunătățire semnificativă a valorii HbA<sub>1c</sub> (modificare -0,57% comparativ cu placebo), față de valoarea medie inițială de 8,09%. Linagliptina a dovedit, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă a glicemiei în condiții de repaus alimentar (FPG), comparativ cu placebo. Incidența apariției hipoglicemiei observate la pacienții tratați cu linagliptină a fost similară cu cea observată când s-a administrat placebo.

#### *Linagliptina asociată administrării de metformină*

Eficacitatea și siguranța linagliptinei administrate concomitent cu metformină au fost studiate în cadrul unui studiu dublu orb, placebo-controlat, cu durata de 24 săptămâni. Linagliptina a dovedit o îmbunătățire semnificativă a valorii HbA<sub>1c</sub> (modificare de -0,64% comparativ cu placebo), față de valoarea medie inițială de 8%. Linagliptina a dovedit de asemenea o îmbunătățire semnificativă a glicemiei în condiții de repaus alimentar (FPG) și a glicemiei post-prandiale la 2 ore (PPG), comparativ cu placebo. Incidența apariției hipoglicemiei observate la pacienții tratați cu linagliptină a fost similară cu cea observată când s-a administrat placebo.

#### *Linagliptina asociată terapiei combinate dintre metformină și sulfoniluree*

S-a efectuat un studiu clinic, placebo-controlat, cu durata de 24 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea și siguranța linagliptinei 5 mg comparativ cu placebo, la pacienți care nu au răspuns adecvat terapiei

combinat dintre metformină și o sulfoniluree. Linagliptina a dovedit o îmbunătățire semnificativă a valorii HbA<sub>1c</sub> (modificare -0,62% comparativ cu placebo), față de media valorii inițiale a HbA<sub>1c</sub> de 8,14%. Linagliptina a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a glicemiei în condiții de repaus alimentar (FPG) și a glicemiei post-prandiale la 2 ore (PPG), comparativ cu cea observată când s-a administrat placebo.

#### *Linagliptina asociată terapiei combinate dintre metformină și empagliflozin*

La pacienții cu un control inadecvat al glicemiei prin administrarea de metformină și empagliflozin (10 mg (n=247) sau 25 mg (n=217)), tratamentul adjuvant cu durata de 24 săptămâni cu linagliptină 5 mg a generat reduceri medii ajustate față de valoarea inițială ale HbA<sub>1c</sub> de -0,53% (diferență semnificativă comparativ cu placebo administrat ca adjuvant -0,32% (ÎI 95% -0,52; -0,13) și respectiv -0,58% (diferență semnificativă comparativ cu placebo administrat ca adjuvant -0,47% (ÎI 95% -0,66; -0,28)). O proporție semnificativă statistic de pacienți cu o valoare inițială a HbA<sub>1c</sub> ≥7,0% și tratați cu linagliptină 5 mg au atins o valoare țintă a HbA<sub>1c</sub> de <7%, comparativ cu placebo.

#### *Linagliptina asociată tratamentului cu insulină*

Eficacitatea și siguranța asocierii linagliptinei 5 mg cu insulină în monoterapie sau în combinație cu metformină și/sau pioglitazonă au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic dublu-orb controlat cu placebo pe durata a 24 săptămâni. S-a demonstrat ca linagliptina a îmbunătățit semnificativ valoarea HbA<sub>1c</sub> (-0,65% comparativ cu placebo) față de valoarea medie inițială de 8,3% al HbA<sub>1c</sub>. De asemenea, linagliptina a dovedit îmbunătățiri semnificative ale concentrației glicemiei în condiții de repaus alimentar (FPG), iar comparativ cu placebo, un procent mai mare de pacienți a atins valoarea țintă de HbA<sub>1c</sub> < 7,0%. Acestea s-au obținut în urma administrării unei doze constante de insulină de (40,1 UI). Greutatea corporală nu a fost semnificativ diferită între grupuri. Efectul asupra concentrației plasmatice a lipidelor a fost neglijabil. Incidența cazurilor de hipoglicemie în grupul de pacienți tratați cu linagliptină a fost similară cu cea din grupul placebo (22,2% linagliptină; 21,2% placebo).

