

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Autnami, 2,5 mg + 850 mg, tabletki powlekane

Autnami, 2,5 mg + 1 000 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Autnami, 2,5 mg + 850 mg, tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 2,5 mg linagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru.

Autnami, 2,5 mg + 1 000 mg, tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 2,5 mg linagliptyny i 1 000 mg metforminy chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Autnami, 2,5 mg + 850 mg, tabletki powlekane

Owalna, obustronnie wypukła, beżowa tabletka powlekana z linią podziału po jednej stronie oraz „2.5/850” wytłoczonym po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Autnami, 2,5 mg + 1000 mg, tabletki powlekane

Owalna, obustronnie wypukła, różowa tabletka powlekana z linią podziału po jednej stronie oraz „2.5/1000” wytłoczonym po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Autnami jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i aktywności fizycznej w celu poprawy kontroli glikemii:

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii.
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas stosowania metforminy i tych produktów leczniczych.
- u pacjentów, u których stosuje się już leczenie skojarzone linagliptyną i metforminą w osobnych tabletkach.

(Informacje dotyczące różnych skojarzeń, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli z prawidłową czynnością nerek ($GFR \geq 90$ mL/min)

Dawkę przeciwhiperglikemicznego, złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę należy określić indywidualnie na podstawie aktualnie stosowanego schematu leczenia, skuteczności i tolerancji, jednocześnie nie przekraczając maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 5 mg linagliptyny i 2 000 mg metforminy chlorowodorku.

Pacjenci, u których stosowanie maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii jest niewystarczające do uzyskania właściwej kontroli glikemii

Dawka początkowa złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę u pacjentów, u których stosowanie metforminy w monoterapii jest niewystarczające do uzyskania właściwej kontroli glikemii, powinna dostarczać 2,5 mg linagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 5 mg) i metforminę w dotychczas przyjmowanej dawce.

Pacjenci otrzymujący wcześniej leczenie skojarzone linagliptyną i metforminą

W przypadku pacjentów przyjmujących wcześniej jednocześnie linagliptynę i metforminę, dawka początkowa złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę powinna być równoważna z dotychczas przyjmowaną dawką linagliptyny i metforminy.

Pacjenci, u których leczenie skojarzone maksymalną tolerowaną dawką metforminy i pochodną sulfonilomocznika jest niewystarczające do uzyskania właściwej kontroli glikemii

Dawka złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę powinna dostarczać 2,5 mg linagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 5 mg) oraz metforminę w dawce zbliżonej do dotychczas przyjmowanej dawki. W przypadku skojarzonego stosowania linagliptyny i metforminy chlorowodorku z pochodną sulfonilomocznika, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii może być konieczne zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika (patrz punkt 4.4).

Pacjenci, u których leczenie skojarzone insuliną i maksymalną tolerowaną dawką metforminy jest niewystarczające do uzyskania właściwej kontroli glikemii

Dawka złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę powinna dostarczać 2,5 mg linagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 5 mg) oraz metforminę w dawce podobnej do dotychczas przyjmowanej dawki. W przypadku skojarzonego stosowania linagliptyny i metforminy chlorowodorku z insuliną, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny (patrz punkt 4.4).

W przypadku podawania innych dawek metforminy, dostępny jest produkt leczniczy Autnami zawierający 2,5 mg linagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodorku oraz 2,5 mg linagliptyny i 1 000 mg metforminy chlorowodorku.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas stosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na wydalanie metforminy przez nerki. W celu zmniejszenia ryzyka kwasicy mleczanowej związanej z leczeniem metforminą konieczne jest monitorowanie czynności nerek, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zaburzenie czynności nerek

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszej progresji zaburzeń czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3-6 miesięcy.

Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą u pacjentów z wartością $GFR < 60$ mL/min należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).

Jeśli nie ma postaci produktu leczniczego Autnami o odpowiedniej mocy, należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

Tabela 1 Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

GFR mL/min	Metformina	Linagliptyna
60-89	Maksymalna dawka dobową to 3 000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.	Nie ma konieczności dostosowania dawki.
45-59	Maksymalna dawka dobową to 2 000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Nie ma konieczności dostosowania dawki.
30-44	Maksymalna dawka dobową wynosi 1 000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Nie ma konieczności dostosowania dawki.
< 30	Metformina jest przeciwwskazana.	Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Autnami nie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na zawartość substancji czynnej - metforminy (patrz punkty 4.3 i 5.2). Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Autnami należy przyjmować dwa razy na dobę, z posiłkiem, w celu ograniczenia działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego związanych ze stosowaniem metforminy. Wszyscy pacjenci powinni kontynuować stosowanie diety zapewniającej odpowiedni rozkład spożycia węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować stosowanie diety niskokalorycznej.

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy jednak zażywać dwóch dawek jednocześnie. W takim przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa).
- Cukrzycowy stan przedśpiączkowy.
- Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 mL/min).
- Ostre stany chorobowe wiążące się z ryzykiem zaburzenia czynności nerek takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs.
- Choroby mogące wywoływać niedotlenienie tkanek (zwłaszcza choroby ostre lub zaostrzenie choroby przewlekłej) takie jak: niewyrównana niewydolność serca, niewydolność oddechowa, niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs.
- Zaburzenia czynności wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produktu leczniczego Autnami nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Hipoglikemia

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

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

Hipoglikemia nie została zidentyfikowana jako działanie niepożądane podawania linagliptyny, metforminy lub linagliptyny i metforminy. W badaniach klinicznych częstość hipoglikemii zgłaszana u pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą była porównywalnie niska jak częstość hipoglikemii stwierdzanej u pacjentów przyjmujących wyłącznie metforminę.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach ostrego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, zaburzenia czynności wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien przerwać przyjmowanie metforminy i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/L) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Pacjenci ze stwierdzonymi lub podejrzanymi chorobami mitochondrialnymi

U pacjentów ze stwierdzonymi chorobami mitochondrialnymi, takimi jak zespół encefalopatii mitochondrialnej z kwasicą mleczanową i incydentami podobnymi do udarów (MELAS, ang. *mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes*) oraz cukrzyca z głuchotą dziedziczna w sposób matczynej (MIDD, ang. *maternal inherited diabetes and deafness*), stosowanie metforminy nie jest zalecane z powodu ryzyka nasilenia kwasicy mleczanowej i powikłań neurologicznych, co może prowadzić do nasilenia choroby.

