

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/850 mg potahované tablety  
Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/1 000 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/850 mg potahované tablety  
Jedna tableta obsahuje 2,5 mg linagliptinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.

Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/1 000 mg potahované tablety  
Jedna tableta obsahuje 2,5 mg linagliptinu a 1 000 mg metformin-hydrochloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/850 mg potahované tablety  
Béžová, oválná, bikonvexní, potahovaná tableta opatřená půlicí rýhou na jedné straně a s vyraženým „2.5/850“ na druhé straně.

Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/1 000 mg potahované tablety  
Růžová, oválná, bikonvexní, potahovaná tableta opatřená půlicí rýhou na jedné straně a s vyraženým „2.5/1000“ na druhé straně.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Linagliptin/Metformin STADA je indikován u dospělých s diabetem mellitem II. typu jako přídatná léčba k dietě a tělesnému cvičení pro zlepšení kontroly glykemie:

- u pacientů nedostatečně kontrolovaných maximální tolerovanou dávkou metforminu samotného.
- v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě diabetu, včetně inzulínu, u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem a těmito léčivými přípravky.
- u pacientů již léčených kombinací linagliptinu a metforminu ve formě samostatných tablet.

(viz body 4.4, 4.5 a 5.1, kde jsou k dispozici údaje o různých kombinacích)

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

*Dospělí s normální funkcí ledvin ( $GFR \geq 90$  ml/min)*

Dávku protihyperglykemické léčby kombinací linagliptin/metformin je nutno stanovit individuálně podle pacientova aktuálního režimu, účinnosti a snášenlivosti, aniž by byla překročena maximální

doporučená denní dávka 5 mg linagliptinu a 2 000 mg metformin-hydrochloridu.

*Pacienti nedostatečně kontrolovaní maximální tolerovanou dávkou metforminu v monoterapii*

U pacientů nedostatečně kontrolovaných samotným metforminem má obvyklá úvodní dávka kombinace linagliptinu/metforminu obsahovat linagliptin v dávce 2,5 mg dvakrát denně (celková denní dávka 5 mg) a dávku již užívaného metforminu.

*Pacienti převádění ze současného užívání linagliptinu a metforminu*

U pacientů převáděných ze současného užívání linagliptinu a metforminu je třeba podávání kombinace linagliptin/metformin zahájit v dávce odpovídající dávce již užívaného linagliptinu a metforminu.

*Pacienti nedostatečně kontrolovaní na dvojité kombinované terapii s maximální tolerovanou dávkou metforminu a derivátu sulfonylurey*

Dávka kombinace linagliptin/metformin má obsahovat linagliptin v dávce 2,5 mg dvakrát denně (celková denní dávka 5 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Pokud jsou linagliptin a metformin-hydrochlorid užívány v kombinaci s derivátem sulfonylurey, může nastat potřeba nižší dávky derivátu sulfonylurey, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4).

*Pacienti nedostatečně kontrolovaní na dvojité kombinované terapii s inzulinem a maximální tolerovanou dávkou metforminu*

Dávka kombinace linagliptin/metformin má obsahovat linagliptin v dávce 2,5 mg dvakrát denně (celková denní dávka 5 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Pokud jsou linagliptin a metformin-hydrochlorid užívány v kombinaci s inzulinem, může nastat potřeba nižší dávky inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4).

Pro různé dávky metforminu je přípravek Linagliptin/Metformin STADA k dispozici v síle 2,5 mg linagliptinu a 850 mg metformin-hydrochloridu a v síle 2,5 mg linagliptinu a 1 000 mg metformin-hydrochloridu.

Zvláštní populace

*Starší pacienti*

Protože se metformin vylučuje renálně, je při podávání kombinace linagliptin/metformin nutná vyšší opatrnost s rostoucím věkem pacienta. Při prevenci laktátové acidózy spojené s metforminem je nezbytná monitorace funkce ledvin, a to zejména u starších pacientů (viz body 4.3 a 4.4).

*Porucha funkce ledvin*

Rychlost glomerulární filtrace (GFR) má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3–6 měsíců.

Před zvážení léčby metforminem u pacientů s GFR < 60 ml/min mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku Linagliptin/Metformin STADA, je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky.

**Tabulka 1:** Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

GFR ml/min	Metformin	Linagliptin
60–89	Maximální denní dávka je 3 000 mg. V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.	Žádná úprava dávky

45–59	Maximální denní dávka je 2 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Žádná úprava dávky
30–44	Maximální denní dávka je 1 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Žádná úprava dávky
< 30	Metformin je kontraindikován.	Žádná úprava dávky

#### *Porucha funkce jater*

Podávání přípravku Linagliptin/Metformin STADA se nedoporučuje u pacientů s poruchou funkce jater z důvodu léčivé látky metformin (viz body 4.3 a 5.2). Klinická zkušenost s kombinací linagliptin/metformin u pacientů s poruchou funkce jater chybí.

#### Pediatrická populace

V klinickém hodnocení nebyla u pediatrických pacientů ve věku od 10 do 17 let stanovena účinnost (viz body 4.8, 5.1 a 5.2). Léčba linagliptinem se proto u dětí a dospívajících nedoporučuje. Linagliptin nebyl zkoumán u pediatrických pacientů ve věku do 10 let.

#### Způsob podání

Přípravek Linagliptin/Metformin STADA se má užívat dvakrát denně spolu s jídlem ke snížení gastrointestinálních nežádoucích účinků spojených s metforminem.

Všichni pacienti mají pokračovat v dietě s odpovídajícím rozložením příjmu sacharidů v průběhu dne. Pacienti s nadváhou mají pokračovat v dietě s omezením příjmu energie.

Pokud je nějaká dávka opomenuta, je třeba ji užít ihned, jakmile si na ni pacient vzpomene. Nesmí však být užita dvojnásobná dávka ve stejnou dobu. V takovém případě je třeba opomenutou dávku vynechat.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- diabetické prekóma
- závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min)
- akutní stavy s potenciálem ke změně funkce ledvin, jako je dehydratace, těžká infekce, šok.
- onemocnění, které může vést k hypoxii tkání (zejména akutní onemocnění nebo zhoršení chronického onemocnění), jako je dekompenzované srdeční nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok.
- porucha funkce jater, akutní otrava alkoholem, alkoholismus (viz bod 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Obecně

Přípravek Linagliptin/Metformin STADA nemá být podáván u pacientů s diabetem I. typu.

#### Hypoglykemie

Když byl linagliptin přidán k derivátu sulfonylurey k již existující léčbě metforminem, výskyt hypoglykemie se oproti placebu zvýšil.

Deriváty sulfonylurey a inzulínu jsou známy tím, že způsobují hypoglykémii. Proto se doporučuje opatrnost, pokud je přípravek Linagliptin/Metformin STADA užíván v kombinaci s derivátem sulfonylurey a/nebo inzulínem. Lze zvážit snížení dávky derivátu sulfonylurey nebo inzulínu (viz bod 4.2).

Hypoglykemie není zjištěna jako nežádoucí účinek linagliptinu, metforminu nebo linagliptinu a

metforminu. V klinických hodnoceních byly frekvence výskytu hypoglykemie srovnatelně nízké u pacientů užívajících linagliptin v kombinaci s metforminem nebo samotný metformin.

#### Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiopulmonálním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým pracovníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, porucha funkce jater, nedostatečně kontrovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako současné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dyspnoe, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómou. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

#### Podávání jódových kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Metformin má být vysazen před provedením zobrazovacího vyšetření nebo během něj a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

#### Renální funkce

GFR má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, viz bod 4.2. Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

#### Funkce srdce

U pacientů se srdečním selháním hrozí vyšší riziko hypoxie a poruchy funkce ledvin. U pacientů se stabilním chronickým srdečním selháním lze kombinaci linagliptin/metformin používat při pravidelném monitorování funkce srdce a ledvin. U pacientů s akutním a nestabilním srdečním selháním je kombinace linagliptin/metformin kontraindikována (viz bod 4.3).

#### Operace

Podávání metforminu musí být ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

#### Starší pacienti

Při léčbě pacientů ve věku 80 let a vyšším (viz bod 4.2) je nutná opatrnost.

#### Změna klinického stavu pacientů s dříve kontrolovaným diabetem II. typu

Protože kombinace linagliptin/metformin obsahuje metformin, má být pacient s diabetem II. typu dříve dobře kontrolovaným kombinací linagliptin/metformin, u kterého se vyvíjí laboratorní abnormality nebo klinické onemocnění (zejména nejasné a špatně definované onemocnění), okamžitě vyšetřen za účelem vyloučení ketoacidózy nebo laktátové acidózy.