#### *Date obținute dintr-un studiu cu durata de 24 luni, cu linagliptină asociată metforminei comparativ cu glimepiridă*

Într-un studiu, în care s-a comparat eficacitatea și siguranța asocierii linagliptinei 5 mg sau a glimepiridei (doză medie de 3 mg), la pacienți la care nu s-a obținut un control glicemic adecvat în urma administrării metforminei în monoterapie, reducerea medie a valorii HbA<sub>1c</sub> a fost de -0,16 după administrarea de linagliptină (valoare medie inițială a HbA<sub>1c</sub> 7,69%) și -0,36% după administrarea de glimepiridă (valoare medie inițială a HbA<sub>1c</sub> 7,69%) cu o diferență medie a tratamentului de 0,20% (ÎI 97,5%, 0,09, 0,299). Incidența hipoglicemiei la grupul tratat cu linagliptină (7,5%) a fost semnificativ mai mică decât cea a grupului tratat cu glimepiridă (36,1%). Pacienții tratați cu linagliptină nu au prezentat o scădere medie semnificativă față de valoarea inițială a greutatei corporale comparativ cu o creștere semnificativă în greutate la pacienții tratați cu glimepiridă (-1,39 comparativ cu +1,29 kg).

#### *Linagliptina adăugată tratamentului la pacienții cu insuficiență renală severă, date din studii controlate placebo cu durata de 12 săptămâni (terapie de fond stabilă) și dintr-o extensie a studiilor controlate placebo cu durata de 40 săptămâni (terapie de fond reglabilă)*

Eficacitatea și siguranța linagliptinei au fost, de asemenea, evaluate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu insuficiență renală severă în cadrul unui studiu dublu-orb, comparativ cu placebo, pe durata a 12 săptămâni, timp în care terapiile glicemice de fond au fost menținute stabile. Majoritatea pacienților (80,5%) au primit insulină ca tratament de fond, singură sau în combinație cu alte antidiabetice orale, cum ar fi sulfoniluree, glinidă și pioglitazonă. A fost efectuată o evaluare ulterioară după 40 de săptămâni de tratament, pe parcursul căror au fost permise ajustări ale dozei antidiabeticelor utilizate în terapiile de fond.

Linagliptina a dovedit ameliorări semnificative ale HbA<sub>1c</sub> (modificare de -0.59% comparativ cu placebo după 12 săptămâni), de la o valoare medie inițială a HbA<sub>1c</sub> de 8,2%. Diferența observată a valorii HbA<sub>1c</sub> față de placebo a fost de -0.72% după 52 de săptămâni.

Greutatea corporală nu a fost semnificativ diferită între grupuri. Incidența hipoglicemiei observată la pacienții tratați cu linagliptină a fost mai mare decât la cei cărora li s-a administrat placebo, din cauza unei creșteri a numărului evenimentelor hipoglicemice asimptomatice. Nu a existat nici o diferență între grupuri în ceea ce privește evenimentele hipoglicemice severe.



*Linagliptina asociată la tratamentul vârstnicilor (vârstă > 70 ani) cu diabet zaharat de tip 2*  
Eficacitatea și siguranța tratamentului cu linagliptină la vârstnici (vârsta > 70 ani) cu diabet zaharat de tip 2 au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic dublu-orb pe durata a 24 săptămâni. Pacienții au utilizat ca și tratament de fond cu metformină și/sau sulfoniluree și/sau insulină. Dozele medicamentelor antidiabetice utilizate ca și terapie de bază s-au menținut constante în primele 12 săptămâni, după care au fost permise ajustările. S-a demonstrat că linagliptina a îmbunătățit semnificativ valoarea HbA<sub>1c</sub> (-0,64% comparativ cu placebo după 24 săptămâni) față de valoarea de bază medie de 7,8% a HbA<sub>1c</sub>. Linagliptina a dovedit, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă a glicemiei în condiții de repaus alimentar (FPG) comparativ cu placebo. Greutatea corporală nu a fost semnificativ diferită între grupuri.

*Studiu privind siguranța cardiovasculară și renală a linagliptinei (CARMELINA)*

CARMELINA a fost un studiu randomizat la care au participat 6979 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și risc CV crescut, dovedit prin antecedente de boală cardiovasculară sau renală stabilită, care au fost tratați cu linagliptină 5 mg (3494 de pacienți) sau placebo (3485 de pacienți) adăugat la standardul de îngrijire care viza standardele regionale pentru HbA<sub>1c</sub>, factorii de risc CV și boala renală. Populația de studiu a inclus 1211 pacienți (17,4%) cu vârsta ≥ 75 ani și 4348 de pacienți (62,3%) cu insuficiență renală. Aproximativ 19% din populație a avut RFGe între ≥ 45 și < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 28% din populație a avut RFGe între ≥ 30 și < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, iar 15% a avut RFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Valoarea medie a HbA<sub>1c</sub> la momentul inițial a fost de 8,0%.