Jeśli u pacjenta po przyjęciu metforminy wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o zespole MELAS lub MIDD, należy natychmiast przerwać leczenie metforminą i przeprowadzić szybką ocenę diagnostyczną.

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii

wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie metforminy przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Czynność nerek

Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu, patrz punkt 4.2. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR < 30 mL/min i należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek (patrz punkt 4.3).

Czynność serca

Pacjenci z niewydolnością serca są bardziej narażeni na wystąpienie niedotlenienia i zaburzenia czynności nerek. U pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca złożony produkt leczniczy zawierający linagliptynę i metforminę można stosować, regularnie monitorując czynność serca i nerek.

Złożony produkt leczniczy zawierający linagliptynę i metforminę jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ostrą i niestabilną niewydolnością serca (patrz punkt 4.3).

Zabieg chirurgiczny

Podawanie metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

Osoby w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w wieku 80 lat i starszych (patrz punkt 4.2).

Zmiana statusu klinicznego u pacjentów, u których cukrzyca typu 2 była wcześniej właściwie kontrolowana

Ze względu na to, że złożony produkt leczniczy zawierający linagliptynę i metforminę zawiera metforminę, pacjentów, u których przyjmowanie złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę umożliwiało prawidłową kontrolę cukrzycy typu 2, gdy wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub objawy kliniczne choroby (zwłaszcza niejasne i słabo zdefiniowane), należy natychmiast poddać badaniom w celu rozpoznania kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej. Badanie powinno obejmować oznaczanie stężenia elektrolitów i ketonów w surowicy, stężenia glukozy we krwi oraz w razie potrzeby, pH krwi, stężenia mleczanów, pirogronianu oraz metforminy. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek formy kwasicy, należy natychmiast przerwać przyjmowanie złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę i podjąć inne, odpowiednie działania zaradcze.

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie inhibitorów enzymu 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 zapalenie trzustki zgłoszono u 0,3% pacjentów leczonych linagliptyną i u 0,1% pacjentów leczonych placebo. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. Jeżeli podejrzewa się, że wystąpiło zapalenie trzustki, należy zaprzestać stosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę. W razie potwierdzenia rozpoznania ostrego zapalenia trzustki nie należy wznowiać leczenia złożonym produktem leczniczym zawierającym linagliptynę i metforminę. 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 złożonym produktem leczniczym zawierającym linagliptynę i metforminę.

Witamina B₁₂

Metformina może zmniejszać stężenie witaminy B₁₂. Ryzyko małego stężenia witaminy B₁₂ wzrasta ze zwiększaniem dawki metforminy, czasem trwania leczenia i (lub) u pacjentów z czynnikami ryzyka, o których wiadomo, że powodują niedobór witaminy B₁₂. W razie podejrzenia niedoboru witaminy B₁₂ (np. w przypadku niedokrwistości lub neuropatii) należy monitorować stężenie witaminy B₁₂ w surowicy. U pacjentów z czynnikami ryzyka niedoboru witaminy B₁₂ może być konieczne okresowe monitorowanie stężenia witaminy B₁₂. Leczenie metforminą należy kontynuować tak długo, jak długo jest ono tolerowane i nie ma przeciwwskazań, i należy zapewnić odpowiednie leczenie wyrównawcze niedoboru witaminy B₁₂ zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Autnami zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Jednakże, badania takie przeprowadzono dla poszczególnych substancji czynnych, to jest linagliptyny i metforminy. Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek linagliptyny i metforminy nie powodowało znaczących zmian farmakokinetyki linagliptyny ani metforminy u zdrowych ochotników oraz pacjentów.

Linagliptyna

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 jest substratem glikoproteiny P, hamującym z niewielką siłą 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 wskazują, że ryzyko wystąpienia interakcji o istotnym znaczeniu klinicznym podczas podawania z innymi produktami leczniczymi jest małe.

Metformina:

Wielokrotne podawanie dawek 850 mg metforminy chlorowodoru trzy razy na dobę jednocześnie z linagliptyną w dawce 10 mg raz na dobę, nie zmieniało w klinicznie znaczący sposób farmakokinetyki linagliptyny u osób zdrowych.

Pochodne sulfonilomocznika:

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

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 mniej niż 1% dawki terapeutycznej, zwiększało się od 4 do 5 razy 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.

Ryfampicyna:

Jednoczesne wielokrotne podawanie linagliptyny w dawce 5 mg z ryfampiciną, 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 nie zostać osiągnięta, zwłaszcza jeśli są one podawane długotrwale. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania z innymi silnymi induktorami glikoproteiny P i CYP3A4, takimi jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina.

Wpływ linagliptyny na inne produkty lecznicze

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

Metformina:

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dobowych dawek 10 mg linagliptyny z 850 mg metforminy chlorowodoru (substratu OCT) nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę metforminy u osób zdrowych, co wskazuje, że linagliptyna nie jest inhibitorem transportu odbywającego się za pośrednictwem OCT.

Pochodne sulfonilomocznika:

Jednoczesne podawanie wielokrotnych 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 spodziewać się klinicznie znaczących interakcji z innymi pochodnymi sulfonilomocznika (np. glipizydem, tolbutamidem i glimepirydem), które - podobnie jak glibenklamid - są eliminowane głównie przez CYP2C9.

Digoksyna:

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dobowych dawek 5 mg linagliptyny z wielokrotnymi dawkami 0,25 mg digoksyny nie miało wpływu na farmakokinetykę digoksyny u osób zdrowych, co wskazuje, że linagliptyna nie jest inhibitorem transportu odbywającego się za pośrednictwem glikoproteiny P w warunkach *in vivo*.

Warfaryna:

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

Symwastatyna:

Podawanie wielokrotnych dobowych dawek linagliptyny miało minimalny wpływ na farmakokinetykę symwastatyny (wrażliwego substratu CYP3A4) w stanie stacjonarnym u osób zdrowych. 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 linagliptyny w dawce 5 mg nie powodowało zmian farmakokinetyki lewonorgestrelu ani etynyloestradiolu w stanie stacjonarnym.