Vyšetření má zahrnovat elektrolyty séra a ketolátky, hladinu glukózy v krvi, a pokud je to indikováno,

pH krve, laktát, pyruvát a hladinu metforminu. Pokud se zjistí jakákoliv forma acidózy, je nutno ihned přerušit podávání kombinace linagliptin/metformin a zahájit další vhodná nápravná opatření.

#### Akutní pankreatitida

Používání inhibitorů DPP-4 je spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. U pacientů užívajících linagliptin byla pozorována akutní pankreatitida. Ve studii kardiovaskulární a renální bezpečnosti (CARMELINA) s mediánem observačního období 2,2 roku byla pozitivně posouzená akutní pankreatitida hlášena u 0,3 % pacientů léčených linagliptinem a u 0,1 % pacientů užívajících placebo. Pacienti mají být informováni o typických příznacích akutní pankreatitidy. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, je třeba podávání kombinace linagliptin/metformin ukončit; pokud je akutní pankreatitida potvrzena, léčba kombinací linagliptin/metformin se nemá znovu zahájit. U pacientů s anamnézou pankreatitidy je třeba opatrnosti.

#### Bulózní pemfigoid

U pacientů užívajících linagliptin byl pozorován bulózní pemfigoid. Ve studii CARMELINA byl bulózní pemfigoid hlášen u 0,2 % pacientů léčených linagliptinem a nebyl hlášen u žádného pacienta užívajícího placebo. Při podezření na bulózní pemfigoid se má kombinace linagliptin/metformin vysadit.

#### Vitamin B12

Metformin může snižovat hladinu vitamínu B12. Riziko nízké hladiny vitamínu B12 roste se zvyšující se dávkou metforminu, délkou léčby a/nebo u pacientů s rizikovými faktory, o nichž je známo, že způsobují nedostatek vitamínu B12. V případě podezření na nedostatek vitamínu B12 (např. anémie nebo neuropatie) je třeba sledovat hladinu vitamínu B12 v séru. U pacientů s rizikovými faktory způsobujícími nedostatek vitamínu B12 může být nutné pravidelné monitorování vitamínu B12. Léčba metforminem má pokračovat tak dlouho, dokud je tolerována a není kontraindikována, a v souladu s aktuálními klinickými doporučeními postupy má být zajištěna vhodná léčba upravující nedostatek vitamínu B12.

#### Linagliptin/Metformin STADA obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Takové studie ale byly provedeny s jednotlivými léčivými látkami, tj. s linagliptinem a metforminem. Současné podávání opakovaných dávek linagliptinu a metforminu významně nezměnilo u zdravých dobrovolníků i pacientů farmakokinetiku linagliptinu nebo metforminu.

#### Linagliptin

##### *Hodnocení interakcí in vitro*

Linagliptin je slabým kompetitivním a slabým až středně silným ireverzibilním inhibitorem izoenzymu CYP3A4, jiné CYP izoenzymy ale neinhibuje. Není induktorem CYP izoenzymů.

Linagliptin je substrátem glykoproteinu P a slabě inhibuje glykoproteinem P zprostředkovaný transport digoxinu. Na základě těchto výsledků a studií lékových interakcí *in vivo* je považováno za nepravděpodobné, že by linagliptin vedl k interakcím s jinými substráty P-gp.

##### *Hodnocení interakcí in vivo*

##### Účinky dalších léčivých přípravků na linagliptin

Klinické údaje popsané níže naznačují, že riziko klinicky významných interakcí se současně podávanými léčivými přípravky je nízké.

##### Metformin:

Opakované podávání metformin-hydrochloridu v dávce 850 mg třikrát denně současně s linagliptinem v dávce 10 mg jednou denně nevedlo u zdravých jedinců ke klinicky významné změně

farmakokinetiky linagliptinu.

Deriváty sulfonylurey:

Farmakokinetika linagliptinu v dávce 5 mg v rovnovážném stavu se nezměnila současným podáním jednotlivé dávky 1,75 mg glibenklamidu (glyburidu).

Ritonavir:

Současné podání jednotlivé perorální dávky 5 mg linagliptinu a opakovaných perorálních dávek 200 mg ritonaviru, silného inhibitoru glykoproteinu P a CYP3A4, zvýšilo AUC linagliptinu přibližně dvojnásobně a  $C_{max}$  linagliptinu přibližně trojnásobně. Koncentrace nevázané látky, které jsou obvykle menší než 1 % terapeutické dávky linagliptinu, byly zvýšeny 4–5krát po současném podávání s ritonavirem. Simulace rovnovážných plazmatických koncentrací linagliptinu s ritonavirem a bez něj naznačily, že zvýšená expozice nebude spojena se zvýšenou akumulací. Tyto změny ve farmakokinetice linagliptinu nebyly považovány za klinicky významné. Proto se neočekávají klinicky významné interakce s jinými inhibitory glykoproteinu P/CYP3A4.

Rifampicin:

Opakované podávání 5 mg linagliptinu s rifampicinem, silným induktorem glykoproteinu P a CYP3A4, vedlo k 39,6% poklesu AUC, respektive 43,8% poklesu  $C_{max}$  linagliptinu v rovnovážném stavu, a k přibližně o 30 % snížené inhibici DPP-4 v době minimálních (trough) koncentrací. Plné účinnosti linagliptinu v kombinaci se silnými induktory P-gp by tedy nemuselo být dosaženo, zvláště pokud jsou podávány dlouhodobě. Nebylo zkoumáno současné podávání s jinými silnými induktory glykoproteinu P a CYP3A4, jako je karbamazepin, fenobarbital a fenytoin.

#### Účinky linagliptinu na jiné léčivé přípravky

Jak je uvedeno níže, v klinických studiích neměl linagliptin klinicky významný účinek na farmakokinetiku metforminu, glyburidu, simvastatinu, warfarinu, digoxinu nebo perorálních antikoncepčních přípravků, což poskytuje *in vivo* důkaz o nízké tendenci k vyvolání interakcí se substráty CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glykoproteinu P a transportérem organických kationtů (OCT).

Metformin:

Opakované podávání linagliptinu v dávce 10 mg denně současně s 850 mg metformin-hydrochloridu, který je substrátem OCT, nemělo žádný významný účinek na farmakokinetiku metforminu u zdravých jedinců. Proto není linagliptin inhibitorem transportu zprostředkovaného OCT.

Deriváty sulfonylurey:

Opakované podávání linagliptinu v perorální dávce 5 mg současně s jednotlivou perorální dávkou 1,75 mg glibenklamidu (glyburidu) vedlo ke klinicky nevýznamnému 14% snížení AUC i  $C_{max}$  glibenklamidu. Protože glibenklamid je metabolizován primárně CYP2C9, tyto údaje také podporují závěr, že linagliptin není inhibitorem CYP2C9. Klinicky významné interakce se neočekávají s jinými deriváty sulfonylurey (například glipizidem, tolbutamidem a glimepiridem), které jsou podobně jako glibenklamid primárně eliminovány prostřednictvím CYP2C9.

Digoxin:

Opakované podávání linagliptinu v dávce 5 mg denně spolu s opakovanými dávkami 0,25 mg digoxinu nemělo žádný účinek na farmakokinetiku digoxinu u zdravých jedinců. Linagliptin tedy *in vivo* není inhibitorem transportu zprostředkovaného glykoproteinem P.

Warfarin:

Opakované denní dávky linagliptinu 5 mg nezměnily farmakokinetiku S(–) nebo R(+) warfarinu, který je substrátem CYP2C9, a to po podání warfarinu v jednotlivé dávce.

Simvastatin:

Opakované denní dávky linagliptinu měly u zdravých jedinců minimální účinek na farmakokinetiku simvastatinu, citlivého substrátu CYP3A4, v rovnovážném stavu. Po podávání supratherapeutické dávky 10 mg linagliptinu současně se 40 mg simvastatinu denně po dobu 6 dní se plazmatická AUC

simvastatinu zvýšila o 34 % a plazmatická  $C_{max}$  o 10 %.

Perorální antikoncepční přípravky:

Současné podávání s 5 mg linagliptinu nezměnilo farmakokinetiku levonorgestrelu nebo ethinylestradiolu v rovnovážném stavu.