Studiul a fost structurat pentru a demonstra non-inferioritatea privind criteriul final principal de evaluare cardiovascular, care a fost compus din prima apariție a decesului de cauză cardiovasculară sau a unui infarct miocardic (IM) non-letal sau a unui accident vascular cerebral non-letal (3P-MACE, evenimente adverse cardiovasculare majore cu 3 puncte). Criteriul final de evaluare compus renal a fost definit drept deces de cauză renală sau boală renală în stadiu final susținută sau scădere susținută cu 40% sau mai mult a RFGe.

După o monitorizare mediană de 2,2 ani, atunci când linagliptina a fost adăugată la îngrijirea obișnuită, nu a crescut riscul de evenimente adverse cardiovasculare majore și nici riscul de evenimente renale produse ca rezultat. Nu a crescut riscul de spitalizare pentru insuficiență cardiacă, acesta fiind un criteriu final de evaluare adjucecat suplimentar, observat în comparație cu îngrijirea obișnuită fără linagliptină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (vezi tabelul 2).

**Tabelul 2. Rezultatele cardiovasculare și renale pe grupuri de tratament în studiul CARMELINA**

	Linagliptină 5 mg		Placebo		Indice de risc (ÎI 95%)
	Număr de subiecți (%)	Rata incidenței pe 1000 PA*	Număr de subiecți (%)	Rata incidenței pe 1000 PA*	
Număr de pacienți	3494		3485		
Criteriul primar CV compus (deces de cauză cardiovasculară, IM non-letal, accident vascular cerebral non-letal)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89, 1,17)**
Criteriul secundar renal compus (deces de cauză renală, boală renală în stadiu final, scădere susținută cu 40% a RFGe)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89, 1,22)
Mortalitatea de orice cauză	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84, 1,13)
Deces de cauză CV	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81, 1,14)
Spitalizare pentru	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74, 1,08)

insuficiență cardiacă				
-----------------------	--	--	--	--

\* PA = pacienți-ani

\*\* Test de non-inferioritate pentru a demonstra că limita superioară a ÎÎ 95% pentru indicele de risc este mai mică de 1,3

În analizele privind evoluția albuminuriei (modificare de la albuminurie normală la micro- sau macroalbuminurie sau de la microalbuminurie la macroalbuminurie), indicele de risc estimat a fost de 0,86 (ÎÎ 95%, 0,78, 0,95) pentru linagliptină față de placebo.

#### *Studiu privind siguranța cardiovasculară a linagliptinei (CAROLINA)*

CAROLINA a fost un studiu randomizat efectuat la 6033 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 în stadiu incipient și risc CV crescut sau complicații stabilite, care au fost tratați cu linagliptină 5 mg (3023) sau glimepiridă 1-4 mg (3010) adăugată la asistența medicală standard (inclusiv tratament de fond cu metformină la 83% dintre pacienți), vizând standardele regionale pentru HbA<sub>1c</sub> și factorii de risc CV. Vârsta medie pentru populația de studiu a fost de 64 de ani și studiul a inclus 2030 de pacienți (34%) cu vârsta ≥ 70 de ani. Populația de studiu a inclus 2089 de pacienți (35%) cu boală cardiovasculară și 1130 de pacienți (19%) cu insuficiență renală, cu RFG<sub>e</sub> < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup> la momentul inițial. Media HbA<sub>1c</sub> la momentul inițial a fost 7,15%.

Studiul a fost structurat pentru a demonstra non-inferioritatea privind criteriul final principal de evaluare cardiovascular, care a fost compus din prima apariție a decesului de cauză cardiovasculară sau a unui infarct miocardic (IM) non-letal sau a unui accident vascular cerebral non-letal (3P-MACE, evenimente adverse cardiovasculare majore cu 3 puncte).

După o monitorizare mediană de 6,25 ani, linagliptina nu a crescut riscul de evenimente adverse cardiovasculare majore (vezi tabelul 3) comparativ cu glimepirida. Rezultatele au fost asemănătoare pentru pacienții tratați cu sau fără metformină.