Metformina

Skojarzenia leków wymagające zachowania ostrożności

Glikokortykosteroidy (do podawania ogólnego i miejscowego), agoniści receptorów beta-2-adrenergicznych i leki moczopędne wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować pacjenta o konieczności częstego kontrolowania stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia takimi produktami leczniczymi. Jeżeli to konieczne, należy dostosować dawkę produktu leczniczego zmniejszającego stężenie glukozy w trakcie jednoczesnej terapii tymi lekami i po ich odstawieniu.

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. NLPZ, w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania leczenia takimi produktami leczniczymi lub stosowania takich produktów leczniczych w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Transportery kationów organicznych (OCT)

Metformina jest substratem obu transporterów OCT1 i OCT2. Jednoczesne podawanie metforminy z:

- inhibitorami OCT1 (takimi jak werapamil) może zmniejszać skuteczność metforminy,
- induktorami OCT1 (takimi jak ryfampicyna) może nasilać wchłanianie metforminy w przewodzie pokarmowym i zwiększać jej skuteczność,
- inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprim, wandetanib, izawukonazol) może zmniejszać eliminację metforminy przez nerki i tym samym prowadzić do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu,
- inhibitorami zarówno OCT1, jak i OCT2 (takimi jak kryzotynib, olaparyb) może wpływać na skuteczność metforminy i jej eliminację przez nerki.

W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek podczas jednoczesnego podawania metforminy z powyższymi lekami, ponieważ może to prowadzić do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu. Jeśli zajdzie taka potrzeba, można rozważyć dostosowanie dawki metforminy, ponieważ inhibitory i induktory OCT mogą wpływać na skuteczność metforminy.

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Środki kontrastowe zawierające jod

Stosowanie złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie wolno wznowiać jego stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie tego produktu leczniczego pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna, patrz punkty 4.2 i 4.4.

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 ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ograniczone dane sugerują, że stosowanie metforminy u kobiet w ciąży nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu metforminy na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Niekliniczne badania reprodukcji nie wykazały dodatkowego działania teratogennego przypisywanego linagliptynie i metforminie podawanym w skojarzeniu.

Złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę nie należy stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę lub gdy zajdzie w ciążę podczas leczenia złożonym produktem leczniczym zawierającym linagliptynę i metforminę, należy zaprzestać stosowania tego produktu leczniczego i najszybciej jak to możliwe przejść na leczenie insuliną, w celu zmniejszenia

ryzyka wad rozwojowych płodu związanych z nieprawidłowym stężeniem glukozy we krwi.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że zarówno metformina, jak i linagliptyna przenikają do mleka u karmiących samic szczura. Metformina przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Nie wiadomo, czy linagliptyna przenika do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać lub wstrzymać się od podawania złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie badano wpływu złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę na płodność ludzi. Nie wykazano niekorzystnego wpływu linagliptyny na płodność u męskich i żeńskich osobników szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Złożony produkt leczniczy zawierający linagliptynę i metforminę nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy jednak ostrzec o ryzyku wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi, które mogą powodować hipoglikemię (np. pochodne sulfonilomocznika).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Bezpieczeństwo stosowania linagliptyny w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę (lub dawce biorównoważnej 5 mg raz na dobę) w skojarzeniu z metforminą oceniano u ponad 6 800 pacjentów z cukrzycą typu 2. W badaniach kontrolowanych placebo ponad 1 800 pacjentów było leczonych dawką terapeutyczną 2,5 mg linagliptyny dwa razy na dobę (lub dawką biorównoważną 5 mg linagliptyny raz na dobę) w skojarzeniu z metforminą przez $\geq 12/24$ tygodnie.

W zbiorczej analizie danych z siedmiu badań kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych placebo i metforminą była porównywalna do częstości uzyskanej w grupie otrzymującej linagliptynę w dawce 2,5 mg i metforminę (54,3% i 49,0%). Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych był porównywalny w grupie pacjentów otrzymujących placebo i metforminę oraz u pacjentów leczonych linagliptyną i metforminą (3,8% i 2,9%).

Najczęściej opisywanym działaniem niepożądanym skojarzenia linagliptyny i metforminy była biegunka (1,6%); częstość występowania biegunki była porównywalna w grupie przyjmującej metforminę z placebo (2,4%).

Podczas jednoczesnego podawania złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę z pochodnymi sulfonilomocznika może wystąpić hipoglikemia (≥ 1 przypadek na 10 pacjentów).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane we wszystkich badaniach klinicznych obejmujących stosowanie złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę lub stosowanie poszczególnych składników (linagliptyny lub metforminy) w badaniach klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów. Działania niepożądane zgłaszane wcześniej podczas stosowania jednej z tych substancji czynnych mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę, nawet jeśli nie obserwowano ich w badaniach klinicznych tego produktu leczniczego.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz bezwzględną

częstością występowania. Częstość występowania została zdefiniowana jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, do $1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $1/1\ 000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów przyjmujących tylko linagliptynę i metforminę (jako poszczególne składniki lub w skojarzeniu) lub stosujących linagliptynę i metforminę jako uzupełnienie podstawowego leczenia cukrzycy 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
Kwasica mleczanowa [§]	bardzo rzadko
Zmniejszenie stężenia / niedobór witaminy B12 ^{§, †}	często
Zaburzenia układu nerwowego	
Zaburzenia smaku [§]	często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Kaszel	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Zmniejszony apetyt	niezbyt często
Biegunka	często
Nudności	często
Zapalenie trzustki	rzadko [#]
Wymioty	niezbyt często
Zaparcie ²	niezbyt często
Ból brzucha [§]	bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zaburzenia czynności wątroby ²	niezbyt często
Zapalenie wątroby [§]	bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Obrzęk naczynioruchowy	rzadko
Pokrzywka	rzadko
Rumień [§]	bardzo rzadko
Wysypka	niezbyt często
Świąd	niezbyt często
Pemfigoid pęcherzowy	rzadko [#]
Badania diagnostyczne	
Zwiększona aktywność amylazy we krwi	niezbyt często
Zwiększona aktywność lipazy [*]	często

* Na podstawie zwiększenia aktywności lipazy > 3 x wartości górnej granicy normy, obserwowanej w badaniach klinicznych.