### Metformin

*Kombinace vyžadující bezpečnostní opatření při podávání*

Glukokortikoidy (podávané systémově nebo lokálně), beta-2-agonisté a diuretika mají ze své podstaty hyperglykemickou aktivitu. Pacient o tom má být informován a je třeba provádět častější kontroly hladiny glukózy v krvi, a to zejména na začátku léčby takovými léčivými přípravky. Pokud je to nutné, je třeba upravit dávku léčivých přípravků působících proti hyperglykemii během léčby takovými léčivými přípravky a po jejich vysazení.

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitory, antagonisté receptoru pro angiotenzin II a diuretika, zvláště kličková. Při zahájení léčby nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

### Transportéry organických kationtů (OCT)

Metformin je substrát transportérů OCT1 i OCT2. Současné podávání metforminu s

- inhibitory OCT1 (jako je verapamil) může snižovat účinnost metforminu,
- induktory OCT1 (jako je rifampicin) může zvyšovat gastrointestinální absorpci a účinnost metforminu,
- inhibitory OCT2 (jako je cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavukonazol) může snižovat renální eliminaci metforminu, což může vést ke zvýšení koncentrace metforminu v plazmě,
- inhibitory OCT1 i OCT2 (jako je krizotinib, olaparib) může změnit účinnost a renální eliminaci metforminu.

Doporučuje se proto opatrnost zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin, když jsou tyto léky podávány současně s metforminem, protože koncentrace metforminu v plazmě se může zvyšovat. Je-li třeba, může být zvážena úprava dávky metforminu, protože inhibitory/induktory OCT mohou měnit účinnost metforminu.

*Souběžné použití se nedoporučuje*

### Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojená se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater.

### Jódové kontrastní látky

Kombinace linagliptin/metformin musí být vysazena před zobrazovacím vyšetřením nebo v době jeho provedení a její podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Podávání linagliptinu těhotným ženám nebylo studováno. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Omezené množství údajů naznačuje, že použití metforminu u těhotných žen není spojeno se zvýšeným rizikem vrozených malformací. Studie reprodukční toxicity na zvířatech s metforminem nenaznačují škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Neklinické reprodukční studie nenasvědčily o aditivním teratogenním účinku, který by bylo možno přičíst současnému podávání linagliptinu a metforminu.

Kombinace linagliptin/metformin se během těhotenství nemá podávat. Pokud pacientka plánuje otěhotnění nebo pokud otěhotní, je nutno léčbu kombinací linagliptin/metformin přerušit a co nejdříve ji změnit na léčbu inzulinem, aby se snížilo riziko malformací plodu spojené s abnormální hladinou glukózy v krvi.

#### Kojení

Studie na zvířatech prokázaly vylučování metforminu i linagliptinu do mléka u potkanů v laktaci. U člověka je metformin vylučován do lidského mateřského mléka v malém množství. Není známo, zda je do lidského mateřského mléka vylučován linagliptin. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/ukončit podávání kombinace linagliptin/metformin.

#### Fertilita

Účinek kombinace linagliptin/metformin na fertilitu člověka nebyl studován. U samic a samců potkana nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky linagliptinu na fertilitu (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Kombinace linagliptin/metformin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti však musí být upozorněni na riziko hypoglykemie, pokud kombinaci linagliptin/metformin užívají v kombinaci s jinými léčivými přípravky ze skupiny antidiabetik, o kterých je známo, že způsobují hypoglykémii (například deriváty sulfonylurey).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost linagliptinu v dávce 2,5 mg dvakrát denně (nebo jeho bioekvivalentu v dávce 5 mg jednou denně) v kombinaci s metforminem byla hodnocena u více než 6 800 pacientů s diagnózou diabetes mellitus II. typu. Ve studiích kontrolovaných placebem bylo léčeno více než 1 800 pacientů terapeutickou dávkou buď 2,5 mg linagliptinu dvakrát denně, nebo jejím bioekvivalentem v dávce 5 mg linagliptinu jednou denně v kombinaci s metforminem po dobu  $\geq 12/24$  týdnů.

V souhrnné analýze sedmi placebem kontrolovaných hodnocení byl celkový výskyt nežádoucích příhod u pacientů léčených placebem a metforminem srovnatelný s výskytem pozorovaným u linagliptinu v dávce 2,5 mg a metforminu (54,3 % a 49,0 %). Přerušení léčby z důvodu nežádoucích příhod bylo srovnatelné mezi pacienty, kteří dostávali placebo a metformin, a pacienty léčenými linagliptinem a metforminem (3,8 % a 2,9 %).

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem linagliptinu s metforminem byl průjem (1,6 %) se srovnatelnou frekvencí jako u metforminu s placebem (2,4 %).

Může dojít k hypoglykémii, když se kombinace linagliptin/metformin podává současně s derivátem sulfonylurey ( $\geq 1$  případ na 10 pacientů).

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené ve všech klinických hodnoceních u kombinace linagliptin a metformin nebo při použití jednotlivých složek (linagliptin nebo metformin) v klinických hodnoceních či v období po uvedení léčivého přípravku na trh jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů. Nežádoucí účinky hlášené dříve u jedné z léčivých látek mohou být možnými nežádoucími účinky i u kombinace linagliptin/metformin, i když nebyly v klinických hodnoceních s tímto léčivým přípravkem pozorovány.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a absolutní frekvence výskytu. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) nebo velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 2:** Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali linagliptin a metformin v monoterapii (jako jednotlivé složky nebo v kombinaci) nebo jako přídatnou léčbu k jiné antidiabetické léčbě, v klinickém hodnocení a ze zkušenosti po uvedení přípravku na trh

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Frekvence nežádoucího účinku</b>
Nežádoucí účinek	
<b>Infekce a infestace</b>	
Nazofaryngitida	méně časté
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Hypersenzitivita (např. bronchiální hyperreaktivita)	méně časté
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Hypoglykemie <sup>1</sup>	velmi časté
Laktátová acidóza <sup>§</sup>	velmi vzácné
Snížení hladiny/deficit vitamínu B12 <sup>§, †</sup>	časté
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Poruchy chuti <sup>§</sup>	časté
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Kašel	méně časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Snížená chuť k jídlu	méně časté
Průjem	časté
Nauzea	časté
Pankreatitida	vzácné <sup>#</sup>
Zvracení	méně časté
Zácpa <sup>2</sup>	méně časté
Bolest břicha <sup>§</sup>	velmi časté
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Poruchy funkce jater <sup>2</sup>	méně časté
Hepatitida <sup>§</sup>	velmi vzácné
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Angioedém	vzácné
Kopřivka	vzácné
Erytém <sup>§</sup>	velmi vzácné
Vyrážka	méně časté
Pruritus	méně časté
Bulózní pemfigoid	vzácné <sup>#</sup>
<b>Vyšetření</b>	
Zvýšení amylázy	méně časté
Zvýšení lipázy*	časté

\* Na základě zvýšení lipázy na > 3násobek ULN pozorovaného v klinických hodnoceních

# Na základě studie *kardiovaskulární a renální bezpečnosti linagliptinu (CARMELINA)*, viz také níže

§ Zjištěné nežádoucí účinky při monoterapii metforminem. Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravcích obsahujících metformin

† Viz bod 4.4

<sup>1</sup> Nežádoucí účinky pozorované u kombinace linagliptin/metformin s deriváty sulfonylurey

<sup>2</sup> Nežádoucí účinky pozorované u kombinace linagliptin/metformin s inzulinem

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Hypoglykemie*

V jedné studii byl linagliptin podáván jako přídatná léčba k metforminu s derivátem sulfonylurey. Když byl linagliptin a metformin podáván v kombinaci s derivátem sulfonylurey, byla hypoglykemie nejčastěji hlášenou nežádoucí příhodou (linagliptin s metforminem a derivátem sulfonylurey 23,9 % oproti 16,0 % u placebo s metforminem a derivátem sulfonylurey).

Když byl linagliptin a metformin podáván v kombinaci s inzulinem, byla hypoglykemie nejčastěji

hlášenou nežádoucí příhodou, ale vyskytovala se v míře srovnatelné s kombinací placebo a metforminu s inzulinem (linagliptin s metforminem a inzulinem 29,5 % oproti 30,9 % u skupiny s placebem s metforminem a inzulinem); frekvence vážných epizod (vyžadujících pomoc) byla přitom nízká (1,5 %, respektive 0,9 %).