**Tabelul 3** Evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și mortalitatea pe grupuri de tratament în studiul CAROLINA

	<b>Linagliptină 5 mg</b>		<b>Glimepiridă (1-4 mg)</b>		<b>Indice de risc (95% CI)</b>
	Număr de subiecți (%)	Rata incidenței pe 1000 PA*	Număr de subiecți (%)	Rata incidenței pe 1000 PA*	
Număr de pacienți	3023		3010		
Criteriul primar CV compus (deces de cauză cardiovasculară, IM non-letal, accident vascular cerebral non-letal)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Mortalitatea de orice cauză	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Deces de cauză CV	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă (SIC)	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

\*PA = pacienți-ani

\*\* Test de non-inferioritate pentru a demonstra că limita superioară a ÎÎ 95% pentru indicele de risc este mai mică de 1,3

Pentru întreaga perioadă de tratament (timpul median de tratament 5,9 ani) rata pacienților cu hipoglicemie moderată sau severă a fost de 6,5% pentru cei tratați cu linagliptină, față de 30,9% pentru cei tratați cu glimepiridă; hipoglicemia severă a apărut la 0,3% dintre pacienții tratați cu linagliptină, față de 2,2% dintre pacienții tratați cu glimepiridă.

#### *Copii și adolescenți*

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu linagliptină la toate subgrupurile de copii și adolescenți în diabetul zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale linagliptinei au fost evaluate pe larg la subiecți sănătoși și la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. După administrarea orală a unei doze de 5 mg la voluntari sănătoși sau la pacienți, linagliptina a fost rapid absorbită, cu concentrații plasmatice maxime ( $T_{max}$  median) care au apărut la 1,5 ore după administrarea dozei.

Concentrațiile plasmatice de linagliptină scad într-un mod trifazic cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mărit (timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru linagliptină mai mare de 100 ore), fapt în principal asociat legăturii strânse, saturabile ale linagliptinei de DPP-4 și care nu contribuie la acumularea medicamentului. Timpul efectiv de de înjumătățire plasmatică pentru acumularea linagliptină, determinat după administrarea orală de mai multe doze de linagliptină 5 mg, este de aproximativ 12 ore. După administrarea unei doze de linagliptină 5 mg o dată pe zi, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse după a treia doză. ASC plasmatică a linagliptinei a crescut cu aproximativ 33% după administrarea unor doze de 5 mg la starea de echilibru, comparativ cu prima doză. Coeficienții de variație la același subiect și între subiecți diferiți pentru ASC a linagliptină au fost mici (12,6% și, respectiv, 28,5%). Datorită legării linagliptinei de DPP-4, care este dependentă de concentrație, proprietățile farmacocinetice ale linagliptinei, bazate pe expunerea totală, nu sunt lineare; într-adevăr, ASC plasmatică totală a linagliptinei a crescut mai puțin proporțional în funcție de doză, în timp ce ASC a fracțiunii nelegate a crescut aproximativ proporțional cu doza. Proprietățile farmacocinetice ale linagliptinei au fost în general similare la subiecții sănătoși și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

### Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a linagliptinei este de aproximativ 30%. Administrarea concomitentă de linagliptină împreună cu o masă bogată în grăsimi a prelungit timpul de atingere a  $C_{max}$  cu 2 ore și a scăzut  $C_{max}$  cu 15%, dar nu a fost observată nici o influență asupra  $ASC_{0-72 \text{ ore}}$ . Nu se anticipează nici un efect clinic relevant al modificărilor  $C_{max}$  și  $T_{max}$ ; prin urmare, linagliptina poate fi administrată cu sau fără alimente.

### Distribuție

Ca urmare a legării tisulare, volumul aparent de distribuție mediu la starea de echilibru, după o singură doză de linagliptină 5 mg administrată intravenos la subiecți sănătoși este de aproximativ 1110 l, indicând faptul că linagliptina se distribuie extensiv în țesuturi. Legarea de proteinele plasmatice este dependentă de concentrație, în scădere de la aproximativ 99% la 1 nmol/l la 75–89% la  $\geq 30$  nmol/l, reflectând gradul de saturare al legării la DPP-4 cu creșterea concentrației de linagliptină. La concentrații mari, în cazul în care DPP-4 este complet saturat, 70-80% din linagliptină a fost legată de alte proteine plasmatice, altele decât DPP-4, astfel că 30-20% a rămas nelegată în plasmă.