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

§ Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymywali metforminę w monoterapii. Więcej informacji znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego metforminę.

† Patrz punkt 4.4.

¹ Działanie niepożądane obserwowane podczas stosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika

² Działanie niepożądane obserwowane podczas stosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę w skojarzeniu z insuliną

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

W jednym z badań klinicznych linagliptyna stosowana była jako uzupełnienie leczenia skojarzonego metforminą z pochodną sulfonilomocznika. Hipoglikemia była najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym podczas podawania linagliptyny i metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (linagliptyna plus metformina plus pochodna sulfonilomocznika: 23,9%; placebo plus metformina plus pochodna sulfonilomocznika: 16,0%).

Podczas podawania linagliptyny i metforminy w skojarzeniu z insuliną hipoglikemia była najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym, jednak występowała z częstością porównywalną do obserwowanej podczas podawania placebo i metforminy w skojarzeniu z insuliną (linagliptyna plus metformina plus insulina: 29,5%; placebo plus metformina plus insulina: 30,9%), a częstość występowania ciężkich przypadków (wymagających pomocy medycznej) była mała (1,5% i 0,9%).

Inne działania niepożądane

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, biegunka, zmniejszenie apetytu i ból brzucha występują najczęściej na początku leczenia złożonym produktem leczniczym zawierającym linagliptynę i metforminę lub metforminy chlorowodorkiem i w większości przypadków ustępują samoistnie. W celu uniknięcia tych objawów zaleca się przyjmowanie złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę podczas posiłków lub po posiłkach. Powolne zwiększanie dawki metforminy chlorowodoru również może powodować poprawę tolerancji ze strony przewodu pokarmowego.

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 incydentów sercowo-naczyniowych, potwierdzonym chorobą dużych naczyń krwionośnych lub nerek w wywiadzie (patrz punkt 5.1). W badaniu uczestniczyło 3494 pacjentów leczonych linagliptyną (w dawce 5 mg) i 3 485 pacjentów leczonych placebo. Obie metody leczenia były stosowane dodatkowo do standardowego leczenia, uwzględniając lokalne standardy dla HbA_{1c} i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących linagliptynę była podobna do częstości obserwowanej w grupie otrzymującej placebo. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania 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 z 3,1% pacjentów otrzymujących placebo. Wśród pacjentów stosujących pochodne sulfonilomocznika na początku badania, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wynosiła 2,0% w grupie pacjentów leczonych linagliptyną i 1,7% w grupie pacjentów leczonych placebo. Wśród pacjentów stosujących insulinę na początku badania, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wynosiła 4,4% w grupie pacjentów leczonych linagliptyną i 4,9% w grupie pacjentów leczonych 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 leczonych placebo.

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

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

Linagliptyna

Podczas kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych u osób zdrowych pojedyncze dawki do 600 mg linagliptyny (co odpowiada 120-krotności zalecanej dawki) nie powodowały zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych zależnych od dawki. Nie ma doświadczeń ze stosowaniem dawek powyżej 600 mg u ludzi.

Metformina

Po przyjęciu do 85 g metforminy chlorowodoru nie obserwowano hipoglikemii, jednakże w takich przypadkach może wystąpić kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy chlorowodoru lub współistnienie innych czynników ryzyka może spowodować kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrażającym życiu i wymaga leczenia szpitalnego. Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanów i metforminy chlorowodoru z organizmu jest hemodializa.

Postępowanie

Uzasadnionym 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: Produkty lecznicze stosowane w cukrzycy, złożone doustne produkty lecznicze zmniejszające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD11

Złożony produkt leczniczy zawierający linagliptynę i metforminę zawiera dwa hipoglikemizujące produkty lecznicze o uzupełniających się mechanizmach działania, stosowane w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: linagliptynę, inhibitor dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) oraz metforminy chlorowodorek, należący do leków z grupy biguanidów.

Linagliptyna

Mechanizm działania

Linagliptyna jest inhibitorem enzymu DPP-4 (dipeptydylopeptydaza 4) – 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, a 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 selektywnie z DPP-4 i wykazuje > 10 000-krotną selektywność w porównaniu z aktywnością wobec DPP-8 lub DPP-9 w warunkach *in vitro*.

Metformina

Mechanizm działania

Metforminy chlorowodorek jest lekiem hipoglikemizującym z grupy pochodnych biguanidów, który zmniejsza stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.

Metforminy chlorowodorek może działać za pośrednictwem 3 mechanizmów:

- (1) zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- (2) w mięśniach zwiększenie wrażliwości na insulinę przez wzmacnianie obwodowego wychwytu glukozy i jej zużycia,
- (3) opóźnianie absorpcji glukozy w jelicie.

Metforminy chlorowodorek pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntazę glikogenu.

Metforminy chlorowodorek zwiększa zdolności transportowe wszystkich dotychczas poznanych rodzajów transporterów glukozy przez błony komórkowe (GLUT).

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metforminy chlorowodorek wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metforminy chlorowodorek w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i trójglicerydów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dodanie linagliptyny do leczenia metforminą

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny w skojarzeniu z metforminą u pacjentów, u których metformina w monoterapii nie zapewniała wystarczającej kontroli glikemii, oceniano w kontrolowanym placebo, trwającym 24 tygodnie badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Linagliptyna dodana do metforminy powodowała znaczącą poprawę wyniku HbA_{1c} (zmiana o -0,64% w porównaniu z placebo) przy średniej początkowej wartości HbA_{1c} wynoszącej 8%. W przypadku linagliptyny wykazano też znaczącą poprawę stężenia glukozy na czczo (ang. *Fasting plasma glucose*, FPG) o -21,1 mg/dL i stężenia glukozy po 2 godzinach po posiłku (ang. *Post prandial glucose*, PPG) o -67,1 mg/dL w porównaniu z placebo, jak również większy odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA_{1c} wynoszące < 7,0% (28,3% w grupie przyjmującej linagliptynę w porównaniu z 11,4% w grupie otrzymującej placebo). Obserwowana częstość występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną była podobna do częstości występującej w grupie placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic masy ciała między pacjentami obu grup.