#### *Další nežádoucí účinky*

Gastrointestinální poruchy, jako je nauzea, zvracení, průjem a snížená chuť k jídlu a bolest břicha, se vyskytují nejčastěji při zahájení léčby kombinací linagliptin/metformin nebo metformin-hydrochloridem a ve většině případů ustupují spontánně. Preventivně se doporučuje užívat kombinace linagliptin/metformin během jídla nebo po něm. Gastrointestinální snášenlivost může též zlepšit pomalé zvyšování dávky metformin-hydrochloridu.

#### Studie kardiovaskulární a renální bezpečnosti linagliptinu (CARMELINA)

Ve studii CARMELINA byla hodnocena kardiovaskulární a renální bezpečnost linagliptinu v porovnání s placebem u pacientů s diabetem II. typu a se zvýšeným kardiovaskulárním (KV) rizikem prokázaným stávajícím makrovaskulárním nebo renálním onemocněním (viz bod 5.1). Do studie bylo zařazeno 3 494 pacientů léčených linagliptinem (5 mg) a 3 485 pacientů užívajících placebo. Oba typy léčby byly přidány ke standardní léčbě cílené na místní standardy HbA<sub>1c</sub> a na KV rizikové faktory. Celková incidence nežádoucích příhod a závažných nežádoucích účinků byla u pacientů užívajících linagliptin podobná jako u pacientů užívajících placebo. Bezpečnostní údaje z této studie byly ve shodě s dříve známým bezpečnostním profilem linagliptinu.

U léčené populace byly závažné hypoglykemické příhody (vyžadující pomoc) hlášeny u 3,0 % pacientů užívajících linagliptin a u 3,1 % pacientů užívajících placebo. U pacientů, kteří při vstupu do studie užívali derivát sulfonylurey, byla incidence závažné hypoglykemie 2,0 % u pacientů léčených linagliptinem a 1,7 % u pacientů užívajících placebo. U pacientů léčených při vstupu do studie inzulinem byla incidence závažné hypoglykemie 4,4 % u pacientů léčených linagliptinem a 4,9 % u pacientů užívajících placebo.

V celém observačním období studie byla pozitivně posouzená akutní pankreatitida hlášena u 0,3 % pacientů léčených linagliptinem a u 0,1 % pacientů užívajících placebo.

Bulózní pemfigoid byl ve studii CARMELINA hlášen u 0,2 % pacientů léčených linagliptinem a nebyl hlášen u žádného pacienta užívajícího placebo.

#### Pediatrická populace

V klinických hodnoceních u pediatrických pacientů ve věku od 10 do 17 let s diabetem mellitem II. typu byl bezpečnostní profil linagliptinu celkově podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému u dospělé populace.

#### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

#### **4.9 Předávkování**

##### Linagliptin

Během kontrolovaných klinických hodnocení u zdravých jedinců nebyly jednotlivé dávky až do 600 mg linagliptinu (odpovídá 120násobku doporučené dávky) spojeny se zvýšením nežádoucích příhod závislých na dávce. U člověka neexistuje žádná zkušenost s dávkami nad 600 mg.

### Metformin

Hypoglykemie nebyla pozorována při dávkách metformin-hydrochloridu až do výše 85 g, ačkoliv se za těchto okolností objevovala laktátová acidóza. Značné předávkování metformin-hydrochloridem nebo současná přítomnost rizikových faktorů mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza je naléhavý stav, který je nutno léčit za hospitalizace v nemocnici. Nejúčinnějším způsobem odstranění laktátu a metformin-hydrochloridu je hemodialýza.

### Vedení léčby

V případě předávkování je vhodné provést obvyklá podpurná opatření, například odstranit nevstřebaný přípravek z gastrointestinálního traktu, a pokud je to nutné, zahájit klinické monitorování a klinická opatření.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu, kombinace perorálních antidiabetik, ATC kód: A10BD11.

Linagliptin/metformin STADA sestává ze dvou léčivých přípravků působících proti hyperglykemii, které mají doplňující se mechanismus účinku při zlepšení kontroly glykemie u pacientů s diabetem II. typu: linagliptin, inhibitor dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4), a metformin-hydrochlorid, zástupce třídy biguanidů.

### Linagliptin

#### *Mechanismus účinku*

Linagliptin je inhibitorem enzymu DPP-4 (dipeptidyl-peptidáza 4), enzymu, který je zapojen do inaktivace inkretinových hormonů GLP-1 (*glukagon-like* peptid-1) a GIP (glukózo-dependentní inzulinotropní peptid). Tyto hormony jsou enzymem DPP-4 rychle degradovány. Oba inkretiny jsou zapojeny do fyziologické regulace homeostázy glukózy. Inkretiny se v průběhu dne vylučují na nízké bazální úrovni a jejich hladiny se zvyšují okamžitě po příjmu jídla. GLP-1 a GIP zvyšují biosyntézu inzulinu a jeho sekreci z beta buněk pankreatu za přítomnosti normální či zvýšené hladiny glukózy v krvi. Vedle toho GLP-1 také snižuje sekreci glukagonu z pankreatických alfa buněk, což má za následek pokles výdeje glukózy z jater. Linagliptin se velmi efektivně a reverzibilně váže na DPP-4, a tím vede k setrvalému zvýšení a prodloužení hladin aktivních inkretinů. Linagliptin v závislosti na glukóze zvyšuje sekreci inzulinu a snižuje sekreci glukagonu, čímž vede k celkovému zlepšení glukózové homeostázy. Linagliptin se váže na DPP-4 selektivně a *in vitro* vykazuje > 10 000násobnou selektivitu oproti aktivitě na DPP-8 nebo DPP-9.

### Metformin

#### *Mechanismus účinku*

Metformin-hydrochlorid je biguanid působící proti hyperglykemii a snižující jak bazální, tak i postprandiální plazmatickou hladinu glukózy. Nezvyšuje sekreci inzulinu, a proto nevyvolává hypoglykemii.

Metformin-hydrochlorid může působit třemi mechanismy:

- 1) v játrech snížením produkce glukózy inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy,
- 2) ve svalích zvýšením citlivosti na inzulin, zlepšením periferního vychytávání a využití glukózy,
- 3) ve střevě opožděnou absorpcí glukózy.

Metformin-hydrochlorid stimuluje intracelulární syntézu glykogenu účinkem na glykogensyntázu. Metformin-hydrochlorid zvyšuje transportní kapacitu všech dosud známých typů membránových transportérů glukózy (GLUT).

Nezávisle na svém působení na glykemii má metformin-hydrochlorid u člověka příznivé účinky na metabolismus lipidů. To bylo prokázáno při terapeutických dávkách v kontrolovaných klinických studiích se střední nebo dlouhou dobou trvání. Metformin-hydrochlorid snižuje hladinu celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridů.

#### *Klinická účinnost a bezpečnost*

##### Linagliptin jako přídavná terapie k léčbě metforminem

U pacientů s nedostatečnou kontrolou glykemie při monoterapii metforminem byla hodnocena účinnost a bezpečnost linagliptinu v kombinaci s metforminem ve dvojitě zaslepené studii kontrolované placebem, a to v trvání 24 týdnů. Linagliptin přidaný k metforminu vedl k významnému zlepšení HbA<sub>1c</sub> (změna -0,64 % ve srovnání s placebem) z průměrného výchozího stavu HbA<sub>1c</sub> 8 %. Linagliptin také vedl k významnému zlepšení plazmatické hladiny glukózy nalačno (FPG = *fasting plasma glucose*) o -21,1 mg/dl a hladiny glukózy za 2 hodiny postprandiálně (PPG = *postprandial glucose*) o -67,1 mg/dl ve srovnání s placebem i k tomu, že větší část pacientů dosáhla cílového HbA<sub>1c</sub> < 7,0 % (28,3 % s linagliptinem oproti 11,4 % s placebem). Výskyt hypoglykemie pozorovaný u pacientů léčených linagliptinem byl podobný jako u placeba. Tělesná hmotnost se mezi skupinami významně nelišila.

Ve 24 týdnů trvající faktoriální studii počáteční léčby s kontrolou placebem vedl linagliptin v dávce 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s metforminem (500 mg nebo 1 000 mg dvakrát denně) k významnému zlepšení parametrů glykemie ve srovnání s jednotlivými léčivými látkami v monoterapii, což je shrnuto v tabulce 3 (průměrný výchozí stav HbA<sub>1c</sub> 8,65 %).