### Metabolizare

După administrarea unei doze orale de 10 mg linagliptină marcată [ $^{14}C$ ], aproximativ 5% din radioactivitate a fost excretată prin urină. Metabolismul joacă un rol subordonat în eliminarea linagliptinei. A fost detectat un metabolit principal cu o expunere relativă de 13,3% din linagliptină la starea de echilibru, care s-a dovedit a fi inactiv farmacologic și astfel nu contribuie la activitatea inhibitorie a linagliptinei asupra DPP-4 plasmatic.

### Excreție

După administrarea unei doze orale de linagliptină marcată [ $^{14}C$ ], aproximativ 85% din radioactivitatea administrată a fost excretată prin fecale (80%) sau urină (5%) în decurs de 4 zile de la administrare. Clearance-ul renal la starea de echilibru a fost de aproximativ 70 ml/min.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

A fost efectuat un studiu deschis, cu doze multiple, pentru evaluarea proprietăților farmacocinetice ale linagliptinei (5 mg) la pacienți cu diverse grade de insuficiență renală cronică, comparativ cu subiecți sănătoși de control. Studiul a inclus pacienți cu insuficiență renală, clasificată pe baza clearance-ului creatininei ca fiind ușoară (50 până la <80 ml/min), moderată (30 până la <50 ml/min) și severă (<30 ml/min), precum și pacienți cu BRST la hemodializă. În plus, pacienții cu DZ de tip 2 și insuficiență renală severă (<30 ml/min), au fost comparați cu pacienți cu DZ de tip 2 cu funcție renală normală. Clearance-ul creatininei a fost măsurat prin determinări ale clearance-ului creatininei timp de 24 ore sau estimat prin determinarea creatininei serice pe baza formulei Cockcroft-Gault.  $ClCr = (140 - \text{vârsta}) \times \text{greutatea} / 72 \times \text{creatinina serică} [ \times 0,85 \text{ pentru femei} ]$ , în care vârsta este dată în ani, greutatea în kg și creatinina serică în mg/dl. La starea de echilibru, expunerea la linagliptină la pacienți cu insuficiență renală ușoară a fost comparabilă cu a subiecților sănătoși. În cazul insuficienței renale moderate, a fost observată o creștere moderată de aproximativ 1,7 ori prin comparație cu grupul de controlul. S-a observat o creștere a expunerii la pacienții cu DZ de tip 2 cu IR severă de aproximativ 1,4 ori comparativ cu pacienții cu DZ de tip 2 cu funcție renală normală. Predicțiile referitoare la ASC a linagliptinei la starea de echilibru la pacienți cu BRST indică o expunere comparabilă cu cea a pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă. În plus, nu se anticipează ca linagliptina să fie eliminată într-un procent semnificativ din punct de vedere terapeutic prin hemodializă sau dializă peritoneală. Prin urmare, nu este necesară nici o ajustare a dozei de linagliptină la pacienți cu insuficiență renală de orice grad.

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienți care nu au diabet zaharat cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (conform clasificării Child-Pugh), valorile medii ale ASC și  $C_{max}$  ale linagliptinei au fost similare cu cele ale subiecților de control sănătoși corespunzători, după administrarea de doze multiple de linagliptină 5 mg. Nu este necesară nicio ajustare a dozei de linagliptină la pacienți diabetici cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă.

#### *Indice de masă corporală (IMC)*

Nu este necesară nicio ajustare a dozei de linagliptină în funcție de IMC. IMC nu a prezentat un efect semnificativ clinic asupra proprietăților farmacocinetice ale linagliptinei pe baza datelor de fază I și fază II, în cadrul unei analize farmacocinetice a populației. În studiile clinice efectuate înainte de punerea pe piață a medicamentului, IMC determinat a fost de până la 40 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Sex*

Nu este necesară nicio ajustare a dozei de linagliptină în funcție de sex. Sexul nu prezintă un efect semnificativ clinic asupra proprietăților farmacocinetice ale linagliptinei pe baza datelor de fază I și fază II în cadrul unei analize farmacocinetice a populației.

#### *Vârșnici*

Nu este necesară nicio ajustare a dozei de linagliptină la pacienți cu vârsta de până la 80 ani, deoarece vârsta nu prezintă un efect semnificativ clinic asupra proprietăților farmacocinetice ale linagliptinei pe baza datelor de fază I și fază II în cadrul unei analize farmacocinetice a populației. Subiecții vârstnici (65 până la 80 pacienți cu vârsta de 78 ani) au avut concentrații plasmatiche ale linagliptinei comparabile cu cele ale subiecților tineri.