W 24-tygodniowym badaniu czynnikowym leczenia początkowego z kontrolą placebo, linagliptyna w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą (w dawce 500 mg lub 1 000 mg dwa razy na dobę) powodowała znaczącą poprawę parametrów glikemii w porównaniu z monoterapią, zgodnie z podsumowaniem w tabeli 3 (średnia początkowa wartość HbA_{1c} 8,65%).

Tabela 3 Parametry glikemii podczas wizyty końcowej (badanie 24-tygodniowe) u pacjentów przyjmujących linagliptynę i metforminę, w monoterapii lub w skojarzeniu u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których dieta i ćwiczenia fizyczne są niewystarczające do kontrolowania glikemii

	Placebo	Linagliptyna 5 mg raz na dobę ¹	Metforminy chlorowo - dorek 500 mg dwa razy na dobę	Linagliptyna 2,5 mg dwa razy na dobę ¹ + Metforminy chlorowodo - rek 500 mg dwa razy na dobę	Metforminy chlorowo - dorek 1000 mg dwa razy na dobę	Linagliptyna 2,5 mg dwa razy na dobę ¹ + Metforminy chlorowodo - rek 1000 mg dwa razy na dobę
HbA_{1c} (%)						
Liczba pacjentów	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140

Wartość początkowa (średnia)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Zmiana w porównaniu z wartością początkową (skorygowana średnia)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Różnica względem placebo (skorygowana średnia) (95% CI)	--	-0,6 (-0,9; -0,3)	-0,8 (-1,0; -0,5)	-1,3 (-1,6; -1,1)	-1,2 (-1,5; -0,9)	-1,7 (-2,0; -1,4)
Pacjenci (n, %) uzyskujący HbA _{1c} < 7%	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Pacjenci (%) przyjmujący leczenie ratunkowe	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
FPG (mg/dL)						
Liczba pacjentów	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Wartość początkowa (średnia)	203	195	191	199	191	196
Zmiana w porównaniu z wartością początkową (skorygowana średnia)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Różnica względem placebo (skorygowana średnia) (95% CI)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

¹ Całkowita dobową dawkę linagliptyny wynosi 5 mg

Średnie zmniejszenia HbA_{1c} w porównaniu z wartością początkową były na ogół większe u pacjentów z większą wartością początkową HbA_{1c}. Wpływ na stężenie lipidów w osoczu był na ogół neutralny. Zmniejszenie masy ciała w przypadku pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą było podobne do zmniejszenia masy ciała u pacjentów przyjmujących wyłącznie metforminę lub placebo; nie obserwowano żadnej zmiany masy ciała w porównaniu z wartością początkową u pacjentów przyjmujących wyłącznie linagliptynę. Częstość występowania hipoglikemii była podobna we wszystkich leczonych grupach (placebo 1,4%; linagliptyna w dawce 5 mg 0%; metformina 2,1% i linagliptyna w dawce 2,5 mg z metforminą dwa razy na dobę 1,4%).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w porównaniu ze stosowaniem linagliptyny w dawce 5 mg raz na dobę w skojarzeniu z metforminą u pacjentów, u których metformina w monoterapii nie zapewniała wystarczającej kontroli glikemii, oceniano w kontrolowanym placebo, trwającym 12 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Linagliptyna stosowana w dawce 5 mg raz na dobę i w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę, powodowała porównywalne (CI: -0,07; 0,19), znaczące zmniejszenie wartości HbA_{1c} o -0,80% (w porównaniu z wartością początkową 7,98%), i -0,74% (w porównaniu z wartością początkową 7,96%) w porównaniu z placebo. Obserwowana częstość występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną była podobna do częstości występującej w grupie placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic masy ciała

między pacjentami obu grup.

Dodanie linagliptyny do leczenia skojarzonego metforminą z pochodną sulfonilomocznika

Przeprowadzono kontrolowane placebo badanie trwające 24 tygodnie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania linagliptyny w dawce 5 mg w porównaniu z placebo u pacjentów, u których terapia skojarzona metforminą i pochodną sulfonilomocznika była niewystarczająca. Linagliptyna powodowała znaczącą poprawę wyniku HbA_{1c} (zmiana o -0,62% w porównaniu z placebo) przy średniej początkowej wartości HbA_{1c} wynoszącej 8,14%. Wykazano również, że znacząco większy odsetek pacjentów przyjmujących linagliptynę uzyskał docelowe wartości HbA_{1c} wynoszące < 7,0% (31,2% w grupie przyjmującej linagliptynę w porównaniu z 9,2% w grupie placebo). Stężenie glukozy w osoczu na czczo (FPG) było zmniejszone o -12,7 mg/dL w grupie otrzymującej linagliptynę w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic masy ciała między pacjentami obu grup.

Linagliptyna w skojarzeniu z metforminą i insuliną

Przeprowadzono 24-tygodniowe badanie kontrolowane placebo w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania linagliptyny (w dawce 5 mg raz na dobę) dodanej do leczenia insuliną stosowaną z metforminą lub bez metforminy. W tym badaniu 83% pacjentów przyjmowało metforminę w skojarzeniu z insuliną. Linagliptyna w skojarzeniu z metforminą i insuliną doprowadziła do istotnej poprawy wartości HbA_{1c} w tej podgrupie, ze skorygowaną średnią zmianą wartości -0,68% (CI: -0,78; -0,57) w odniesieniu do wartości początkowej (średnia początkowa wartość HbA_{1c} wynosiła 8,28%) w porównaniu z placebo podawanym w skojarzeniu z metforminą i insuliną. Nie stwierdzono istotnej zmiany masy ciała w odniesieniu do wartości początkowej w żadnej z grup.

Dane dotyczące 24-miesięcznego stosowania linagliptyny jako leczenia uzupełniającego do metforminy w porównaniu z glimepirydem

W badaniu, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo włączenia linagliptyny w dawce 5 mg lub glimepirydu (średnia dawka 3 mg) do leczenia metforminą w monoterapii u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii, uzyskano zmniejszenie wartości HbA_{1c} średnio o -0,16% po włączeniu linagliptyny (średnia początkowa wartość HbA_{1c} 7,69%) oraz o -0,36% po włączeniu glimepirydu (średnia początkowa wartość HbA_{1c} 7,69%), co przy zastosowanym leczeniu stanowi średnią różnicę w wartości HbA_{1c} rzędu 0,20% (97,5% CI: 0,09; 0,299). Częstość występowania hipoglikemii w grupie otrzymującej linagliptynę (7,5%) była istotnie mniejsza niż w grupie otrzymującej glimepiryd (36,1%). U pacjentów leczonych linagliptyną występowało istotne średnie zmniejszenie początkowej masy ciała (-1,39 kg) w porównaniu ze znacznym zwiększeniem masy ciała u pacjentów, którym podawano glimepiryd (+1,29 kg).