**Tabulka 3:** Parametry glykemie při finální návštěvě (studie trvající 24 týdnů) pro linagliptin a metformin samostatně i v kombinaci u pacientů s diagnózou diabetes mellitus II. typu, kteří byli nedostatečně kontrolováni dietou a tělesnou aktivitou

	Placebo	Linagliptin 5 mg jednou denně <sup>1</sup>	Metformin HCl 500 mg dvakrát denně	Linagliptin 2,5 mg dvakrát denně <sup>1</sup> + metformin HCl 500 mg dvakrát denně	Metformin HCl 1 000 mg dvakrát denně	Linagliptin 2,5 mg dvakrát denně <sup>1</sup> + metformin HCl 1 000 mg dvakrát denně
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>						
Počet pacientů	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Výchozí stav (průměr)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Změna z výchozího stavu (adjustovaný průměr)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Rozdíl proti placebu (adjustovaný průměr) (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)
Pacienti, (n, %) kteří dosáhli HbA <sub>1c</sub> < 7 %	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Pacienti (%) užívající záchrannou léčbu	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3

<b>FPG (mg/dl)</b>						
Počet pacientů	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Výchozí stav (průměr)	203	195	191	199	191	196
Změna z výchozího stavu (adjustovaný průměr)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Rozdíl proti placebu (adjustovaný průměr) (95% CI)	--	-19 (-31; -6)	-26 (-38; -14)	-43 (-56; -31)	-42 (-55; -30)	-60 (-72; -47)

<sup>1</sup> Celková denní dávka linagliptinu se rovná 5 mg

Průměrná snížení HbA<sub>1c</sub> od výchozího stavu byla obecně výraznější u pacientů s vyššími výchozími hodnotami HbA<sub>1c</sub>. Účinky na plazmatické lipidy byly obecně neutrální. Pokles tělesné hmotnosti u kombinace linagliptinu a metforminu byl podobný poklesu pozorovanému u metforminu samotného nebo placeba; u pacientů na samotném linagliptinu nenastala od výchozího stavu žádná změna hmotnosti. Výskyt hypoglykemie byl podobný napříč léčebnými skupinami (placebo 1,4 %, linagliptin 5 mg 0 %, metformin 2,1 % a linagliptin 2,5 mg s metforminem dvakrát denně 1,4 %).

Účinnost a bezpečnost linagliptinu v dávce 2,5 mg dvakrát denně *oproti* 5 mg jednou denně v kombinaci s metforminem u pacientů s nedostatečnou kontrolou glykemie při léčbě metforminem v monoterapii byla hodnocena v dvojité zaslepené studii kontrolované placebem s trváním v délce 12 týdnů. Linagliptin v dávce 5 mg jednou denně a 2,5 mg dvakrát denně vedl ke srovnatelně (CI: -0,07; 0,19) významnému snížení HbA<sub>1c</sub> -0,80 % (od výchozího stavu 7,98 %) a -0,74 % (od výchozího stavu 7,96 %) ve srovnání s placebem. Pozorovaný výskyt hypoglykemie u pacientů léčených linagliptinem byl podobný jako u placeba. Tělesná hmotnost se mezi skupinami významně nelišila.

#### Linagliptin jako přídatná léčba k terapii kombinací metforminu a derivátu sulfonylurey

Placebem kontrolovaná studie trvající 24 týdnů byla provedena ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti linagliptinu v dávce 5 mg oproti placebu u pacientů nedostatečně léčených kombinací metforminu a derivátu sulfonylurey. Linagliptin vedl k významnému zlepšení HbA<sub>1c</sub> (změna o -0,62 % ve srovnání s placebem) z průměrné výchozí hodnoty HbA<sub>1c</sub> 8,14 %. Linagliptin také vykázal významné zlepšení, pokud jde o pacienty dosahující cílového HbA<sub>1c</sub> < 7,0 % (31,2 % u linagliptinu oproti 9,2 % u placeba) a také u plazmatické glykemie nalačno (FPG) se snížením -12,7 mg/dl ve srovnání s placebem. Tělesná hmotnost se mezi skupinami významně nelišila.

#### Linagliptin jako přídatná léčba ke kombinované terapii metforminem a empagliflozinem

U pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem a empagliflozinem (10 mg (n = 247) nebo 25 mg (n = 217)) vedla 24týdenní léčba přídatnou terapií 5 mg linagliptinu k upraveným průměrným snížením HbA<sub>1c</sub> oproti výchozímu stavu o -0,53 % (významný rozdíl oproti přídatnému placebu -0,32 % (95% CI -0,52; -0,13), respektive -0,58 % (významný rozdíl vůči přídatnému placebu -0,47 % (95% CI -0,66; -0,28). V porovnání s placebem dosáhl statisticky významně větší podíl pacientů s výchozím HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0 % a léčených linagliptinem v dávce 5 mg cílového HbA<sub>1c</sub> < 7 %.

#### Linagliptin v kombinaci s metforminem a inzulinem

Placebem kontrolovaná studie trvající 24 týdnů byla provedena ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti linagliptinu (5 mg jednou denně) přidaného k inzulinu spolu s metforminem nebo bez metforminu. V tomto hodnocení 83 % pacientů užívalo metformin v kombinaci s inzulinem. Linagliptin v kombinaci s metforminem a inzulinem vedl k významnému zlepšení hodnot HbA<sub>1c</sub> v této podskupině s -0,68% (CI: -0,78; -0,57) upravenou průměrnou změnou od výchozího stavu (průměrná výchozí hodnota HbA<sub>1c</sub> 8,28 %) ve srovnání s placebem v kombinaci s metforminem a inzulinem. Ani v jedné z obou skupin nenastala žádná významná změna tělesné hmotnosti od výchozího stavu.

#### Data o linagliptinu jako přídavné léčbě k metforminu ve srovnání s glimepiridem po 24 měsících

Ve studii srovnávající účinnost a bezpečnost přidání linagliptinu v dávce 5 mg nebo glimepiridu (průměrná dávka 3 mg) u pacientů s nedostatečnou kontrolou glykemie při monoterapii metforminem byla průměrná snížení HbA<sub>1c</sub> u linagliptinu -0,16 % (průměrná výchozí hodnota HbA<sub>1c</sub> 7,69 %) a -0,36 % u glimepiridu (průměrná výchozí hodnota HbA<sub>1c</sub> 7,69 %), přičemž průměrný léčebný rozdíl byl 0,20 % (97,5% CI: 0,09; 0,299). Výskyt hypoglykemie ve skupině linagliptinu (7,5 %) byl významně nižší než ve skupině glimepiridu (36,1 %). U pacientů léčených linagliptinem došlo k významnému průměrnému snížení tělesné hmotnosti od výchozích hodnot ve srovnání s významným nárůstem tělesné hmotnosti u pacientů léčených glimepiridem (-1,39 oproti +1,29 kg).

#### Linagliptin jako přídavná léčba u starších pacientů (věk ≥ 70 let) s diabetem II. typu

Účinnost a bezpečnost linagliptinu u starších pacientů (věk ≥ 70 let) s diabetem II. typu byla hodnocena v dvojité zaslepené studii s trváním 24 týdnů. Pacienti užívali jako již existující léčbu metformin a/nebo derivát sulfonylurey a/nebo inzulin. Dávkování již existující antidiabetické léčby bylo udržováno stabilní během prvních 12 týdnů, poté byly povoleny úpravy této léčby. Linagliptin vedl k významnému zlepšení HbA<sub>1c</sub> (-0,64 % změna ve srovnání s placebem po 24 týdnech) z průměrného výchozího stavu HbA<sub>1c</sub> 7,8 %. Ve srovnání s placebem linagliptin také vykázal významné zlepšení hodnot plazmatické glykemie nalačno (FPG). Tělesná hmotnost se mezi skupinami významně nelišila.

V souhrnné analýze pacientů ve vyšším věku (≥ 70 let) s diabetem II. typu (n = 183), kteří užívali metformin a bazální inzulin jako již existující léčbu, linagliptin v kombinaci s metforminem a inzulinem vedl, ve srovnání s placebem v kombinaci s metforminem a inzulinem, k významnému zlepšení hodnot HbA<sub>1c</sub> s -0,81% (CI: -1,01; -0,61) upravenou průměrnou změnou od výchozího stavu (průměrná výchozí hodnota HbA<sub>1c</sub> 8,13 %).