#### *Copii și adolescenți*

Un studiu de fază 2 efectuat la copii și adolescenți a examinat farmacocinetica și farmacodinamica a 1 mg și 5 mg de linagliptină la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între  $\geq 10$  și <18 ani, cu diabet zaharat de tip 2. Răspunsurile observate din punct de vedere farmacocinetic și farmacodinamic au fost în concordanță cu cele constatate la subiecții adulți. Linagliptina 5 mg a demonstrat superioritate față de linagliptină 1 mg cu privire la inhibarea DPP-4 la concentrația minimă (72% față de 32%,  $p = 0,0050$ ) și o reducere mai mare din punct de vedere numeric cu privire la modificarea medie ajustată a  $HbA_{1c}$  față de momentul inițial (-0,63% față de -0,48%, valoare nesemnificativă). Din cauza naturii limitate a setului de date, rezultatele trebuie interpretate cu prudență.

#### *Rasă*

Nu este necesară nici o ajustare a dozei de linagliptină în funcție de rasă. Datele farmacocinetice disponibile dintr-o analiză complexă care a inclus pacienți caucazieni, hispanici, africani și asiatici, nu au arătat efecte evidente asupra concentrațiilor plasmatice ale linagliptină. În plus, s-a arătat că caracteristicile farmacocinetice ale linagliptinei sunt similare cu cele rezultate din studii speciale de fază I care au cuprins voluntari sănătoși japonezi, chinezi și caucazieni.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Ficatul, rinichii și tractul gastro-intestinal sunt principalele organe țintă pentru evaluarea toxicității la șoarece și șobolan cărora li s-au administrat doze repetate de linagliptină de 300 ori mai mari decât expunerea la om.

Efectele asupra organelor de reproducere, tiroidei și organele limfatice la șobolan au fost observate la o expunere mai mare de 1500 ori decât expunerea la om. La câine, la doze medii, au fost observate reacții puternice, pseudo-alergice, care produc modificări cardiovasculare, care au fost considerate a fi specifice pentru câine. Ficatul, rinichii, stomacul, organele de reproducere, timusul, splina și nodulii limfatici au fost organele țintă pentru evaluarea toxicității la maimuțele *Cynomolgus* la o expunere mai mare de 450 ori față de expunerea la om. La o expunere mai mare de 100 de ori expunerea la om, la aceste maimuțe, principala reacție a fost iritația gastrică.

Linagliptina și principalul metabolit al acesteia nu au evidențiat un potențial genotoxic.

Studiile cu durată de 2 ani privind carcinogenitatea după administrarea orală la șobolan și șoarece nu au evidențiat efecte carcinogene la șobolan sau șoarece adult. O incidență semnificativ mai mare a limfoamelor maligne numai la șoarece femelă la cea mai mare doză (>200 ori față de expunerea la om) nu este considerată a fi relevantă pentru oameni (explicație: nu este legată de tratament, ci de o incidență de fond extrem de variabilă). Pe baza acestor studii, nu ar rezulta preocupări referitoare la carcinogenitatea la om.

Studiul NOAEL privind fertilitatea, dezvoltarea embrionară precoce și teratogenitatea la șobolan a fost stabilit la doze de >900 ori mai mari decât expunerea la om. NOAEL privind toxicitatea maternă-, embrio-fetală și a puilor pentru șobolan a fost de 49 ori față de expunerea la om. Nu au fost observate efecte teratogene la iepure la o expunere > de 1000 ori față de expunerea la om. NOAEL de 78 ori față de expunerea la om a fost observată pentru toxicitatea embrio-fetală la iepure și pentru toxicitatea maternă NOAEL a fost de 2,1 ori față de expunerea la om. Prin urmare, este puțin probabil ca linagliptina să afecteze funcția de reproducere la expuneri terapeutice la om.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Manitol (Pearlitol 160 C)

Manitol (Pearlitol 100 SD)

Copovidonă K 25-31

Crospovidonă Tip-A

Stearat de magneziu

Material de filmare (Sheffcoat Pink 30644369):

Hipromeloză 6 mpa\*s (E 464)

Dioxid de titan (E 171)

Talc

Macrogol 6000

Oxid roșu de fer (E 172)

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi ferit de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Ambalat în blistere din OPA-Al-PVC/Al

Mărimi ambalaj:

10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 100 comprimate filmate în blistere

10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 100 comprimate filmate în blistere perforate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10

Republica Cehă

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14496/2022/01-16

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Mai 2022

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2022