Dodanie linagliptyny do terapii u osób w podeszłym wieku (wiek ≥ 70 lat) z cukrzycą typu 2

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny u osób w podeszłym wieku (wiek ≥ 70 lat) z cukrzycą typu 2 było oceniane w podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym trwającym 24 tygodnie. Pacjenci otrzymywali metforminę i (lub) pochodną sulfonilomocznika, i (lub) insulinę jako leczenie podstawowe. Dawki w podstawowym leczeniu przeciwcukrzycowym były stałe przez pierwsze 12 tygodni, po tym czasie dozwolone było ich dostosowanie. Linagliptyna powodowała znaczącą poprawę wyniku HbA_{1c} (zmiana o -0,64% w porównaniu z placebo po 24 tygodniach) przy średniej początkowej wartości HbA_{1c} wynoszącej 7,8%. Stosowanie linagliptyny wiązało się również ze znaczną poprawą stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic masy ciała między pacjentami obu grup.

W analizie zbiorczej danych dotyczących osób w podeszłym wieku (wiek ≥ 70 lat) u pacjentów z cukrzycą typu 2 (n = 183), którzy przyjmowali metforminę i insulinę bazową jako leczenie podstawowe, linagliptyna stosowana w skojarzeniu z metforminą i insuliną doprowadziła do istotnej poprawy wyniku HbA_{1c} ze skorygowaną średnią zmianą wartości -0,81% (CI: -1,01; -0,61) w odniesieniu do wartości początkowej (średnia początkowa wartość HbA_{1c} wynosiła 8,13%) w porównaniu z placebo podawanym w skojarzeniu z metforminą i insuliną.

Badanie oceniające bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i nerkowe linagliptyny (CARMELINA)

CARMELINA było randomizowanym badaniem z udziałem 6 979 pacjentów z cukrzycą typu 2, obciążonych podwyższonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, potwierdzonym chorobą dużych naczyń krwionośnych lub nerek w wywiadzie, których leczono linagliptyną w dawce 5 mg (3494) lub placebo (3485) dodatkowo do standardowego leczenia, uwzględniając lokalne standardy dla HbA_{1c}, czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i choroby nerek. Badana grupa obejmowała 1211 (17,4%) pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz 4348 (62,3%) pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U około 19% pacjentów eGFR wynosiło od ≥ 45 do < 60 mL/minutę/1,73 m², u 28% pacjentów eGFR wynosiło od ≥ 30 do < 45 mL/minutę/1,73 m² i u 15% eGFR wynosiło < 30 mL/minutę/1,73 m². Średnia wartość początkowa HbA_{1c} wynosiła 8,0%.

Badanie miało na celu wykazanie nie gorszej skuteczności (ang. *non-inferiority*) pod względem pierwszorzędnego sercowo-naczyniowego punktu końcowego obejmującego czas do pierwszego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału mięśnia sercowego (ang. *myocardial infraction*, MI) niezakończonym zgonem lub udaru mózgu niezakończonym zgonem (3-punktowy MACE ang. *major adverse cardiovascular event*). Złożony punkt końcowy dotyczący nerek 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, jako uzupełnienie standardowego leczenia, nie zwiększała ryzyka wystąpienia ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych ani zdarzeń związanych z nerkami. Nie obserwowano podwyższonego ryzyka hospitalizacji spowodowanej niewydolnością serca, która była dodatkowym ustalonym punktem końcowym, w porównaniu ze standardowym leczeniem bez stosowania linagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 (Tabela 4).

Tabela 4 Wyniki sercowo-naczyniowe i nerkowe według grup leczenia w badaniu CARMELINA

	Linagliptyna 5 mg		Placebo		Współczynnik ryzyka (95% CI)
	Liczba uczestników (%)	Częstość występowania na 1000 PY*	Liczba uczestników (%)	Częstość występowania na 1 000 PY*	
Liczba pacjentów	3494		3 485		
Pierwszorzędowy złożony punkt sercowo-naczyniowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nieprowadzący do zgonu, udar mózgu nieprowadzący do zgonu)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Drugorzędowy złożony punkt dotyczący nerek (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 jakiegokolwiek przyczyny	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Zgon z przyczyn	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96

sercowo-naczyniowych					(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, których leczono linagliptyną w dawce 5 mg (3023) lub glimepirydem w dawce od 1 mg do 4 mg (3010) dodatkowo do standardowego leczenia (w tym leczenia podstawowego metforminą u 83% pacjentów), uwzględniając lokalne standardy dla HbA_{1c} i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Średnia wieku w grupie badanej wynosiła 64 lata i obejmowała 2030 (34%) pacjentów w wieku ≥ 70 lat. Populacja badania obejmowała 2089 (35%) pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i 1130 (19%) pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z eGFR < 60 mL/minutę/1,73 m² w punkcie początkowym. Średnia początkowa wartość HbA_{1c} wynosiła 7,15%.

Badanie miało na celu wykazanie nie gorszej skuteczności (ang. *non-inferiority*) pod względem pierwszorzędnego sercowo-naczyniowego punktu końcowego obejmującego czas do pierwszego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału mięśnia sercowego nieprowadzącego do zgonu (MI), lub udaru mózgu nieprowadzącego do zgonu (3-punktowy MACE).

Po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 6,25 roku linagliptyna, jako uzupełnienie standardowego leczenia, nie zwiększała ryzyka wystąpienia ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (Tabela 5) w porównaniu z glimepirydem. Wyniki były spójne dla pacjentów leczonych metforminą lub bez metforminy.

Tabela 5 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 (95% CI)
	Liczba uczestników (%)	Częstość występowania na 1000 PY*	Liczba uczestników (%)	Częstość występowania na 1000 PY*	
Liczba pacjentów	3 023		3 010		
Pierwszorzędowy złożony punkt sercowo-naczyniowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**

nieprowadzący do zgonu, udar mózgu nieprowadzący do zgonu)					
Zgon z jakiegokolwiek 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	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 wyniosła 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.