#### Studie kardiovaskulární a renální bezpečnosti linagliptinu (CARMELINA)

CARMELINA byla randomizovaná studie u 6 979 pacientů s diabetem II. typu a se zvýšeným KV rizikem prokázaným makrovaskulárním nebo renálním onemocněním v anamnéze u pacientů léčených linagliptinem v dávce 5 mg (3 494) nebo užívajících placebo (3 485), které byly přidány ke standardní léčbě cílené na místní standardy HbA<sub>1c</sub>, na KV rizikové faktory a na renální onemocnění. Hodnocená populace zahrnovala 1 211 (17,4 %) pacientů ve věku ≥ 75 let a 4 348 (62,3 %) pacientů s poruchou funkce ledvin. Přibližně 19 % populace mělo eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 28 % populace mělo eGFR ≥ 30 až < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a 15 % mělo eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Průměrná hodnota HbA<sub>1c</sub> při vstupu do studie byla 8,0 %.

Studie byla navržena k průkazu non-inferiority primárního kardiovaskulárního cílového parametru, složeného z času do prvního výskytu kardiovaskulárního úmrtí nebo nefatálního infarktu myokardu (IM) nebo nefatální cévní mozkové příhody (3P-MACE). Renální složený cílový parametr byl definován jako úmrtí z renálních příčin nebo dlouhotrvající konečné stadium onemocnění ledvin nebo dlouhotrvající snížení eGFR o 40 % nebo více.

Po dobu sledování s mediánem 2,2 roku nezvyšoval linagliptin po přidání ke standardní léčbě riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod či renálních příhod. Nebylo zvýšené riziko hospitalizace z důvodu srdečního selhání, což byl další posuzovaný cílový parametr porovnávaný se standardní léčbou bez linagliptinu u pacientů s diabetem II. typu (tabulka 4).

**Tabulka 4:** Kardiovaskulární a renální výsledky podle léčebných skupin ve studii CARMELINA

	<b>Linagliptin 5 mg</b>		<b>Placebo</b>		<b>Poměr rizik (95% CI)</b>
	Počet subjektů (%)	Incidence na 1 000 PY*	Počet subjektů (%)	Incidence na 1 000 PY*	
Počet pacientů	3 494		3 485		
Primární KV složený cílový parametr (úmrť z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM, nefatální CMP)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundární renální složený cílový parametr (úmrť z renálních příčin, ESRD, dlouhotrvající pokles eGFR o 40 %)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Celková mortalita	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Úmrť z KV příčin	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalizace z důvodu srdečního selhání	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

\* PY = pacient-roky

\*\* Test non-inferiority k průkazu, že horní hranice 95% CI pro poměr rizik je menší než 1,3

V analýzách progresu albuminurie (změna z normoalbuminurie na mikro- nebo makroalbuminurii nebo z mikroalbuminurie na makroalbuminurii) byl odhadovaný poměr rizik u linagliptinu v porovnání s placebem 0,86 (95% CI: 0,78; 0,95).

#### Studie kardiovaskulární bezpečnosti linagliptinu (CAROLINA)

CAROLINA byla randomizovaná studie u 6 033 pacientů s diabetem II. typu s časným nástupem a se zvýšeným KV rizikem nebo zjištěnými komplikacemi, kteří byli léčeni linagliptinem v dávce 5 mg (3 023) nebo glimepiridem v dávce 1-4 mg (3 010) přidaným ke standardní léčbě (včetně existující léčby metforminem u 83 % pacientů) cílené na místní standardy HbA<sub>1c</sub> a na KV rizikové faktory. Průměrný věk byl u hodnocené populace 64 let, přičemž bylo zahrnuto 2 030 (34 %) pacientů ve věku ≥70 let. Hodnocená populace zahrnovala 2 089 (35 %) pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a 1 130 (19 %) pacientů s poruchou funkce ledvin a s eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ve výchozím stavu. Průměrný HbA<sub>1c</sub> byl ve výchozím stavu 7,15 %.

Studie byla navržena k průkazu non-inferiority primárního kardiovaskulárního cílového parametru, složeného z času do prvního výskytu kardiovaskulárního úmrť nebo nefatálního infarktu myokardu (IM) nebo nefatální cévní mozkové příhody (3P-MACE).

Po dobu sledování s mediánem 6,25 roku nezvyšoval linagliptin po přidání ke standardní léčbě v porovnání s glimepiridem riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (viz tabulka 5). Výsledky byly konzistentní u pacientů léčených s použitím i bez použití metforminu.

**Tabulka 5:** Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE) a mortalita podle léčebných skupin ve studii CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Poměr rizik (95% CI)
	Počet subjektů (%)	Incidence na 1 000 PY*	Počet subjektů (%)	Incidence na 1 000 PY*	
Počet pacientů	3 023		3 010		
Primární KV složený cílový parametr (úmrť z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM, nefatální CMP)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Celková mortalita	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Úmrť z KV příčin	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitalizace z důvodu srdečního selhání	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

\* PY = pacient-roky

\*\* Test non-inferiority k průkazu, že horní hranice 95% CI pro poměr rizik je menší než 1,3

Po celou dobu léčby (medián trvání léčby byl 5,9 roku) byl podíl pacientů se středně závažnou nebo závažnou hypoglykemií 6,5 % u linagliptinu oproti 30,9 % u glimepiridu, závažná hypoglykemie se vyskytla u 0,3 % pacientů léčených linagliptinem oproti 2,2 % pacientů léčených glimepiridem.

#### Metformin

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) stanovila dlouhodobý přínos intenzivní kontroly hladiny glukózy v krvi u diabetu II. typu. Analýza výsledků pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání samotné diety ukázala:

- významný pokles absolutního rizika jakékoliv komplikace související s diabetem ve skupině metforminu (29,8 příhody/1 000 pacient-roků) proti dietě samotné (43,3 příhody/1 000 pacient-roků),  $p = 0,0023$ , a proti kombinovaným skupinám derivátu sulfonylurey a inzulínu v monoterapii (40,1 příhody/1 000 pacient-roků),  $p = 0,0034$ ,
- významný pokles absolutního rizika jakékoliv mortality související s diabetem: metformin 7,5 příhody/1 000 pacient-roků, dieta samotná 12,7 příhody/1 000 pacient-roků,  $p = 0,017$ ;
- významný pokles absolutního rizika celkové mortality: metformin 13,5 příhody/1 000 pacient-roků proti dietě samotné 20,6 příhody/1 000 pacient-roků, ( $p = 0,011$ ), a proti kombinovaným skupinám derivátu sulfonylurey a inzulínu v monoterapii 18,9 příhody/1 000 pacient-roků ( $p = 0,021$ ),
- významný pokles absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1 000 pacient-roků, dieta samotná 18 příhod/1 000 pacient-roků ( $p = 0,01$ ).

#### Pediatriká populace

Klinická účinnost a bezpečnost empagliflozinu 10 mg s potenciálním zvýšením dávky na 25 mg nebo linagliptinu 5 mg jednou denně byly zkoumány u dětí a dospívajících ve věku od 10 do 17 let s diabetem mellitem II. typu ve dvojité zasklepené, randomizované, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami (DINAMO) po dobu 26 týdnů a v pokračovacím období sledování bezpečnosti této studie s dvojité zasklepenou aktivní léčbou po dobu až 52 týdnů. Ve studii podstupovalo 91 % pacientů existující léčbu metforminem jako přídatnou léčbu k dietě a tělesnému cvičení. Ve výchozím stavu byla průměrná hodnota HbA<sub>1c</sub> 8,03 %. Při léčbě linagliptinem v dávce 5 mg nedošlo k významnému zlepšení HbA<sub>1c</sub>. Po 26 týdnech činil léčebný rozdíl v upravené průměrné změně hodnoty HbA<sub>1c</sub> mezi linagliptinem a placebem -0,34 % (95% CI -0,99; 0,30;  $p = 0,2935$ ). Upravená průměrná změna hodnoty HbA<sub>1c</sub> oproti výchozímu stavu byla 0,33 % u pacientů léčených linagliptinem a 0,68 % u pacientů, jimž bylo podáváno placebo (viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Studie bioekvivalence u zdravých jedinců ukázaly, že kombinované tablety obsahující linagliptin/metformin-hydrochlorid jsou bioekvivalentní současnému podávání linagliptinu a metformin-hydrochloridu v tabletách samostatně.

Podávání kombinace linagliptin/metformin 2,5/1 000 mg s jídlem nemělo za následek žádnou změnu v celkové expozici linagliptinu. U metforminu nenastala žádná změna AUC, nicméně průměrné vrcholové koncentrace metforminu v séru při podávání s jídlem poklesly o 18 %. Ve stavu sytosti bylo pozorováno zpoždění času dosažení vrcholových koncentrací metforminu v séru o 2 hodiny. Není pravděpodobné, že by tyto změny byly klinicky významné.

Následující informace odráží farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek kombinace linagliptin/metformin.

### Linagliptin

Farmakokinetika linagliptinu byla rozsáhle prozkoumána u zdravých jedinců a u pacientů s diabetem II. typu. Po perorálním podání dávky 5 mg zdravým dobrovolníkům nebo pacientům se linagliptin rychle vstřebal, vrcholová plazmatická koncentrace (medián  $t_{max}$ ) se objevila za 1,5 hodiny po podání dávky.

Koncentrace linagliptinu v plazmě klesá trifázicky s dlouhým terminálním poločasem (terminální poločas linagliptinu delší než 100 hodin), což je dáno zejména saturabilní těsnou vazbou linagliptinu na DPP-4, a nepřispívá k akumulaci léčivé látky. Jak bylo zjištěno při perorálním podávání opakovaných dávek 5 mg linagliptinu, efektivní poločas pro akumulaci linagliptinu je přibližně 12 hodin. Při podávání 5 mg linagliptinu jednou denně je plazmatických koncentrací rovnovážného stavu dosaženo třetí dávkou. Plazmatická AUC linagliptinu se zvýšila přibližně o 33 % po 5mg dávkách v rovnovážném stavu ve srovnání s první dávkou. Intraindividuální, respektive interindividuální koeficienty variace AUC linagliptinu byly malé (12,6 %, respektive 28,5 %). Vzhledem k vazbě linagliptinu na DPP-4, která je závislá na koncentraci, není farmakokinetika linagliptinu na základě celkové expozice lineární. Ve skutečnosti se celková plazmatická AUC linagliptinu zvýšila méně než úměrně dávce, zatímco nevázaná AUC se zvýšila zhruba úměrně dávce. Farmakokinetika linagliptinu se obecně podobala u zdravých jedinců a u pacientů s diabetem II. typu.

### *Absorpce*

Absolutní biologická dostupnost linagliptinu je přibližně 30 %. Současný příjem potravy s vysokým obsahem tuku vedl k prodloužení času do dosažení  $C_{max}$  o 2 hodiny a ke snížení  $C_{max}$  o 15 %, ale nebyl pozorován žádný vliv na AUC 0-72hod. Není očekáván žádný klinicky významný účinek změn  $C_{max}$  a  $t_{max}$ ; z tohoto důvodu je možné linagliptin užívat spolu s jídlem nebo bez jídla.

### *Distribuce*

Následkem vazby v tkáních je průměrný zdánlivý distribuční objem v rovnovážném stavu po jednotlivé nitrožilní dávce 5 mg linagliptinu zdravým jedincům přibližně 1 110 litrů, což svědčí o tom, že je linagliptin ve značné míře distribuován do tkání. Vazba linagliptinu na plazmatické proteiny je závislá na koncentraci, klesá z asi 99 % při 1 nmol/l k 75-89 % při  $\geq 30$  nmol/l, což odráží saturaci vazby na DPP-4 se stoupající koncentrací linagliptinu. Ve vysokých koncentracích, kdy je DPP-4 plně saturována, se 70-80 % linagliptinu vázalo na jiné plazmatické proteiny než DPP-4, z čehož plyne, že 20-30 % bylo v plazmě nevázáno.

### *Biotransformace*

Po perorální dávce 10 mg [ $^{14}$ C] linagliptinu bylo přibližně 5 % radioaktivity vyloučeno močí. Metabolismus hraje v eliminaci linagliptinu podřadnou roli. Byl detekován jeden hlavní metabolit s relativní expozicí 13,3 % linagliptinu v rovnovážném stavu a bylo zjištěno, že je farmakologicky neúčinný, a tak nepřispívá k plazmatické inhibiční aktivitě linagliptinu vůči DPP-4.

### *Eliminace*

Po perorální dávce [ $^{14}$ C] linagliptinu zdravým jedincům bylo přibližně 85 % podané radioaktivity

vyloučeno stolicí (80 %) nebo močí (5 %) během 4 dnů dávkování. Renální clearance v rovnovážném stavu byla přibližně 70 ml/min.

#### *Porucha funkce ledvin*

Expozice linagliptinu u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin byla za podmínek rovnovážného stavu srovnatelná se zdravými jedinci. Při středně těžké poruše funkce ledvin bylo pozorováno střední zvýšení expozice, a to asi 1,7krát ve srovnání s kontrolou. Expozice u pacientů s diagnózou diabetes mellitus II. typu se závažným stupněm renální insuficience byla zvýšena asi 1,4krát ve srovnání s pacienty s diagnózou diabetes mellitus II. typu s normální funkcí ledvin. Predikce AUC linagliptinu za rovnovážného stavu u pacientů v terminální fázi renálního selhání svědčily o expozici srovnatelné s expozicí u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin. Vedle toho se neočekává, že by linagliptin byl odstraňován ve významném stupni hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. Není doporučena žádná úprava dávky linagliptinu u pacientů s poruchou funkce ledvin; proto lze pokračovat v podávání linagliptinu ve formě jednosložkové tablety ve stejné celkové denní dávce 5 mg, pokud je podávání kombinace linagliptin/metformin přerušeno z důvodu zjištěné poruchy funkce ledvin.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (podle tříd Childa-Pugha) byla průměrná AUC a  $C_{max}$  linagliptinu podobná jako u odpovídajících zdravých kontrolních jedinců po podání opakovaných dávek 5 mg linagliptinu.

#### *Index tělesné hmotnosti (BMI)*

Index tělesné hmotnosti neměl klinicky významný účinek na farmakokinetiku linagliptinu podle údajů z populační farmakokinetické analýzy fáze I a fáze II. Klinická hodnocení před udělením rozhodnutí o registraci byla provedena při BMI až 40 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Pohlaví*

Pohlaví nemělo klinicky významný účinek na farmakokinetiku linagliptinu podle údajů z populační farmakokinetické analýzy fáze I a fáze II.

#### *Starší pacienti*

Věk neměl klinicky významný účinek na farmakokinetiku linagliptinu podle údajů z populační farmakokinetické analýzy fáze I a fáze II. Starší jedinci (65 až 80 let, nejstarší pacient byl ve věku 78 let) měli srovnatelné plazmatické koncentrace linagliptinu ve srovnání s mladšími jedinci. Minimální koncentrace linagliptinu byly měřeny také u pacientů ve vyšším věku (věk  $\geq 70$  let) s diabetem II. typu ve studii fáze III s trváním 24 týdnů. Koncentrace linagliptinu v této studii byly v rozmezí hodnot pozorovaných dříve u mladších pacientů s diabetem II. typu.

#### *Pediatriká populace*

Pediatriká studie fáze II hodnotila farmakokinetiku a farmakodynamiku linagliptinu v dávce 1 mg a 5 mg u dětí a dospívajících ve věku  $\geq 10$  až  $< 18$  let s diabetem mellitem II. typu. Pozorované farmakokinetické a farmakodynamické parametry byly konzistentní s parametry zjištěnými u dospělých jedinců. Byla prokázána superiorita linagliptinu v dávce 5 mg oproti dávce 1 mg s ohledem na minimální inhibici DPP-4 (72 % oproti 32 %,  $p = 0,0050$ ) a numericky vyšší redukce s ohledem na upravenou průměrnou změnu HbA<sub>1c</sub> (-0,63 % oproti -0,48 %, nevýznamné) od výchozího stavu. V důsledku omezeného souboru dat mají být výsledky interpretovány s opatrností.

Pediatriká studie fáze 3 zkoumala farmakokinetiku a farmakodynamiku (změna hodnoty HbA<sub>1c</sub> oproti výchozímu stavu) linagliptinu v dávce 5 mg u dětí a dospívajících ve věku od 10 do 17 let s diabetem mellitem II. typu. Pozorovaný vztah mezi expozicí a odpovědí byl u pediatrikých a dospělých pacientů obecně srovnatelný, avšak s menším odhadovaným účinkem léku u dětí. Perorální podávání linagliptinu vedlo k expozici v rozsahu zjištěném u dospělých pacientů. Hodnoty zjištěného geometrického průměru minimálních koncentrací a geometrického průměru koncentrací za 1,5 hodiny po podání (představující koncentraci blízkou  $t_{max}$ ) v ustáleném stavu byly 4,3 nmol/l, resp. 12,6 nmol/l. Odpovídající plazmatické koncentrace u dospělých pacientů činily 6,04 nmol/l a 15,1 nmol/l.