Metformina

Prospektywne randomizowane badanie UKPDS wykazało długotrwałe korzyści z intensywnej kontroli glikemii u chorych na cukrzycę typu 2. Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po nieskutecznym leczeniu samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka powikłań cukrzycowych w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p = 0,0023$ i w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p = 0,0034$
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: metformina - 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, wyłącznie dieta - 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, $p = 0,017$
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności ogólnej: metformina - 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie dietą - 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p = 0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami z grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii - 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p = 0,021$)
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina - 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat, wyłącznie dieta - 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p = 0,01$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania biorównoważności u osób zdrowych wykazały, że stosowanie tabletek złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminy chlorowodorek jest biorównoważne ze skojarzonym podawaniem linagliptyny i metforminy chlorowodoru w oddzielnych tabletkach.

Podawanie złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę w

dawce 2,5 mg + 1 000 mg z jedzeniem nie powodowało zmiany całkowitej ekspozycji na linagliptynę. W przypadku metforminy nie obserwowano zmiany AUC, maksymalne stężenia metforminy w surowicy były jednak obniżone o 18% po podaniu z jedzeniem. W przypadku podania metforminy po jedzeniu obserwowano wydłużenie czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia metforminy w surowicy o 2 godziny. Jest mało prawdopodobne, aby powyższe zmiany miały znaczenie kliniczne.

Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają właściwości farmakokinetyczne indywidualnych substancji czynnych złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę.

Linagliptyna

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 maksymalne 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 okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji (wynoszący w przypadku linagliptyny ponad 100 godzin) wiąże się głównie z wysycalnym, ścisłym wiązaniem linagliptyny z DPP-4 i nie przyczynia się do kumulacji substancji czynnej. Efektywny okres półtrwania dla kumulacji linagliptyny, określony na podstawie wielokrotnego podawania doustnego dawki 5 mg linagliptyny, wynosi około 12 godzin. Po podawaniu linagliptyny raz na dobę w dawce 5 mg stan stacjonarny stężen 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 danego 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 przy ekspozycji całkowitej nie jest liniowa; w rzeczywistości wartość całkowitego stężenia linagliptyny w osoczu (AUC) zwiększała się w stopniu mniejszym niż proporcjonalny do dawki, natomiast AUC niezwiązanego leku wzrasta w sposób zależny od dawki. Farmakokinetyka linagliptyny była na ogół podobna u osób zdrowych oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wchłanianie

Całkowita 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 $AUC_{0-72 \text{ godz.}}$. Nie oczekuje się klinicznie znaczącego 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 1110 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 wysyczone, 70-80% linagliptyny wiązało się z innymi białkami osocza niż DPP-4, stąd 20-30% pozostawało w osoczu w stanie niezwiązanym.

Metabolizm

Po doustnym podaniu 10 mg [^{14}C] linagliptyny około 5% radioaktywności było wydalone z moczem. Metabolizm odgrywa mniej istotną rolę w procesie 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 osoczkową linagliptyny jako inhibitora DPP-4.

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/minutę.

Zaburzenia czynności nerek

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 grupą kontrolną. 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 ze schyłkową niewydolnością nerek 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. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki linagliptyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W związku z tym w przypadku zaprzestania stosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego linagliptynę i metforminę z powodu zaburzeń czynności nerek można kontynuować przyjmowanie linagliptyny w oddzielnej tabletkie w tej samej całkowitej dawce dobowej wynoszącej 5 mg.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów, u których występowały łagodne, umiarkowane i ciężkie zaburzenia czynności wątroby (według klasyfikacji Childa-Pugha), średnie wartości AUC i $C_{\max}$ dla linagliptyny po wielokrotnym podaniu dawek 5 mg linagliptyny były podobne do wartości z odpowiednio dobranych grup kontrolnych złożonych ze zdrowych osób.

Wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI)

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań I fazy i II fazy stwierdzono, że wskaźnik masy ciała nie wywiera klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę linagliptyny. Badania kliniczne przed uzyskaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu były przeprowadzane u osób o BMI do 40 kg/m².

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

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań I fazy i II fazy 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. Badano także najniższe stężenia linagliptyny w surowicy u pacjentów w podeszłym wieku (wiek ≥ 70 lat) z cukrzycą typu 2 w 24-tygodniowym badaniu III fazy. Stężenia linagliptyny w tym badaniu mieściły się w zakresie wartości zaobserwowanych wcześniej u młodszych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Dzieci i młodzież

W badaniu fazy 2 z udziałem dzieci i młodzieży badano farmakokinetykę i farmakodynamikę linagliptyny w dawce 1 mg i 5 mg w tej grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 w wieku od ≥ 10 do < 18 lat. Zaobserwowane właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne były takie same jak u dorosłych uczestników. Linagliptyna w dawce 5 mg 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 liczbowo większą redukcję skorygowanej średniej zmiany od wartości początkowej HbA_{1c}.

(-0,63% w porównaniu z -0,48%, różnica nieistotna). Ze względu na ograniczenia tego zestawienia danych wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

W badaniu fazy III z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2 badano farmakokinetykę i farmakodynamikę (zmiana wartości HbA_{1c} od punktu początkowego) linagliptyny w dawce 5 mg. Obserwowana zależność ekspozycja-odpowiedź była ogólnie porównywalna u dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych; niemniej oszacowano, że u dzieci działanie leku jest słabsze. Podanie doustne linagliptyny skutkowało ekspozycją w zakresie obserwowanym u dorosłych pacjentów. Obserwowana średnia geometryczna stężenia minimalnych i średnia geometryczna stężenia w stanie stacjonarnym 1,5 godziny po podaniu (odpowiadających stężeniu blisko T_{max}) wynosiła odpowiednio 4,30 nmol/L i 12,6 nmol/L. Analogiczne stężenia w osoczu u dorosłych pacjentów wynosiły 6,04 nmol/L i 15,1 nmol/L.