### *Rasa*

Rasa neměla žádný zjevný účinek na plazmatické koncentrace linagliptinu na podkladě souhrnné analýzy dostupných farmakokinetických údajů, včetně pacientů bělochů a pacientů hispánského, afrického a asijského původu. Vedle toho byly farmakokinetické charakteristiky linagliptinu podobné ve specifických studiích fáze I u zdravých jedinců Japonců, Číňanů a bělochů i u pacientů s diagnózou diabetes mellitus II. typu afroamerického původu.

### Metformin

#### *Absorpce*

Po perorální dávce metforminu je dosaženo  $t_{max}$  za 2,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost tablety 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu je u zdravých jedinců přibližně 50-60 %. Nevstřebaný podíl zjištěný ve stolici po perorální dávce činil 20-30 %.

Po perorálním podání je absorpce metformin-hydrochloridu saturabilní a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metformin-hydrochloridu je nelineární.

Při doporučené dávce metformin-hydrochloridu v doporučeném dávkovém schématu je dosaženo plazmatických koncentrací rovnovážného stavu za 24 až 48 hodin a dosažené hodnoty jsou obecně nižší než 1 mikrogram/ml. V kontrolovaných klinických hodnoceních nepřesahují maximální plazmatické hladiny metformin-hydrochloridu ( $C_{max}$ ) 5 mikrogramů/ml, a to i při maximálních dávkách.

Příjem potravy snižuje míru absorpce metformin-hydrochloridu a mírně ji pozdržuje. Po podání dávky 850 mg byl pozorován 40% pokles vrcholové plazmatické koncentrace, 25% pokles AUC (plochy pod křivkou) a o 35 minut prodloužený čas do dosažení vrcholové plazmatické koncentrace. Klinický význam těchto poklesů není znám.

#### *Distribuce*

Vazba na proteiny plazmy je zanedbatelná. Metformin-hydrochlorid přestupuje do erytrocytů. Vrcholová koncentrace v krvi je nižší než vrcholová koncentrace v plazmě a objevuje se přibližně ve stejné době. Erytrocyty nejspíš představují sekundární distribuční kompartment. Průměrný distribuční objem ( $V_d$ ) měl rozsah mezi 63-276 l.

#### *Biotransformace*

Metformin-hydrochlorid se vylučuje v nezměněné formě močí. U člověka nebyly identifikovány žádné metabolity.

#### *Eliminace*

Renální clearance metformin-hydrochloridu je  $> 400$  ml/min, což svědčí o tom, že je metformin-hydrochlorid vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorální dávce je zjevný terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodiny.

Při poruše funkce ledvin klesá renální clearance úměrně poklesu clearance kreatininu, a eliminační poločas se tudíž prodlužuje, což vede ke zvýšení hladin metformin-hydrochloridu v plazmě.

#### *Pediatriká populace*

Studie s jednorázovým podáním: po jednotlivé dávce 500 mg metformin-hydrochloridu byl farmakokinetický profil u pediatrických pacientů podobný jako u zdravých dospělých.

Studie s opakovaným podáváním: údaje jsou omezeny na jednu studii. Po opakovaných dávkách 500 mg dvakrát denně po dobu 7 dní u pediatrických pacientů se vrcholová plazmatická koncentrace ( $C_{max}$ ) snížila přibližně o 33 % a systémová expozice ( $AUC_{0-t}$ ) přibližně o 40 % ve srovnání s dospělými diabetiky, kteří dostávali opakované dávky 500 mg dvakrát denně po dobu 14 dní. Protože jsou dávky titrovány individuálně na základě kontroly glykemie, má tento fakt omezený klinický význam.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Linagliptin současně s metforminem

Při současném podávání linagliptinu a metforminu byly provedeny studie obecné toxicity u potkanů s trváním v délce až 13 týdnů. Jediná pozorovaná interakce mezi linagliptinem a metforminem spočívala ve snížení přírůstku tělesné hmotnosti. Žádná jiná přídavná toxicita způsobená kombinací linagliptinu a metforminu nebyla pozorována při úrovních expozice AUC ve výši až do 2- a 23násobku expozice u člověka.

Studie embryofetálního vývoje u březích potkanů nesvědčila o teratogenním účinku, který by se dal přičíst současnému podávání linagliptinu a metforminu při úrovních expozice s AUC až do 4- a 30násobku expozice u člověka.

### Linagliptin

Játra, ledviny a gastrointestinální trakt jsou hlavními cílovými orgány toxicity u myší a potkanů při opakovaném podávání dávek linagliptinu 300násobně vyšších, než je expozice u člověka. U potkanů byly pozorovány účinky na reprodukční orgány, štítnou žlázu a lymfoidní orgány při více než 1 500násobku expozice u člověka. Při středních dávkách byly pozorovány u psů silné pseudoalergické reakce druhotně způsobující kardiovaskulární změny, které byly považovány za specifické pro psy. Játra, ledviny, žaludek, reprodukční orgány, brzlík, slezina a lymfatické uzliny byly cílovými orgány toxicity u opic makaka jávského při více než 450násobku expozice u člověka. Při více než 100násobku expozice u člověka byla hlavním nálezem u těchto opic iritace žaludku.

Linagliptin a jeho hlavní metabolit nevykázaly genotoxický potenciál.

Dvouleté studie kancerogenity s perorálním podáním u potkanů a myší neodhalily žádný důkaz kancerogenity u potkanů a samců myší. Významně vyšší výskyt maligního lymfomu pouze u samic myší při nejvyšší dávce (> 200násobek expozice u člověka) není považován za významný pro člověka (vysvětlení: ne ve vztahu k léčbě, ale díky vysoce variabilní výchozí incidenci). Na základě těchto studií nejsou žádné obavy z kancerogenity u člověka.

Dávka, při které ještě nebylo možno pozorovat nežádoucí účinky (NOAEL) na fertilitu, časný embryonální vývoj a teratogenitu u potkanů, byla určena na >900násobek expozice u člověka. NOAEL pro toxicitu mateřskou, toxicitu embryofetální a toxicitu u potomstva potkanů byla 49násobkem expozice u člověka. Nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky u králíků při >1 000násobku expozice u člověka. NOAEL pro embryofetální toxicitu u králíků byla odvozením stanovena na 78násobek expozice u člověka a pro mateřskou toxicitu byla NOAEL 2,1násobkem expozice u člověka. Proto se považuje za nepravděpodobné, že by linagliptin ovlivňoval reprodukci při terapeutických expozicích u člověka.

### Metformin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Kopovidon

Kukuřičný škrob

Uhličitan sodný (E 500)

Krosopovidon typ A (E 1202)

Magnesium-stearát (E 470b)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/850 mg potahované tablety

*Potahová vrstva tablety*  
Hypromelosa 2910/5 (E 464)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Mastek (E 553b)  
Propylenglykol (E 1520)  
Žlutý oxid železitý (E 172)  
Červený oxid železitý (E 172)

#### Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/1 000 mg potahované tablety

*Potahová vrstva tablety*  
Hypromelosa 2910/5 (E 464)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Mastek (E 553b)  
Propylenglykol (E 1520)  
Červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Přípravek Linagliptin/Metformin STADA se dodává v blistrech nebo lahvičkách.

#### Blistry:

Jedno balení přípravku Linagliptin/Metformin STADA obsahuje 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 a 120 potahovaných tablet a vícečetná balení obsahují 120 (2 balení po 60), 180 (2 balení po 90), 180 (3 balení po 60) a 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet v Al-OPA/Al/PVC blistrech.

Jedno balení přípravku Linagliptin/Metformin STADA obsahuje 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 a 120 x 1 potahovanou tabletu a vícečetná balení obsahují 120 (2 balení po 60 x 1), 180 (2 balení po 90 x 1), 180 (3 balení po 60 x 1) a 200 (2 balení po 100 x 1) potahovaných tablet v Al-OPA/Al/PVC jednodávkových perforovaných blistrech.

#### Lahvičky:

##### Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/850 mg potahované tablety:

- Lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) se sáčky silikagelu, s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 60 nebo 180 potahovaných tablet.

##### Linagliptin/Metformin STADA 2,5 mg/1 000 mg potahované tablety:

- Lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) se sáčky silikagelu, s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 60 nebo 180 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

18/430/23-C  
18/431/23-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. 10. 2024

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

31. 10. 2024