Rasa

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 osoby pochodzenia latynoskiego, afrykańskiego i azjatyckiego. Ponadto stwierdzono podobieństwo parametrów farmakokinetycznych linagliptyny w dedykowanych badaniach I fazy u zdrowych osób z Japonii i Chin oraz u osób zdrowych osób rasy białej oraz Afroamerykanów z cukrzycą typu 2.

Metformina

Wchłanianie

Po doustnym podaniu metforminy T_{max} występuje po 2,5 godzinach. U osób zdrowych całkowita biodostępność po podaniu tabletki zawierającej 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodoru sięga 50-60%. Około 20-30% dawki doustnej jest wydalone z kałem w stanie niezmienionym.

Po podaniu doustnym absorpcja metforminy chlorowodoru może ulec wysyceniu i nie jest całkowita. Uważa się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy chlorowodoru jest nieliniowa.

W przypadku zwykle stosowanych dawek i schematów dawkowania metforminy chlorowodoru stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym występuje w ciągu 24 do 48 godzin i zwykle jest mniejsze niż 1 mikrogram/mL. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy chlorowodoru w osoczu (C_{max}) nie przekraczało 5 mikrogramów/mL, nawet po zastosowaniu dawek maksymalnych.

Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia wchłanianie metforminy chlorowodoru. Po podaniu dawki 850 mg metforminy chlorowodoru obserwowano o 40% mniejsze stężenie maksymalne w osoczu, o 25% mniejszą powierzchnię pod krzywą (AUC) oraz wydłużenie o 35 minut czasu wystąpienia maksymalnego stężenia w osoczu. Kliniczne znaczenie tych zmian jest nieznane.

Dystrybucja

Metformina w nieznacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metforminy chlorowodorek przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie leku we krwi jest mniejsze niż w osoczu i w zbliżonym czasie. Krwinki czerwone stanowią prawdopodobnie drugi kompartment dystrybucji metforminy. Średnia objętość dystrybucji (Vd) wynosi 63-276 L.

Metabolizm

Metforminy chlorowodorek jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej. Nie zidentyfikowano żadnych metabolitów metforminy u ludzi.

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy chlorowodoru wynosi > 400 mL/minutę, co wskazuje, że metforminy chlorowodorek jest wydalany w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny.

W zaburzeniach czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, w związku z tym okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony. Prowadzi to do zwiększenia stężenia metforminy chlorowodoru w osoczu.

Dzieci i młodzież

Badanie dawki pojedynczej: po podaniu pojedynczych dawek 500 mg metforminy chlorowodoru profil farmakokinetyczny u dzieci i młodzieży był podobny do profilu farmakokinetycznego obserwowanego u zdrowych dorosłych.

Badanie dawki wielokrotnej: dane pochodzą z jednego badania. Po wielokrotnym podaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni u dzieci i młodzieży maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) i ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC_{0-t}) były zmniejszone odpowiednio o około 33% i 40% w porównaniu z dorosłymi z cukrzycą, którzy przyjmowali wielokrotnie dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Ze względu na to, że dawka jest dostosowywana indywidualnie na podstawie kontroli glikemii, powyższe obserwacje mają ograniczone znaczenie kliniczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Linagliptyna i metformina

W badaniach toksyczności ogólnej na szczurach, trwających do 13 tygodni, podawano jednocześnie linagliptynę i metforminę. Zmniejszenie przyrostu masy ciała było jedyną obserwowaną interakcją linagliptyny i metforminy. Nie obserwowano innego, dodatkowego działania toksycznego spowodowanego przez linagliptynę i metforminę stosowane w skojarzeniu, przy ekspozycji (AUC) odpowiednio do 2 i 23 razy większej od ekspozycji u ludzi.

Badanie rozwoju w okresie embrionalno- płodowym u ciężarnych samic szczura nie wykazało działania teratogennego przypisywanego linagliptynie i metforminie podawanym w skojarzeniu, przy ekspozycji (AUC) odpowiednio do 4 i 30 razy większej od ekspozycji u ludzi.

Linagliptyna

U myszy i szczurów, którym wielokrotnie podawano dawki linagliptyny ponad 300 razy przewyższające dawki podawane ludziom, docelowymi narządami głównie narażonymi na działanie toksyczne są wątroba, nerki i przewód pokarmowy.

U szczurów obserwowano wpływ na narządy rozrodcze, tarczycę oraz narządy limfatyczne przy ekspozycji ponad 1500 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 jawańskich przy ekspozycji ponad 450 razy większej od ekspozycji u człowieka docelowymi narządami narażonymi na działanie toksyczne były wątroba, nerki, żołądek, narządy rozrodcze, grasica, śledziona oraz węzły chłonne. U małp tych przy ekspozycji ponad 100 razy 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 prowadzone 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.

Największą dawkę, po której nie stwierdza się działań niepożądanych (NOAEL) na płodność, wczesny rozwój embrionalny oraz działania teratogennego u szczurów, określono na poziomie ponad 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 po

ekspozycji > 1000 razy większej niż u człowieka nie obserwowano działania teratogennego. U królików wyznaczono wartość NOAEL dotyczącą toksyczności dla zarodka i płodu 78 razy 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.

Metformina

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kopowidon
Magnezu stearynian
Skrobia kukurydziana
Sodu węglan, bezwodny (E500)
Krospowidon, Typ A (E1202)
Magnezu stearynian (E470b)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Otoczka tabletki

Hypromeloza 2910, 5mPas (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk (E553b)
Glikol propylenowy (E1520)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

W Autnami, 2,5 mg + 1 000 mg dodatkowo:

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania zawierają 10, 30, 56, 60 lub 90 tabletek powlekanych lub 180 (2 opakowania po 90 lub 3 opakowania po 60) tabletek powlekanych w opakowaniach zbiorczych w blistrach Aluminium-OPA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 10 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 lub 90 x 1 tabletkę powlekaną lub 180 x 1 (2 opakowania po 90 x 1 lub 3 opakowania po 60 x 1) tabletkę powlekaną w opakowaniach zbiorczych w blistrach jednodawkowych Aluminium-OPA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

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

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02-672 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Autnami, 2,5 mg + 850 mg:

Pozwolenie nr: 28892

Autnami, 2,5 mg + 1 000 mg:

Pozwolenie nr: 28893

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.02.2025 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.03.2025 r.